

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

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

3 042 191

②1 N° d'enregistrement national : 15 59639

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 471/04 (2017.01), C 07 D 215/00, 241/00,
A 61 P 25/28

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 09.10.15.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.04.17 Bulletin 17/15.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE
EPINIÈRE — FR, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTI-
FIQUE (CNRS) — FR, UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
(PARIS 6) Etablissement public — FR, ASSISTANCE PUBLIQUE -
HOPITAUX DE PARIS — FR, INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET
DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) — FR et UNIVERSITE
PARIS-SUD — FR.

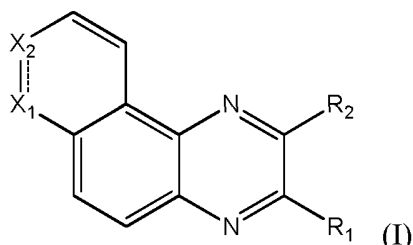
⑦2 Inventeur(s) : FIGADERE BRUNO, FERRIE
LAURENT, LE DOUARON GAEL, RAISMAN-VOZARI
RITA, MICHEL PATRICK et SEPULVEDA JULIA.

⑦3 Titulaire(s) : INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE EPI-
NIÈRE, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS), UNI-
VERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6), ASSISTANCE PUBLIQUE -
HOPITAUX DE PARIS, INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE (INSERM), UNIVERSITE PARIS-SUD.

⑦4 Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤4 DERIVES 1,4,8-TRIAZAPHENANTHRENE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES NEURODEGENERATIVES.

⑤7 La présente invention concerne des composés de for-
mule (I) suivante :



en particulier pour leur utilisation en tant que médica-
ment, notamment dans le traitement ou la prévention de ma-
ladies neurodégénératives, ainsi que leurs procédés de
préparation et les compositions pharmaceutiques les com-
prenant.

FR 3 042 191 - A1



La présente invention concerne des dérivés 1,4,8-triazaphénanthrène, ainsi que leurs
5 procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation
comme médicament, notamment dans le traitement de maladies neurodégénératives.

De plus en plus de personnes souffrent de maladies neurodégénératives telles que la
maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, en raison de l'allongement de l'espérance
10 de vie.

Une maladie qui affecte le fonctionnement du système nerveux, et en particulier du
cerveau, et de façon progressive, est appelée maladie neurodégénérative. Elle peut évoluer
plus ou moins rapidement (quelques semaines à plusieurs années), et souvent de façon
irréversible. Ainsi, le fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, se
15 trouve altéré, ce qui peut conduire à leur mort cellulaire. Selon la région du système nerveux
atteint par la maladie, différents neurones, et donc différentes fonctions, pourront être
affectés comme la motricité, le langage, la mémoire, la perception, l'humeur ou encore la
cognition. Parmi les maladies neurodégénératives les plus fréquemment rencontrées, on peut
citer en particulier la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

20 La maladie d'Alzheimer est une maladie du tissu cérébral entraînant la perte
progressive et irréversible des fonctions cognitives, et touche environ 24 millions de
personnes dans le monde entier. Le premier symptôme est la perte du souvenir des
événements récents (amnésie), puis les déficits cognitifs s'étendent aux domaines du langage
(aphasie), de l'organisation des mouvements (apraxie), de la reconnaissance visuelle
25 (agnosie) et des fonctions exécutives (telles que la prise de décision et la planification).

La maladie de Parkinson affecte également le système nerveux central mais provoque
des troubles moteurs d'évolution progressive et irréversible, avec notamment des déficits de
l'organisation des mouvements et des tremblements du corps.

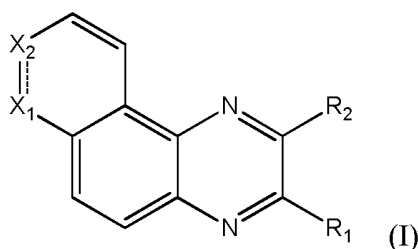
Aujourd'hui, les médicaments prescrits pour ces deux maladies sont symptomatiques
30 et contribuent à retarder l'évolution de la maladie ; aucun ne permet de guérir la maladie, ni

même d'arrêter son évolution, d'où la nécessité de trouver de nouvelles entités chimiques plus actives pour le traitement de ces maladies neurodégénératives.

Les inventeurs de la présente invention ont déjà mis en évidence le potentiel de composés hybrides possédant un noyau amino-quinoxaline dans le traitement de maladies neurodégénératives (WO 2012/131080).

Les inventeurs ont découvert de manière surprenante que les dérivés 1,4,8-triazaphénanthrènes possédaient également une activité neuroprotectrice et étaient capables de passer la barrière hémato-encéphalique.

La présente invention a donc pour objet un composé de formule (I) suivante :



ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique,

dans laquelle :

- ----- représente une liaison simple ou double, de préférence une liaison double,
- X_1 représente :
 - NR_{1a} lorsque ----- représente une liaison simple, et
 - N lorsque ----- représente une liaison double,

X_2 représente :

- $\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$ lorsque ----- représente une liaison simple, et
- CR_{2c} lorsque ----- représente une liaison double,

- R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore, brome ou fluor ; une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de

préférence 1 à 6 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué,

- R_{1a} et R_{2c} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, et
- 5 – R_{2a} et R_{2b} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe (C₁-C₆)alkyle.

Le composé de formule (I) pourra se présenter sous la forme d'un ou plusieurs stéréoisomères plus particulièrement lorsque $X_1 = CR_{2a}R_{2b}$ avec R_{2a} et R_{2b} représentant deux
10 groupes différents et/ou lorsque au moins un groupe parmi R_1 , R_2 , R_{1a} , R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} est un groupe chiral.

Dans la présente invention, on entend désigner par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est
15 généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

Par « sel pharmaceutiquement acceptable » d'un composé, on entend désigner dans la présente invention des sels qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De
20 tels sels comprennent :

- (1) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphresulfonique,
25 l'acide citrique, l'acide éthane-sulfonique, l'acide fumarique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique,

dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; et

- (2) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin (Na^+ , K^+ ou Li^+ par exemple), un ion de métal alcalino-terreux (comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}) ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.

Des solvates acceptables pour l'utilisation pharmaceutique des composés selon la présente invention incluent des solvates conventionnels tels que ceux formés, durant la dernière étape du procédé de préparation des composés selon l'invention, avec le(s) solvant(s) de réaction. A titre d'exemple, il peut être fait mention des solvates formés avec l'eau (appelés communément hydrates) ou avec l'éthanol.

Par groupement « $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant 1 à 6, de préférence 1 à 4, atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, *tert*-butyle, pentyle ou encore hexyle.

Par groupement « $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxy », on entend, au sens de la présente invention, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle tel que défini ci-dessus, lié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou encore *tert*-butoxy.

Par groupement « $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alcynyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une triple liaison et comportant 2 à 6 atomes de carbone. Le groupe $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alcynyle comportera avantageusement une et une seule triple liaison. A titre d'exemple, on peut citer les groupes éthynyle ou propynyle.

Par groupement « aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné aromatique, comportant de préférence de 6 à 10 atomes de

carbone et comprenant un ou plusieurs cycles accolés. il s'agira avantageusement d'un groupement phényle ou naphthyle.

Lorsque le groupement aryle est substitué, il pourra avantageusement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle.

Par « hétéroaryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe aromatique comprenant un ou plusieurs, notamment 1 ou 2, cycles hydrocarbonés accolés, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone, avantageusement 1 à 4 et encore plus
10 avantageusement 1 ou 2, sont chacun remplacés par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'azote et d'oxygène et dans lequel chaque cycle comprend avantageusement 5 à 7 chaînons, de préférence 5 ou 6 chaînons. Avantageusement, il s'agira d'un groupe aromatique comprenant 1 ou 2 cycles hydrocarbonés accolés, chaque cycle étant de 5 ou 6 chaînons, dans lequel 1 ou 2 atomes de carbone sont chacun remplacés par
15 un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'azote et d'oxygène, de préférence choisis parmi les atomes d'azote et d'oxygène, tel que l'azote.

Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, thiényle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, quinolyle, quinoxalyle ou encore indyle. Il s'agira notamment d'un groupe pyridyle, quinoxalyle ou
20 quinolyle, en particulier pyridyle ou quinolyle.

Lorsque le groupement hétéroaryle est substitué, il pourra avantageusement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle.

Par « atome d'halogène », on entend, au sens de la présente invention, les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence de fluor, de chlore et de brome.

Par « insaturée », on entend, au sens de la présente invention, que la chaîne hydrocarbonée peut comportée une ou plusieurs insaturation(s), avantageusement une.

Par « insaturation », on entend, au sens de la présente invention, une double ou une triple liaison carbone-carbone (C=C ou C≡C).

Par « stéréoisomère », on entend, au sens de la présente invention, un isomère géométrique ou un isomère optique.

5 Les isomères géométriques résultent de la position différente des substituants sur une double liaison qui peut avoir alors une configuration Z ou E.

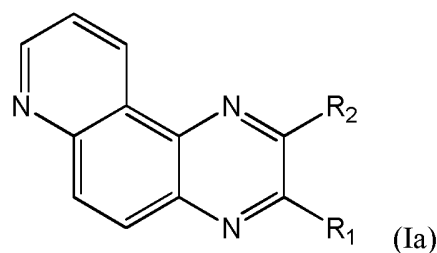
Les isomères optiques résultent notamment de la position différente dans l'espace des substituants sur un atome de carbone comprenant 4 substituants différents. Cet atome de carbone constitue alors un centre chiral ou asymétrique. Les isomères optiques comprennent
 10 les diastéréoisomères et les énantiomères. Les isomères optiques qui sont des images l'un de l'autre dans un miroir mais non superposables sont désignés par « énantiomères ». Les isomères optiques qui ne sont ni superposables, ni images l'un de l'autre dans un miroir sont désignés par « diastéréoisomères ».

Un mélange contenant des quantités égales de deux formes énantiomères
 15 individuelles de chiralité opposée est désigné par « mélange racémique ».

Par « groupe chiral », on entend, au sens de la présente invention, un groupe qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. Un tel groupe chiral pourra comprendre en particulier un atome de carbone chiral, c'est-à-dire un atome de carbone substitué par quatre substituants (incluant l'hydrogène) différents.

20

Selon un mode de réalisation préféré, ===== représente une liaison double. En conséquence, X₁ représente N et X₂ représente un groupe CR_{2c} dans ce mode de réalisation préféré. R_{2c} représentera avantageusement un atome d'hydrogène. Un composé selon la présente invention sera ainsi avantageusement un composé de formule (Ia) suivante :



25

ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique, dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus ou ci-dessous.

5

Dans la définition de R_1 et R_2 , le terme « chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone » représentera plus particulièrement :

- une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone, et plus particulièrement un groupe (C_1-C_6) alkyle tel que défini ci-dessus, ou
- une chaîne hydrocarbonée insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone et comportant au moins une triple liaison, et avantageusement comportant une et une seule triple liaison comme insaturation, et plus particulièrement un groupe (C_2-C_6) alkynyle tel que défini ci-dessus.

15

Avantageusement, R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène tel que le chlore, le fluor et le brome,
- une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH,
- un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

25

En particulier, R_1 et R_2 pourront représenter chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène tel que le chlore, le fluor et le brome,
- 5 – un (C_1-C_6) alkyle,
- un (C_2-C_6) alkynyle, comportant avantageusement une et une seule triple liaison,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, $(C_1-C_6)alcoxy$, OH et aryle ; notamment choisis parmi $(C_1-C_6)alcoxy$ et OH, ou
- 10 – un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, $(C_1-C_6)alcoxy$, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_1-C_6)alcoxy$, OH et aryle ; notamment choisis parmi $(C_1-C_6)alcoxy$ et OH.

15 De préférence, R_1 et R_2 représenteront chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un (C_1-C_6) alkyle,
- un (C_2-C_6) alkynyle, comportant avantageusement une et une seule triple liaison,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, $(C_1-C_6)alcoxy$, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_1-C_6)alcoxy$, OH et aryle ; notamment choisis parmi $(C_1-C_6)alcoxy$ et OH, ou
- 20 – un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_1-C_6)alcoxy$, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_1-C_6)alcoxy$, OH et aryle ; notamment choisis parmi $(C_1-C_6)alcoxy$ et OH.
- 25

Avantageusement, R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C_1-C_6) alkyle ; ou un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome

d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

En particulier, R₁ et R₂ pourront représenter chacun, indépendamment l'un de
5 l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C₁-C₆)alkyle ; ou un groupe phényle, naphthyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolyle, notamment phényle, naphthyle, pyridyle ou quinolyle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy,
10 OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, R₁ représentera un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle tel que méthyle, notamment un atome d'hydrogène.

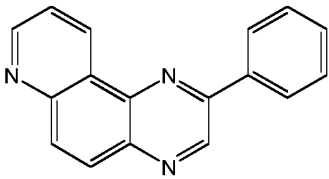
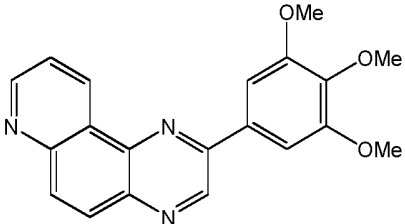
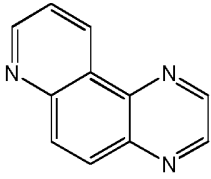
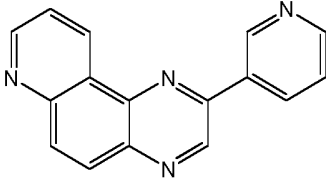
Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, R₂ représentera un groupe aryle ou hétéroaryle, de préférence aryle, éventuellement substitué, notamment par
15 un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH. R₂ pourra représenter en particulier un groupe phényle, naphthyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolyle, notamment phényle, naphthyle, pyridyle ou quinolyle, de préférence
20 phényle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

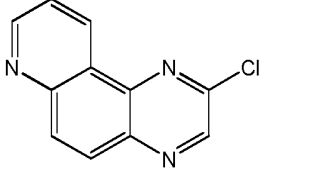
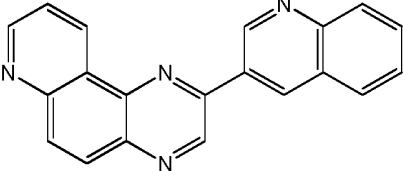
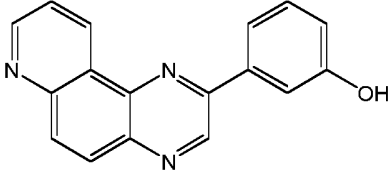
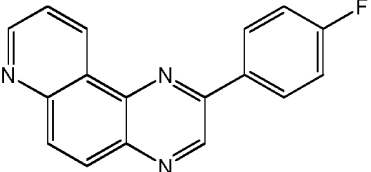
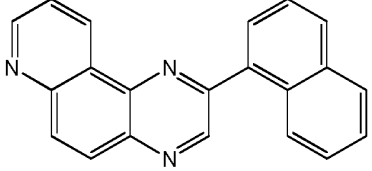
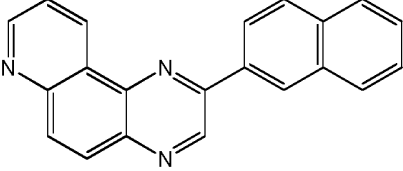
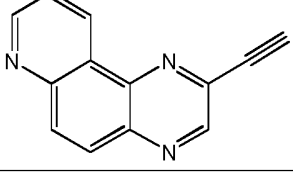
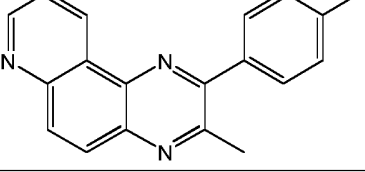
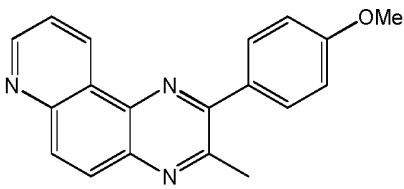
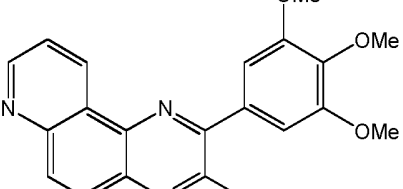
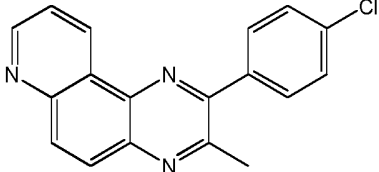
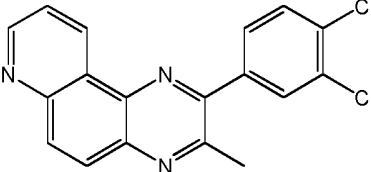
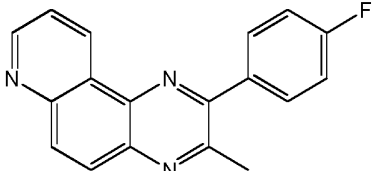
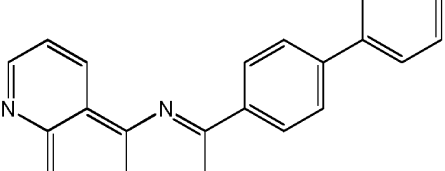
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, R₁ représentera un atome
25 d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle tel que méthyle, notamment un atome d'hydrogène, et R₂ représentera un groupe un groupe aryle ou hétéroaryle, de préférence aryle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy,
30 OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH. R₂ pourra représenter en

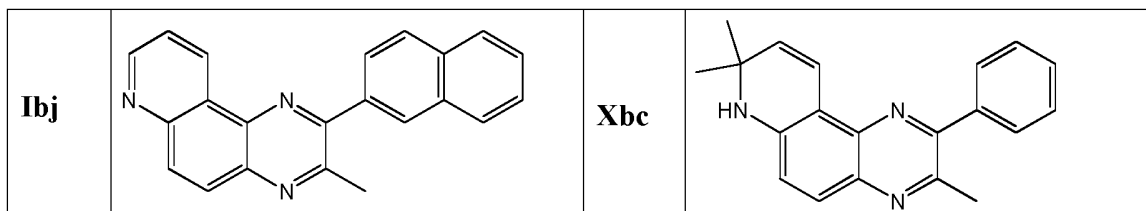
particulier un groupe phényle, naphthyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolye, notamment phényle, naphthyle, pyridyle ou quinolye, de préférence phényle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis
 5 parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

Dans les définitions de R₁ et R₂ ci-dessus, le groupe (C₁-C₆)alkyle pourra être plus particulièrement un groupe méthyle, *n*-butyle, *s*-butyle, *t*-butyle ou *n*-hexyle, tel que méthyle ; le groupe (C₂-C₆)alkynyle pourra être plus particulièrement un groupe éthynyle ; le
 10 groupe aryle éventuellement substitué pourra être plus particulièrement un groupe phényle ou naphthyle, de préférence phényle, éventuellement substitué, tel qu'un groupe phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, *m*-hydroxyphényle, *m*-méthoxyphényle, *p*-méthoxyphényle, *p*-chlorophényle, *p*-fluorophényle, *p*-méthylphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 3,4-dichlorophényle, ou biphényle ; le groupe hétéroaryle éventuellement
 15 substitué pourra être plus particulièrement un groupe pyridyle, quinoxalyle ou quinolye, notamment pyridyle ou quinolye, éventuelle substitué et notamment non substitué, tel qu'un groupe 3-pyridyle ou 3-quinolye.

Les composés de formule (I) pourront notamment être choisis parmi les composés
 20 suivants :

Iac		Iaf	
Iaa		Iag	

Iad		Iam	
Iae		Iah	
Iai		Iaj	
Iak		Ibn	
Ibl		Ibf	
Ibo		Ibp	
Ibh		Ibq	



et leurs sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a également pour objet un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que médicament, notamment en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie neurodégénérative.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la fabrication d'un médicament, notamment d'un médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie neurodégénérative.

La présente invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention d'une maladie neurodégénérative comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus à un patient en ayant besoin.

La maladie neurodégénérative pourra être plus particulièrement la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA) encore appelée maladie de Charcot, et en particulier la maladie de Parkinson.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être formulées pour administration parentérale (par exemple sous-cutanée, intra-péritonéale, intramusculaire, intraveineuse, intracrânienne, intrathécale, etc.), orale, sublinguale, transdermique, locale ou rectale, destinée aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains.

Les formes unitaires d'administration par voie orale appropriées comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, et les formes d'administration parentérale, notamment intra-péritonéale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs de goût ou des édulcorants.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés à des doses comprises entre 0,01 mg et 1000 mg par jour, donnés en une seule dose une fois par jour ou administrés en plusieurs doses tout au long de la journée, par exemple deux fois par jour en doses égales. La dose administrée par jour est avantageusement comprise entre 5 mg et 500 mg, encore

plus avantageusement entre 10 mg et 200 mg. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses sortant de ces gammes ce dont l'homme du métier pourra se rendre compte lui-même.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus pourra comprendre en outre un autre principe actif, utile notamment dans le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives, et avantageusement choisi
5 parmi des inhibiteurs d'acétylcholinestérase tels que le donépézil, la galanthamine, la rivastigmine, la mémantine et la tacrine ; des inhibiteurs de monoamines oxydase tels que la sélégiline ou rasagiline ; des inhibiteurs de catécholamines O-méthyltransférase tels que l'entacapone ; des inhibiteurs glutamatergiques tels que l'amantadine et le baclofène ; des
10 agonistes cholinergiques tels que la sabcoméline ; des agonistes dopaminergiques tels que le pergolide, le cabergoline, le ropirinole et le pramipexole ; des analogues ou précurseurs de neuromédiateurs tels que la L-3,4-dihydroxyphénylalanine ; et des anticholinergiques tels que le trihexyphénidyl et la tropatépine.

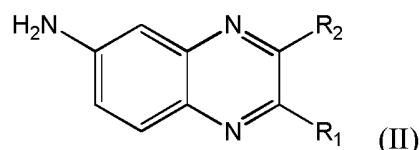
15 La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique selon l'invention pour son utilisation en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie neurodégénérative, notamment telle que définie précédemment.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition
20 pharmaceutique selon l'invention pour la fabrication d'un médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie neurodégénérative, notamment telle que définie précédemment.

La présente invention concerne également une méthode de traitement ou de
25 prévention d'une maladie neurodégénérative, notamment telle que définie précédemment, comprenant l'administration d'une quantité efficace d'une composition pharmaceutique selon l'invention à un patient en ayant besoin.

La présente invention a également pour objet un premier procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus comprenant les étapes successives suivantes :

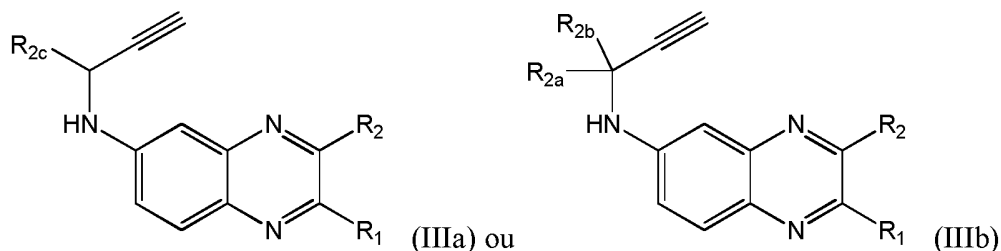
(a1) couplage entre une amino-quinoxaline de formule (II) suivante :



pour laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

avec un halogénure propargylique de formule $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{2c}\text{Hal}$ ou $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}\text{Hal}$ dans laquelle R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, notamment Br ou Cl,

10 pour donner un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) suivante :



pour laquelle R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis précédemment,

(b1) cycloisomérisation du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) obtenu à l'étape précédente et aromatisation lorsque \equiv représente une liaison double pour donner un composé de formule (I), et

15

(c1) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

20 Etape (a1) :

Les produits de départ utilisés pour cette étape (aminoquinoxaline de formule (II)) sont disponibles dans le commerce ou peuvent être facilement préparés par des méthodes bien connues de l'homme du métier. Leur synthèse est notamment décrite dans les

précédentes demandes internationales WO 2010/007179 et WO 2012/131080. Des procédés de synthèse sont également illustrés dans la partie expérimentale ci-après.

Cette réaction de couplage sera avantageusement réalisée en présence d'une base telle que K_2CO_3 ou K_3PO_4 , et notamment un iodure tel que KI, NaI ou nBu_4NI .

5 Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF), le dioxane, la NMP (N-méthyl pyrrolidinone), le DMSO (diméthylsulfoxyde), la DMPU (1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone), l'HMPA (hexaméthylphosphoramide), le DMA (diméthylacétamide) ou un mélange de ceux-ci, et en particulier le DMF, notamment à une température comprise entre 50 et 140°C,
10 notamment d'environ 80°C.

Etape(b1) :

La réaction de cycloisomérisation sera avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur tel qu'un dérivé de cuivre (I) (par ex. $CuCl$, Cu_2O , $CuOTf$, $CuPF_6$ ou $CuBF_4$) ou
15 encore un sel d'argent (par ex. $AgNO_3$, Ag_2CO_3 , AgF , $AgPF_6$, $AgOTf$, $AgBF_4$ ou $CF_3C(O)OAg$). Le catalyseur sera plus particulièrement $CuCl$.

Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO), le chloroforme, le toluène, le DMF, le dioxane, la NMP, la DMPU, l'HMPA, le DMA ou un mélange de ceux-ci, et en particulier le DMSO ou le
20 toluène, notamment à une température comprise entre 70 et 160°C, notamment d'environ 120°C.

Cette réaction de cycloisomérisation s'accompagne spontanément d'une aromatisation du système tricyclique lorsque l'étape (b1) est effectuée à partir d'un composé de formule (IIIa) pour donner un dérivé de type 1,4,8-triazaphénanthrène.

25

Etape(c1) :

L'étape de salification pourra être réalisée dans des conditions bien connues de l'homme du métier, en présence d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable, notamment tel(le) que défini(e) précédemment.

Lorsque le composé se trouve sous une forme solvatée, cette solvation a généralement lieu dans la dernière étape du procédé, le solvant de la forme solvatée étant dans ce cas le solvant du milieu réactionnel.

- 5 La présente invention a également pour objet un second procédé de préparation d'un composé de formule (I) ci-dessus pour lequel au moins l'un de R_1 et R_2 représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué comprenant les étapes successives suivantes :
- 10 (a2) couplage d'un composé de formule (I) selon l'invention pour lequel au moins l'un de R_1 et R_2 représente un atome d'halogène, tel que Cl, Br ou I, notamment Cl, avec un dérivé d'acide boronique de formule $R_3-B(R_4)_2$ ou $R_3-BF_3^+K^-$ pour lequel R_3 représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué, et R_4 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, OH
- 15 ou (C_1-C_6) alcoxy,
- ou avec un dérivé zincique de formule $R_3-Zn-Hal$ pour lequel R_3 est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, notamment Cl, ou avec un dérivé stannique de formule $R_3-SnA_1A_2A_3$ pour lequel R_3 est tel que
- 20 défini ci-dessus et A_1 , A_2 et A_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe (C_1-C_6) alkyle,
- ou avec un dérivé magnésien de formule $R_3-Mg-Hal$ pour lequel R_3 est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, notamment Br,
- 25 ou avec un dérivé silicié de formule R_3-SiMe_2OH , R_3-SiF_3 ou $R_3-Si(OA_1)(OA_2)(OA_3)$ pour lequel R_3 , A_1 , A_2 et A_3 sont tels que définis ci-dessus, ou avec un alcyne de formule $R'-C\equiv CH$ pour lequel R' représente un groupe protecteur ou une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 8 atomes de carbone,

- (b2) lorsque l'étape (a2) a été réalisée avec un alcyne de formule $R'-C\equiv CH$ pour lequel R' représente un groupe protecteur, déprotection du groupe protecteur de la fonction alcyne, et
- (c2) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

Etape (a2) :

Couplage avec un acide boronique de formule $R_3-B(R_4)_2$ ou $R_3-BF_3^-K^+$:

- 10 Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Suzuki bien connues de l'homme du métier.

Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(dppf)$ ou $PdCl_2(PPh_3)_2$, notamment $PdCl_2(PPh_3)_2$.

- 15 Elle pourra être réalisée en présence d'une base telle que K_2CO_3 , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH , $CsOH$ ou $NaOH$, notamment K_2CO_3 .

Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant choisi parmi le dioxane, l'eau et leurs mélanges, plus particulièrement dans un mélange eau/dioxane, notamment au reflux.

- 20 Le dérivé d'acide boronique utilisé pourra être plus particulièrement un acide boronique de formule $R_3-B(OH)_2$.

Couplage avec un dérivé zincique de formule $R_3-Zn-Hal$:

- 25 Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Negishi bien connues de l'homme du métier.

Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$. Un catalyseur au nickel peut aussi être envisagé.

Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant tel que le tétrahydrofurane (THF).

Couplage avec un dérivé stannique de formule $R_3-SnA_1A_2A_3$:

Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Stille bien connues de l'homme du métier.

Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$. L'ajout de sels de cuivre tel que CuTC, CuDPP, ou CuCl pourra être utilisé pour faciliter la réaction.

A_1 , A_2 et A_3 seront avantageusement identiques, et représenteront notamment Me ou Bu, notamment Bu.

Couplage avec un dérivé magnésien de formule $R_3-Mg-Hal$:

Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Kumada bien connues de l'homme du métier.

Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(dppf)$ ou d'un catalyseur au nickel tel que $Ni(acac)_2$, $NiCl_2(dppp)$, $NiCl_2(dppe)$ ou $NiCl_2(dppb)$.

Couplage avec un dérivé silicié de formule R_3-SiMe_2OH , R_3-SiF_3 ou $R_3-Si(OA_1)(OA_2)(OA_3)$:

Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Hiyama bien connues de l'homme du métier.

Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $PdCl_2$, Pd_2dba_3 , $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(dppf)$ ou d'un catalyseur au nickel tel que $Ni(acac)_2$, $NiCl_2(dppp)$, $NiCl_2(dppe)$, $NiCl_2(dppb)$, $NiBr_2.diglyme$ ou $NiCl_2.glyme$.

Cette réaction de couplage sera également avantageusement réalisée en présence d'une source de fluorure tel que TBAF (fluorure de tétra-*n*-butylammonium), TASF (difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium) ou CsF, ou bien d'hydroxyde tel que NaOH ou KOH

A_1 , A_2 et A_3 seront avantageusement identiques, et représenteront notamment Me ou Et.

Couplage avec un alcyne de formule $R^1-C\equiv CH$:

Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Sonogashira bien connues de l'homme du métier.

Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un
5 catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(PPh_3)_2$, notamment $PdCl_2(PPh_3)_2$, et d'un sel de cuivre (I) tel que CuI ou $CuBr$, notamment CuI .

Elle pourra être réalisée en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire ou secondaire, par exemple $NHEt_2$, NEt_3 ou $NEt(iPr)_2$, notamment NEt_3 .

Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant choisi parmi le
10 THF (tétrahydrofurane), l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle et leurs mélanges, plus particulièrement dans du THF, notamment au reflux.

Le couplage de l'étape (a2) sera avantageusement réalisée par une réaction de Suzuki ou de Sonogashira.

15

Etape(b2) :

Le groupe protecteur de la fonction alcyne pourra être un groupement silylé tel que $SiA_4A_5A_6$ où A_4 , A_5 et A_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un
20 groupe (C_1-C_6) alkyle. Il pourra s'agir plus particulièrement d'un groupe triméthylsilyle (TMS).

Il peut être déprotégé dans des conditions bien connues de l'homme du métier, et notamment en présence d'une base telle K_2CO_3 dans le méthanol comme solvant ou bien en présence d'une source de fluorure tel que TBAF dans le THF comme solvant. Une telle déprotection pourra être réalisée à température ambiante ou en chauffant à une température
25 pouvant aller jusqu'au reflux du solvant.

Un composé de formule (I) avec au moins l'un de R_1 et R_2 représentant un groupe $-C\equiv CH$ est ainsi obtenu.

Etape(c2) : voir étape (c1) précédente.

Le composé obtenu par l'un des deux procédés ci-dessus pourra être séparé du milieu réactionnel par des méthodes bien connues de l'homme du métier, comme par exemple par extraction, évaporation du solvant ou encore par précipitation et filtration.

Il pourra également être purifié si nécessaire par des techniques bien connues de l'homme du métier, comme par recristallisation si le composé est cristallin, par distillation, par chromatographie sur colonne sur gel de silice ou alumine ou encore par chromatographie liquide haute performance (HPLC).

La présente invention sera mieux comprise à la lumière des exemples non limitatifs qui suivent.

EXEMPLES

Les abréviations suivantes ont été utilisées dans cette partie.

AMP	: Adénosine 3',5'-monophosphate
dbc-AMP	: Dibutyryl adénosine 3',5'-monophosphate cyclique
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
DCM	: Dichlorométhane
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
équiv.	: Equivalent
ESI	: Ionisation par électrospray
HPLC	: Chromatographie Liquide Haute Performance
HPLC-MS/MS	: Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à deux spectrométries de masse
IR	: Infrarouge
MRM	: Multiple Reaction Monitoring
MS	: Spectre de masse
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
THF	: Tétrahydrofurane
UHPLC	: Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance
UV	: Ultraviolet

Les composés selon l'invention ont été nommés sous la forme Ixy (lorsque ----- représente une liaison simple et $R_{2c} = H$) ou Xxy (lorsque ----- représente une liaison double et $R_{2a} = R_{2b} = Me$) où :

- le premier suffixe x correspond à R_2 ,
- 5 – le second suffixe y correspond à R_1 ,

avec pour les suffixes : **a** = H, **b** = Me, **c** = Ph, **d** = Cl, **e** = *m*-hydroxyphényle, **f** = 3,4,5-triméthoxyphényle, **g** = 3-pyridyle, **h** = *p*-fluorophényle, **i** = 1-naphthyle, **j** = 2-naphthyle, **k** = 1-ethynyle, **l** = *p*-méthoxyphényle, **m** = 3-quinolyle, **n** = *p*-méthylphényle, **o** = *p*-chlorophényle, **p** = 3,4-dichlorophényle, **q** = biphényle.

10

La même nomenclature a été utilisée pour les intermédiaires de synthèse de formule (II) ou (IIIa) (avec $R_{2c} = H$) sous la forme IIxy et IIIxy respectivement.

15 La synthèse des aminoquinoxalines de formule (II) utilisées dans les exemples est soit décrite ci-dessous, soit décrite dans WO 2010/007179 ou WO 2012/131080.

I. Synthèse des composés selon l'invention

Exemple 1 : synthèse du composé **Ibl**

Etape 1 : A une solution de composé **IIIbl** (343 mg, 1,29 mmol, 1 equiv.) dans le diméthylformamide anhydre sont ajoutés 178 mg de K_2CO_3 (1,29 mmol, 1 equiv.), 214 mg de KI (1,29 mmol, 1 equiv.) et 0,288 ml de bromure de propargyle (1,7 mmol, 2 equiv., 80% dans le toluène). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 80°C pendant 24 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de K_2CO_3 , puis extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec
25 une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle en proportions 7:3 puis 6:4 a permis d'obtenir le composé
30 **IIIbl** (71%, 280,0 mg) ainsi que le composé disubstitué (14%, 64,1 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm** : 2.24 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.44 (brs, 1H, NH), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.12

(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 23.9, 33.4, 55.3, 71.8, 80.0, 105.3, 113.8 (2C), 121.4, 128.9, 130.4 (2C), 131.9, 136.1, 142.9, 147.2, 148.1, 154.4, 160.0. **MS (ESI) m/z :** 304.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI) :** m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$: 304.1450 ;
 5 m/z mesuré : 304.1458. **Pureté (HPLC/UV λ à 260 nm) :** 100 %.

Étape 2 : A une solution du composé **IIIbI** (50 mg, 0.166 mmol, 1 equiv.) dans le DMSO (5 mL) est additionné du CuCl (26 mg, 0.183 mmol, 1.1 equiv). Après 8 h à 120°C, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis est additionné NH_3 à 28% (5mL), suivi de CH_2Cl_2 (10 mL) et H_2O (10 mL). La phase aqueuse est extraite 3 fois au CH_2Cl_2 , puis les
 10 phases organiques rassemblés sont lavés 2 fois avec une solution aqueuse de NaCl saturée, séchés sur MgSO_4 , puis concentrés. Après purification sur silice (85:15 / DCM:AcOEt), le produit **IbI** est obtenu (30,2 mg, 62%). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 2.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 9.03 (brs, 1H), 9.45 (dd, $J = 8.0$ et
 15 0.8 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 24.4, 55.4, 113.9 (2C), 122.0 (br), 126.4 (br), 129.8, 130.8 (2C), 131.2, 132.1, 132.5, 138.2, 139.7, 148.9 (br), 151.2 (br), 152.4, 152.8, 160.4. **MS (ESI) m/z :** 302.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI) :** m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$: 302.1293 ; m/z mesuré : 302.1296. **Pureté (HPLC/UV λ à 260 nm) :** 100 %.

20

Les composés suivant ont également été synthétisés selon cette procédure :

Iaa : **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ** 9.47 (ddd, $J = 8.3, 1.8, 0.5$ Hz, 1H), 9.09 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 9.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H).

25

Ibn : **Rendement:** 61% (30.5 mg). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ** 9.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.31, 152.55, 151.32, 148.88, 139.88, 139.13, 138.21, 136.06, 132.55, 132.24, 129.84, 129.28 (2C), 129.14 (2C), 126.41, 121.98, 24.23, 21.35.

MS (ESI) m/z : 286.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$: 286.1344; m/z mesuré: 286.1344. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**:

5 100%.

Ibf: **Rendement**: 51% (25.2 mg). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.9$, 3.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.89 (s, 9H), 2.82 (s, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 153.23, 153.11, 152.47, 151.42 (br), 148.90 (br), 140.06, 138.87, 138.02, 134.27, 132.54 (2C), 129.80, 126.29(br), 122.06, 106.67 (2C), 60.96, 56.31 (2C), 24.27. MS (ESI) m/z : 362.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 362.1505; m/z mesuré: 362.1503. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

15 **Ibo**: **Rendement**: 64% (30.4 mg). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 152.29, 152.05, 151.78 – 149.58 (br), 149.59 – 148.60 (br), 140.28, 138.33, 137.35, 135.39, 132.85, 132.48, 130.76 (2C), 128.75 (2C), 123.16 – 121.57 (br), 24.15. **MS (ESI) m/z** : 306.1, ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 308.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$: 306.0798; m/z mesuré: 306.0800. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

25 **Ibp**: **Rendement**: 50% (196.0 mg). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 9.46 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 2.88 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 152.09, 151.69, 150.71, 149.01, 140.53, 138.80, 133.60, 133.16, 132.94, 132.53, 131.44, 130.45, 129.78, 128.56, 126.29, 122.30, 24.09. **MS (ESI) m/z** : 242.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) et 344.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3$: 340.0408; m/z mesuré: 340.0405. **Purity (HPLC/UV λ at 264 nm)**: 94%.

30

Ibh : Rendement: 52% (19.0 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163.28 (d, *J* = 249.5 Hz), 152.32, 152.18, 151.49, 148.91, 140.10, 138.20, 134.93 (d, *J* = 3.3 Hz, 2C), 132.60, 132.50, 131.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2C), 129.80, 126.31, 122.11, 115.55 (d, *J* = 21.7 Hz), 24.21. MS (ESI) *m/z*: 290.2 ([M+H]⁺, 100). Masse haute résolution (ESI): *m/z* calculé pour [M+H]⁺ C₁₈H₁₃N₃F : 290.1094; *m/z* mesuré : 290.1094. Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm): 100%.

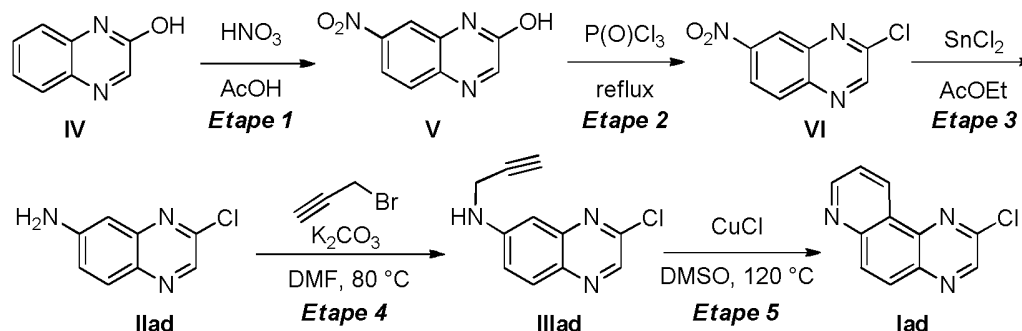
10

Ibq : Rendement: 63% (34.5 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz), 7.80 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 152.93, 152.57, 151.46, 148.97, 142.01, 140.40, 140.11, 138.33, 137.79, 132.60, 132.53, 129.88 (3C), 128.92 (2C), 127.75, 127.20 (4C), 126.45, 122.09, 77.00, 24.30. MS (ESI) *m/z*: 348.2 ([M+H]⁺, 100). Masse haute résolution (ESI): *m/z* calculé pour [M+H]⁺ C₂₄H₁₇N₃ : 340.0408; *m/z* mesuré : 340.0405. Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm): 100%.

20

Ibj : Rendement: 61% (30.1 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 9.42 – 8.68 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.4 and 5.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 6.4 and 5.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 2.95 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 153.35, 152.81, 140.17, 136.34, 133.40, 133.04, 129.82, 129.08, 128.50, 128.24, 127.81, 127.02, 126.72, 126.66, 24.32. MS (ESI) *m/z*: 322.2 ([M+H]⁺, 100). Masse haute résolution (ESI) : *m/z* calculé pour [M+H]⁺ C₂₄H₁₈N₃ : 348.1501; *m/z* mesuré : 348.1499. Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm): 100%.

30 **Exemple 2** : Synthèse du composé Iad



Etape 1 : A une solution de 2-quinoxalinol (20,0 g, 0,137 mol, 1 equiv.) commerciale dans l'acide acétique (200 mL) placé à 0°C , est ajoutée goutte à goutte une solution d'acide nitrique à 70 % (17,4 mL, 0,274 mol, 2 equiv.) diluée dans 20 mL d'acide acétique. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 3 h à température ambiante, la couleur du milieu réactionnel passe de marron à jaune-orangé. Le précipité est récupéré par filtration et lavé à l'eau. Le solide de couleur jaune-orangé obtenu est séché sous vide pendant 48 h pour donner 17,57 g de composé **V** (67%). **RMN ^1H (300 MHz, Acetone- d_6)** δ ppm 9.14 (s, 2H), 8.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

Etape 2 : A une solution du composé **V** (17,570 g, 91,50 mmol, 1 equiv.) dans 80 mL de POCl_3 sont ajoutées 30 gouttes de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est ensuite placé pendant 3 h à reflux. La couleur du milieu réactionnel devient noire. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé lentement dans un b cher de 500 mL rempli de glace pil e. Le précipité est récupéré par filtration et lavé à l'eau. Le solide obtenu est séché sous vide pendant 48 h pour donner le composé **VI** sous forme d'un solide gris (17,02 g, 88%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 8.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 123.7, 124.8, 131.1, 141.1, 143.2, 148.0, 148.7, 149.8.

Etape 3 : A une suspension de composé nitré **VI** (14,36 g, 68,5 mmol, 1 equiv.) dans l'AcOEt (300 mL) est ajouté $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (45,5g, 239,9 mmol, 3,5 equiv.), puis le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 2h. Après refroidissement, NaOH 50% (6 equiv., 480 mmol) est additionné lentement à 0°C et le milieu réactionnel est filtré sur un pad de gel de silice, puis on élue avec de l'acétone à chaud. Après concentration, le résidu est purifié par

recristallisation avec CHCl_3 / Ether de pétrole pour fournir le composé **IIad** sous forme d'un solide jaune (9,65g, 78%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 4.30 (brs, 2H), 7.03 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 107.2, 121.7, 130.3, 135.98, 140.3, 144.2, 147.7, 149.1.

5 **Masse haute résolution (ESI) :** m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{Cl}$: 180.0329 ; m/z mesuré : 180.0326.

Etape 4 : Le composé **IIIad** a été préparé à partir du composé **IIad** selon la procédure décrite à l'exemple 1.

10 Etape 5 : Le composé **Iad** a été préparé à partir du composé **IIIad** selon la procédure décrite à l'exemple 1. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 9.40 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.12 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :** 152.52, 149.36, 147.42, 144.95, 140.28, 140.13, 133.10, 132.92, 129.73, 125.43, 122.53. **IR :** 3049, 1493, 1207, 1146, 900, 841.

15

Exemple 3 : Synthèse du composé **Iaj**

Une suspension du composé chloré **Iad** (100 mg, 0,464 mmol, 1equiv.), de K_2CO_3 (16,8 mg, 1,186 mmol, 2,6 equiv.), d'acide 2-naphtyl-boronique (102 mg, 0,593mmol, 1,3 equiv.) et de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,0139 mmol, 0,03 equiv.) dans un mélange dioxane / H_2O (4 mL/1 mL) est chauffé à reflux pendant 1h. Après refroidissement le milieu réactionnel est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle, lavé une fois avec une solution de 10% de K_2CO_3 . Après séchage sur MgSO_4 , filtration et concentration, le résidu est purifié sur colonne de silice (eluant CH_2Cl_2 : AcOEt, 77 : 33) pour donner le composé **Iaj** sous forme d'un solide jaune pâle (121 mg, 85%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 7.58 (dd, $J = 3.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 3.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.2, 4.3$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.05 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.76 (brs, 1H), 9.13 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.70 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm :** 122.2, 124.4, 126.6, 126.8, 127.4, 127.8, 128.9, 129.1, 130.3, 132.9, 133.4, 133.9, 134.2, 140.0, 140.7, 143.1, 149.5, 150.7, 151.97, 152.0. **IR :** 1728, 1701, 1539, 1499, 1380 1287, 1237,

20

25

30

1210, 1090, 1016, 845, 825, 791, 751, 732. **Masse haute résolution (ESI) :** m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{21}H_{14}N_3$: 308.1188 ; m/z mesuré : 308.1188.

Les composés suivant ont également été synthétisés selon cette procédure :

5 **Iac :** RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ et 1.5 Hz, 2H), 8.26 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (brm, 1H), 7.61 (m, 3H).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 122.3 (br), 126.8 (br), 127.5 (2C), 129.2 (2C), 130.2, 130.3, 132.4, 132.8, 136.5, 140.1, 140.7, 142.9, 149.7 (br), 150.7, 151.9 (br). **Masse haute**
résolution (ESI) : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{17}H_{12}N_3$: 258.1031 ; m/z mesuré : 258.1028.

10

Iae : RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 9.80 (brs, 1H, OH), 9.65 (s, 1H), 9.56 (dd, $J = 8.3$, 1.7 Hz, 1H), 9.14 (dd, $J = 4.3$, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.4$, 4.4 Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 8.2$, 2, 1 Hz 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 158.14, 152.20, 150.10, 148.75, 143.50, 140.15, 138.90,
 15 137.17, 132.07, 131.99, 130.26, 130.03, 125.76, 122.78, 118.26, 117.67, 114.04, 39.52.

Masse haute résolution (ESI) : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{17}H_{12}N_3O$: 274.0980 ; m/z mesuré : 274.0978.

Iaf : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (ddd, $J = 8.3$, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.12
 20 (dd, $J = 4.4$, 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 9.4$, 0.5 Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3$, 4.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.06 (s, 6H), 3.97 (s, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)**
 δ 154.11, 152.12, 150.63, 149.67, 142.97, 140.79, 140.66, 139.96, 132.91, 132.47, 132.16, 130.44, 126.63, 122.31, 105.11, 61.22, 56.62. **IR** 3000-2837, 1588, 1494, 1343, 1235,
 1127, 853. **Masse haute résolution (ESI) :** m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{20}H_{18}N_3$: 348.1348;
 25 m/z mesuré : 348.1353.

Iah : RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (ddd, $J = 8.3$, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.10 (dd, $J = 4.4$, 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.0$, 5.4 Hz, 2H), 8.27 (dd, $J = 9.3$, 0.6 Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.3$, 4.4 Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H).
 30 **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ** 164.35 (d, $J = 251.1$ Hz), 152.00, 149.58 (d, $J = 14.0$ Hz),

142.49, 140.64, 139.84, 132.74, 132.48, 130.19, 129.40 (d, $J = 8.5$ Hz), 126.47, 122.18, 116.30 (d, $J = 21.7$ Hz). **RMN ^{19}F (188 MHz, CDCl_3)** δ 110.66 (tt, $J = 8.5, 5.4$ Hz). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{F}$: 276.0937 ; m/z mesuré : 276.0937.

5

Iam : **RMN ^1H (300 MHz, DMSO)** δ 10.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.71 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.74 (ddd, $J = 7.9, 6.9, 0.9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO)** δ 152.40, 149.21, 148.80, 148.27, 148.09, 143.86, 140.47, 139.10, 135.05, 132.57(2C), 130.97, 130.05, 129.08, 128.88, 128.67, 127.49, 127.33, 125.76, 122.94, 39.52. **IR** : 3048, 1572, 1498, 1300, 1090, 1066, 904, 847, 790, 753. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4$: 309.1140 ; m/z mesuré : 309.1140.

15 **Iai** : **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9.57 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.12 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 9.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.05 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 153.32, 152.00, 149.43, 146.47, 140.46, 139.92, 134.98, 134.12, 132.97, 132.79, 131.21, 130.32, 130.27, 128.86, 128.69, 127.17, 126.61, 126.36, 125.41, 125.13, 122.32. **IR** 3000–2800, 1755, 1586, 1574, 1495, 1377, 1317, 1303, 1088, 1055, 899, 844, 795, 775, 732. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3$: 308.1188; m/z mesuré : 308.1187.

25 **Iag** : **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9.61 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.13 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.61 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 9.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 152.21, 151.12, 149.52, 148.76, 148.38, 142.45, 141.28, 140.12, 134.67, 133.17, 132.78, 132.26, 130.18, 126.43, 123.90, 122.40. **IR** : 3040, 1614, 1589, 1496, 1477, 1391,

30

1304, 1289, 1095, 1075, 845, 790, 702. **Masse haute résolution (ESI) :** m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{16}H_{11}N_4$: 259.0984; m/z mesuré : 259.0984.

Exemple 4 : Synthèse du composé **Iak**

5 A une solution du composé chloré **Iad** (100 mg, 0,464 mmol, 1equiv.) dans le THF 5 mL, est additionné du trimethylsilylacétylène (260 μ L, 1,85 mmol, 4 equiv.), du CuI (4,3mg, 0,0232 mmol, 0,05 equiv.), du PdCl₂(PPh₃)₂ (6,5 mg, 0,0093mmol, 0,02 equiv) puis de la triéthylamine (3 mL). Le mélange réactionnel est porté à reflux sous atmosphère d'argon pendant 48 h, puis refroidit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur un
10 pad de silice, et élué à l'acétate d'éthyle. Après concentration, le résidu est repris dans le méthanol (10 mL), du carbonate de potassium est ajouté (500 mg) et le mélange réactionnel est porté 10 min à reflux. Après refroidissement le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (20 mL), extrait à l'AcOEt trois fois (30 mL) et lavé avec de la saumure deux fois (30 ml). Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le mélange réactionnel est purifié sur gel de
15 silice pour donner un solide brun correspondant au composé **Iak** (48 mg, 50%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 3.50 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.11 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 9.50 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm :** 81.0, 81.6, 122.6, 125.9, 130.1, 133.0, 133.9, 137.4, 140.2, 140.8, 147.7, 149.3, 152.3.

20

Exemple 5 : Synthèse du composé **Xbc**

Etape 1 : A une solution de composé **Iibc** (500.0 mg, 2.13 mmol, 1 equiv.) dans un mélange THF/eau (10.5 / 1 mL) en présence de 10 mg de CuCl₂ (quantité catalytique) et 10 mg de cuivre (quantité catalytique) sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0,41 mL de triéthylamine (2,98 mmol, 1,4 equiv.) et 0,34 mL de 3-chloro-3-méthyl-1-butyne (2.98
25 mmol, 1.4 equiv.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h, hydrolysé par 15 mL d'une solution saturée de K₂CO₃, puis extrait 3 fois au DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur
30 gel de silice dans un mélange DCM : acétate d'éthyle en proportions 85 : 15 a permis

d'obtenir le composé *N*-alkylé correspondant (**9bc**). **Rendement** : 65 % (414.0 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm** : 1.68 (s, 6H), 2.40 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 4.32 (brs, 1H, NH), 7.16 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm** : 23.6, 30.0 (2C), 47.8, 71.2, 86.4, 108.0, 123.2, 128.4 (2C), 128.5, 128.6, 128.8 (2C), 136.1, 139.6, 142.6, 145.8, 147.8, 154.6. **MS (ESI) m/z** : 302,3 ([M+H]⁺, 100). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₀N₃ : 302.1657 ; m/z mesuré : 302.1656. **Pureté (HPLC/UV λ à 254 nm)** : 95 %.

Etape 2 : Une solution de composé **9bc** (300,0 mg, 1,00 mmol, 1 equiv.) en présence de 10 mg de CuCl dans le toluène (5 mL) est mise au reflux sous atmosphère inerte d'azote pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par 10 mL d'une solution saturée de K₂CO₃ puis extrait au DCM. Les phases organiques rassemblées, sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, puis évaporées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange DCM : AcOEt en proportions 10 : 0 jusque 8 : 2 a permis d'obtenir le composé **Xbc**. **Rendement** : 64 % (191.0 mg). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm** : 1.38 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 4.07 (brs, NH, 1H), 5.52 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm** : 23.8, 31.4 (2C), 52.6, 111.7, 118.8, 119.9, 128.0, 128.2 (2C), 128.6, 128.7, 129.2 (2C), 135.7, 138.3, 139.9, 143.0, 147.0, 153.7. **MS (ESI) m/z** : 302.3 ([M+H]⁺, 100).

II. Evaluation biologique

Les composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés neuroprotectrices et neurodifférenciatrices (ou neuritogéniques).

II.1 Effet des composés sur la neuroprotection et la différenciation des neurones dopaminergiques issus de cultures primaires de mésencéphale ventral embryonnaire.

Les composés selon l'invention ont été testés dans un modèle de dégénérescence spontanée des neurones dopaminergiques issus de cultures primaires de mésencéphale ventral

embryonnaire selon le protocole décrit dans l'article de S. Guerreiro *et al.* (2008). Les cultures primaires de mésencéphale ventral embryonnaire ainsi obtenues sont des cultures mixtes contenant environ 50 % de cellules neuronales et 50 % de cellules gliales. Parmi les cellules neuronales, les neurones dopaminergiques représentent 3% des neurones totaux, la majorité des neurones issus de ces cultures étant GABAergiques. Concernant les cellules gliales, elles sont principalement représentées par des astrocytes (> de 95 % des cellules gliales). Ces cultures sont caractérisées par la mort spontanée, progressive et sélective des neurones dopaminergiques en conséquence d'un mécanisme impliquant des astrocytes immatures et une dyshoméostasie calcique (E. Rousseau *et al.* (2013), D. Toulorge *et al.* (2011)). L'effet neuroprotecteur des composés selon l'invention a été évalué par comptage des neurones dopaminergiques (TH⁺) marqués par immunohistochimie de la tyrosine hydroxylase (TH) après 10 jours de culture (DIV 10). L'observation à DIV 10 est directement liée au fait que, d'après la littérature, une grande diminution du nombre de neurones TH⁺ est observé après 10 jours de cultures en l'absence de traitement neuroprotecteur.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Activité neuroprotectrice de composés selon l'invention sur la survie des neurones dopaminergiques issus de mésencéphale ventral embryonnaire.

Composés	% relatif par rapport au contrôle ± erreur standard		
	Neurones TH ⁺ 100 nM	Neurones TH ⁺ 1 µM	Neurones TH ⁺ 10 µM
Contrôle	26,0 ± 0,5		
db-AMPC ^b	100,0 ± 1,4		
Iac	46,6 ± 2,8	64,7 ± 2,9*	91,0 ± 3,7*
Iaa	25,7 ± 1,6	26,2 ± 1,7	30,6 ± 2,3
Iad	27,4 ± 1,6	26,5 ± 1,6	33,8 ± 1,8
Iae	24,7 ± 1,6	47,7 ± 2,6*	99,3 ± 4,4*
Iaf	27,7 ± 1,6	46,8 ± 2,3*	70,8 ± 3,5*

Composés	% relatif par rapport au contrôle \pm erreur standard		
	Neurones TH ⁺ ^a 100 nM	Neurones TH ⁺ ^a 1 μ M	Neurones TH ⁺ ^a 10 μ M
Iag	31,4 \pm 1,7	48,3 \pm 2,4*	96,6 \pm 4,5*
Iam	27,6 \pm 2,0	46,7 \pm 2,7*	97,3 \pm 3,6*
Iah	24,4 \pm 1,4	32,8 \pm 1,8	42,8 \pm 2,2*
Iaj	28,9 \pm 1,8	42,8 \pm 2,1*	94,9 \pm 3,5*
Iak	38,2 \pm 2,1*	40,7 \pm 2,6*	7,0 \pm 1,3*
Ibj	58,1 \pm 2,8	59,2 \pm 2,2	67,3 \pm 2,5*

^a Nombre de neurones TH⁺ par puits exprimé en pourcentage par rapport aux cultures traitées avec le db-AMPC à 1 mM. L'écart standard à la moyenne est obtenu sur trois expériences indépendantes pour les composés actifs dont les conditions sont répliquées trois fois.

^b db-AMPC utilisé à une concentration de 1 mM.

Analyses statistiques : *P<0,05, vs contrôle, analyse de variance à un facteur (one-way ANOVA) suivi d'une analyse *post hoc* de Dunnett.

10 Les résultats montrent une activité particulièrement importante des composés **Iac**, **Iae**, **Iag**, **Iaj** et **Iam** avec un pourcentage de survie quasiment égal à 10 μ M à celui induit par la db-AMPC à 1 mM.

II.2 Etude du passage de la barrière hémato-encéphalique du composé Iac

15 Le composé **Iac** est une 3-phényl-1,4,8-triazaphénanthrène. *In vitro*, il possède une activité neuroprotectrice à une concentration de 1 μ M pour une activité optimal à 10 μ M.

Les propriétés physicochimiques du composé **Iac** ont été comparées aux propriétés physicochimiques théoriques attendues pour un composé actif au niveau central puis le passage de la barrière hémato-encéphalique a été évalué.

5 II.2.1 Prédiction de la capacité d'une molécule à traverser passivement la BHE du SNC (QSARs)^a

Une comparaison des propriétés physico-chimiques de **Iac** avec celles des composés actifs sur le SNC est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

10 Tableau 2. Comparaison des propriétés physico-chimiques de **Iac** avec celles des composés actifs sur le SNC.

Propriétés physicochimiques	Médicaments du SNC ^a	Composé Iac
Activité	< nM	1 μ M
Sélectivité	Élevée	Inconnue
Poids moléculaire	< 450 g.mol ⁻¹	257 g.mol ⁻¹
logP	< 5	2,4 ^b
Donneur de liaisons H	< 3	0
Accepteur de liaisons H	< 7	3
Liaisons rotatives	< 8	1
pKa	7,5–10,5 (éviter les acides)	indéterminé
Aire polaire de surface (PSA)	< 60–70 Å ²	39 Å ² ^c
Solubilité aqueuse	> 60 μ g.mL ⁻¹	< 10 μ g.mL ⁻¹

^aVoir Pajouhesh et Lenz (2005).

^b Les prédictions des logP ont été réalisées avec l'application en ligne gratuite ALOGPS Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>, 2005.

^c Valeur calculée à l'aide de molinspiration (www.molinspiration.com)

Le composé **Iac** possède, en termes de propriétés physicochimiques, la plupart des caractéristiques nécessaires à sa diffusion à travers la BHE. Cependant ce type de prédiction

est limité à la diffusion passive de la molécule et ne prend pas en compte d'éventuelles interactions avec la barrière, telles que la métabolisation par les cytochromes de la BHE, ainsi que les phénomènes de pompes à efflux ou de transport actif. Une étude *in vivo* de passage de la BHE est donc indispensable pour confirmer cette prédiction.

5

II.2.2 Étude *in vivo* du passage de la BHE du composé **Iac**

Le but de cette étude est de vérifier par HPLC couplée à une spectrométrie de masse, la présence du composé **Iac** dans le parenchyme cérébral après un traitement sub-chronique par voie intraveineuse chez la souris.

10

Animaux :

L'étude est réalisée avec des souris CD-1.

Une solution du composé **Iac** est préparée à 0,5 mg/mL dans du sérum physiologique contenant 10% de Cremophor EL®. Une même dose de cette solution est administrée à 6

15

souris par voie intraveineuse (2 µL/g). Après 5 min, 3 souris sont sacrifiées. Après 30 min, les 3 autres souris sont sacrifiées.

Le sang est prélevé et le plasma est séparé par centrifugation. Le cerveau est prélevé après perfusion intracardiaque. Les échantillons sont congelés et conservés à -80°C avant traitement.

20

Traitement des échantillons :

Plasma : 400 µL de chaque échantillon de plasma sont mélangés avec 1 mL d'acétonitrile pour précipiter les protéines et extraire le composé **Iac**.

Cerveau : Chaque cerveau est broyé dans 400 µL de sérum physiologique. 800 µL

25

Extraction :

Les échantillons traités sont agités à l'aide d'un vortex pendant 3 minutes, puis placés dans un sonicateur pendant 3 minutes également. Les protéines précipitées et les résidus solides

30

sont sédimentées par centrifugation (15 000g, 5 minutes à 4°C). Les surnageants sont

transférés dans une microplaque pour être analysés par HPLC-MS/MS.

Analyse par HPLC-MS/MS :

Les échantillons sont analysés avec la méthode décrite ci-dessous, la détection et la
5 quantification, basées sur l'aire des pics, étant réalisées par HPLC-MS/MS en mode MRM.

Les solutions des gammes étalons sont analysées dans la même série d'injections.

Pour le calcul du log [cerveau]/[plasma] permettant de déterminer le passage de la barrière
hématoencéphalique, le volume de plasma moyen d'une souris est évalué à 1,5 mL.

10 Au préalable, une analyse FIA est réalisée comme décrit ci-dessous afin de choisir les
bonnes conditions d'analyses pour la MS/MS. Elle est réalisée en injectant directement dans
le spectromètre de masse le produit **Iac** pur dilué dans un solvant. Il n'y a donc pas de
séparation en HPLC puisqu'il s'agit d'une solution témoin et non d'un extrait de cerveau.
Une solution du composé **Iac** est injectée en flux continu dans le spectromètre masse, et les
15 tensions sont ajustées pour obtenir une intensité optimale pour l'ion moléculaire et un ou
deux ions fils obtenus par fragmentation de l'ion moléculaire.

Analyse par injection en flux continu (Flow injection Analysis - FIA) :

Une solution du composé **Iac** est préparée à 1 mg/mL dans l'acétonitrile. Cette solution est
20 diluée au 1/100.

La mise au point de l'analyse est réalisée avec une UHPLC couplée à un triple quadripôle
Shimadzu LC-MS 8030. Le système est utilisé en mode FIA.

1 µL de la solution diluée est injectée.

Les conditions d'analyse de l'ion moléculaire sont optimisées (source, ionisation). Le rapport
25 m/z de l'ion moléculaire est ajusté. Les tensions sont ajustées (Q1, chambre de collision,
Q3). Le ou les meilleurs fragments sont sélectionnés et leurs rapports m/z ajustés.

Méthode HPLC-MS/MS en mode MRM :

Une solution du composé **Iac** à 10 mM dans le DMSO est diluée à une concentration de
l'ordre du µM pour mettre au point la méthode d'analyse.

30 Les conditions chromatographiques sont optimisées (solvants, pH, mode d'élution, débit,

etc.). Les chromatogrammes sont enregistrés en injectant de préférence 1 μL de solution.

Étalonnage pour dosage dans le plasma :

Une gamme étalon est réalisée à partir de 5 dilutions du composé **Iac** dans du plasma de souris. Les échantillons dans le plasma sont traités et extraits comme indiqué précédemment.

5 Recouvrement (plasma) :

La concentration considérée est de 1 μM ($n = 2$).

Les échantillons sont préparés de manière identique à celle pour l'étalonnage mais dans ce cas, le plasma ne contient pas de composé **Iac**. Ce dernier est présent dans l'acétonitrile en quantité suffisante pour arriver à une concentration équivalente à 1 μM dans du plasma.

10 Étalonnage pour dosage dans le cerveau :

Une gamme étalon est réalisée à partir de 5 dilutions du composé **Iac** dans des cerveaux de souris broyés dans 400 μL de solution saline. Les échantillons dans des cerveaux sont traités et extraits comme indiqué précédemment.

Recouvrement (cerveau) :

15 La quantité considérée est de 1 nmol ($n = 2$).

Les échantillons sont préparés de manière identique à celle pour l'étalonnage mais dans ce cas, le cerveau ne contient pas de composé **Iac**. Ce dernier est présent dans l'acétonitrile en quantité suffisante pour arriver à une quantité équivalente à 1 nmol par cerveau :

20 Une fois les étapes d'étalonnage et de recouvrement effectuées, les échantillons prélevés sur les animaux traités, puis traités et extraits comme indiqué précédemment, sont analysés.

Résultat :

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Délais pour l'euthanasie après injection IV de 1 mg/kg de Iac	Concentration plasmatique (nmol/mL)	Quantité (nmol/cerveau)	Log [cerveau]/[plasma]
5 min	2,47 ± 0,24	5,19 ± 0,25	0,15 ± 0,05
30 min	0,32 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,02 ± 0,10

Conclusion :

Le composé **Iac** est capable de traverser *in vivo* la BHE après administration intraveineuse. Ces résultats confirment les prédictions QSARs.

5

II.3 Essais *in vivo*.

Les effets neuroprotecteurs potentiels de Iac ont été évalués en mesurant les niveaux de dopamine du striatum et le renouvellement de la dopamine dans le modèle de souris de la maladie de Parkinson traitées à la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine).

10 Les souris ont été traitées avec Iac (50 et 100 mg/kg, p.o., dans 1% carboxyméthylcellulose et 0.5% de tween 80) pendant 11 jours consécutifs. MPTP (20 mg/kg; voie intrapéritonéale) ou une solution saline pour les contrôles a été administré aux jours de traitement 4 à 8. Toutes les souris ont été tuées le jour 12 suivant l'administration finale du traitement, puis le

15 déplétion de la dopamine du striatum a été analysé par chromatographie en phase liquide haute pression (HPLC) en combinaison avec une détection électrochimique pour la mesure des niveaux de dopamine monoamine (DA), d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et d'acide homovanillique (HVA). Iac (50 mg/kg et 100 mg/kg) a augmenté les niveaux de DA du striatum (64% et 78%, respectivement). Les niveaux de HVA du striatum ont

20 également été augmenté (25%) mais seulement à la dose la plus élevée de Iac (100 mg/kg). Une diminution du rapport (DOPAC + HVA) / DA a été observée aux doses de 50 mg/kg (30%) et 100 mg/kg (28%) de Iac. Il n'y a pas eu d'effet significatif du traitement par Iac sur les niveaux de DOPAC.

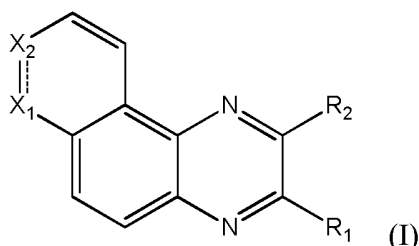
Ces données suggèrent que le traitement à Iac permet de neutraliser une partie de la perte de dopamine et d'atténuer l'augmentation du renouvellement de la dopamine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 5 S. Guerreiro, *et al.* (2008) : « Paraxanthine, the primary metabolite of caffeine, provides protection against dopaminergic cell death via stimulation of ryanodine receptor channels » *Mol. Pharmacol.* 2008, 74 (4), 980e989.
- Mourlevat *et al.* (2003) : « Prevention of Dopaminergic Neuronal Death by Cyclic AMP in Mixed Neuronal/Glial Mesencephalic Cultures Requires the Repression of Presumptive
- 10 Astrocytes » *Molecular Pharmacology* 2003, 64:578–586.
- Pajouhesh et Lenz (2005) : « Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs » *NeuroRx*. 2005, 2: 541–553.
- E. Rousseau, *et al.* (2013) : « The iron-binding protein lactoferrin protects vulnerable dopamine neurons from degeneration by preserving mitochondrial calcium homeostasis »
- 15 *Mol. Pharmacol.* 2013, 84, 888e898.
- D. Toulorge, *et al.* (2011) : « Neuroprotection of midbrain dopamine neurons by nicotine is gated by cytoplasmic Ca²⁺ » *FASEB J.* 2011, 25, 2563e2573.
- WO 2010/007179
- WO 2012/131080

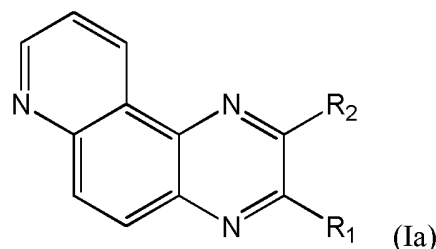
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) suivante :



- 5 ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique,
- dans laquelle :
- ----- représente une liaison simple ou double, de préférence une liaison double,
 - 10 – X_1 représente :
 - NR_{1a} lorsque ----- représente une liaison simple, et
 - N lorsque ----- représente une liaison double,
 - X_2 représente :
 - $\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$ lorsque ----- représente une liaison simple, et
 - 15 ▪ CR_{2c} lorsque ----- représente une liaison double,
 - R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore, brome ou fluor ; une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un
 - 20 hétéroaryle éventuellement substitué,
 - R_{1a} et R_{2c} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, et
 - R_{2a} et R_{2b} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé de formule (Ia) suivante :



ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique, dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 1.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène tel que le chlore, le fluor et le brome,
- un (C₁-C₆)alkyle,
- un (C₂-C₆)alkynyle, comportant avantageusement une et une seule triple liaison,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH, ou
- un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C₁-C₆)alkyle ; ou un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou

plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

5

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent chacun chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C₁-C₆)alkyle ; ou un groupe phényle, naphtyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolye éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

10

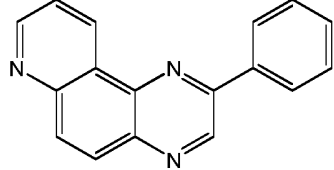
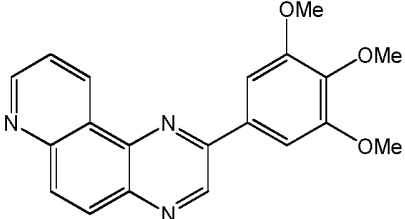
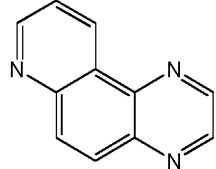
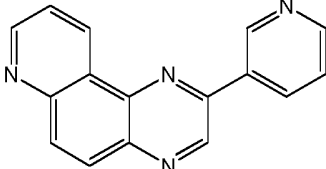
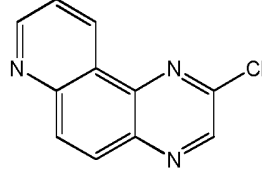
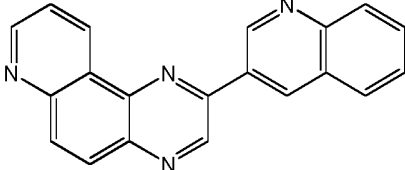
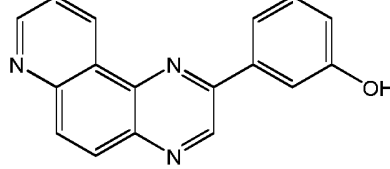
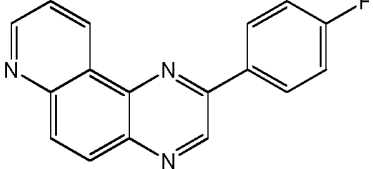
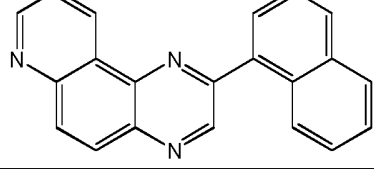
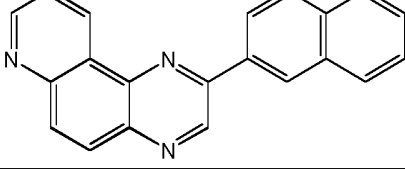
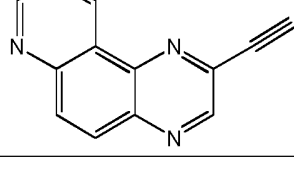
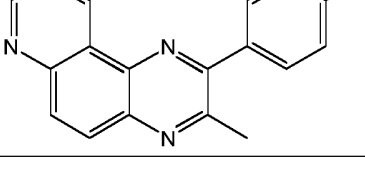
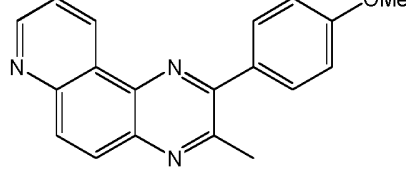
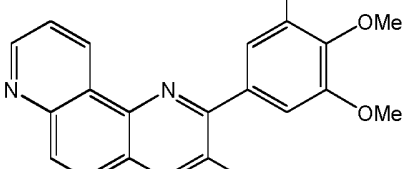
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₁ représente un hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle et R₂ représente un groupe aryle ou hétéroaryle, de préférence aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

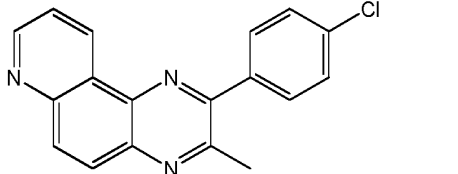
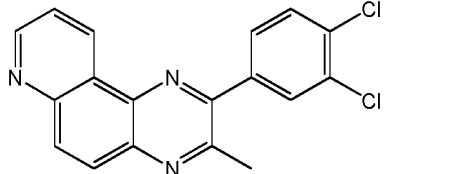
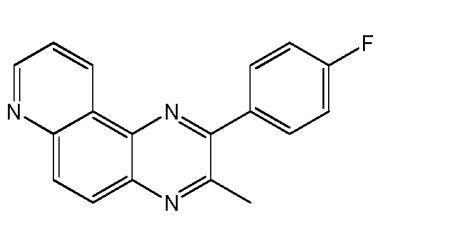
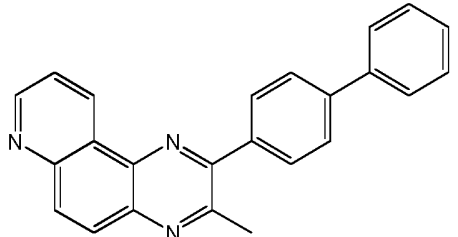
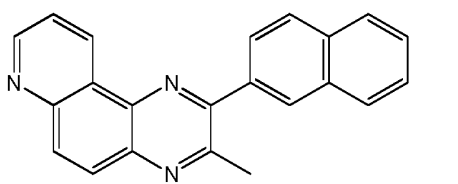
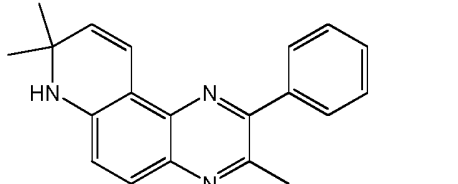
15

7. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que R₂ représente un groupe phényle, naphtyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolye, de préférence phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

20

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

Iac		Iaf	
Iaa		Iag	
Iad		Iam	
Iae		Iah	
Iai		Iaj	
Iak		Ibn	
Ibl		Ibf	

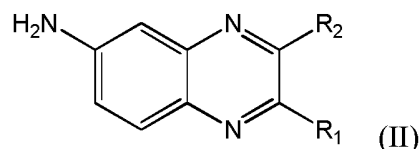
Ibo		Ibp	
Ibh		Ibq	
Ibj		Xbc	

et leurs sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

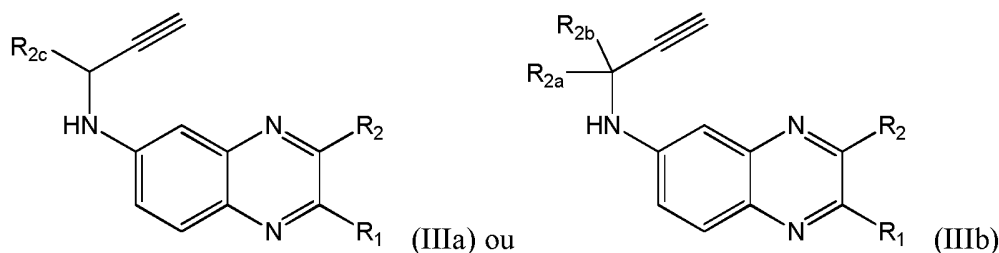
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour son utilisation en tant que médicament, notamment en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur.
- 5
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie neurodégénérative.
- 10 11. Composé pour son utilisation selon la revendication 10, caractérisé en ce que la maladie neurodégénérative est la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique, et en particulier la maladie de Parkinson.
12. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) selon
- 15 l'une quelconque des revendications 1 à 8 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 comprenant les étapes successives suivantes :

(a1) couplage entre une amino-quinoxaline de formule (II) suivante :



5 pour laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 1, avec un halogénure propargylique de formule $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{2c}\text{Hal}$ ou $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}\text{Hal}$ dans laquelle R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, pour donner un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) suivante :



10 pour laquelle R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis à la revendication 1,

(b1) cycloisomérisation du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) obtenu à l'étape précédente et aromatisation lorsque \equiv représente une liaison double pour donner un composé de formule (I), et

15 (c1) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel au moins l'un de R_1 et R_2 représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué, comprenant les étapes successives suivantes :

20

- (a2) couplage d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel au moins l'un de R_1 et R_2 représente un atome d'halogène, tel que Cl, Br ou I, avec un dérivé d'acide boronique de formule $R_3-B(R_4)_2$ ou $R_3-BF_3K^+$ pour lequel R_3 représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué, et R_4 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, OH ou (C_1-C_6) alcoxy,
- 5
ou avec un dérivé zincique de formule $R_3-Zn-Hal$ pour lequel R_3 est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I,
- 10
ou avec un dérivé stannane de formule $R_3-SnA_1A_2A_3$ pour lequel R_3 est tel que défini ci-dessus et A_1 , A_2 et A_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe (C_1-C_6) alkyle,
- ou avec un dérivé magnésien de formule $R_3-Mg-Hal$ pour lequel R_3 et Hal sont tels que définis ci-dessus,
- 15
ou avec un dérivé silicié de formule R_3-SiMe_2OH , R_3-SiF_3 ou $R_3-Si(OA_1)(OA_2)(OA_3)$ pour lequel R_3 , A_1 , A_2 et A_3 sont tels que définis ci-dessus, ou avec un alcyne de formule $R'-C\equiv CH$ pour lequel R' représente un groupe protecteur ou une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 8 atomes de carbone,
- 20
(b2) lorsque l'étape (a2) a été réalisée avec un alcyne de formule $R'-C\equiv CH$ pour lequel R' représente un groupe protecteur, déprotection du groupe protecteur de la fonction alcyne, et
- (c2) éventuellement salification et/ou solvataion du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable
- 25
du composé de formule (I).

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 816080
FR 1559639

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	WO 2012/131080 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV PARIS SUD 11 [FR]; FERRIE LAURENT [F] 4 octobre 2012 (2012-10-04) * revendication 1 *	1-14	C07D471/04 C07D215/00 C07D241/00 A61P25/28
X	----- LINSKER ET AL.: "Pyridoquinoxalines", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 68, 1 janvier 1946 (1946-01-01), pages 874-876, XP002752955, * Pyrido[3,2-f]quinoxaline and 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, page 875 *	1-8,12	
X	----- SUGURU KONDO ET AL: "Formation of Pyrido(3,2-f)quinoxalines by Reaction of 6-Amino-2,3-dimethylquinoxaline with Aldehydes", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 45, no. 4, 1 janvier 1997 (1997-01-01), pages 722-724, XP009187946, ISSN: 0009-2363 * Chart 1, composés 3 and 4 *	1-7,12	
X	----- AKIHIRO OHTA ET AL: "Photocyclization of Styrylpyrazines", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 27, no. 11, 1 janvier 1979 (1979-01-01), pages 2596-2600, XP009187945, ISSN: 0009-2363 * Chart 2, composé VII *	1-7,12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
		----- -/--	
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		14 janvier 2016	Bérillon, Laurent
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intersalaire			



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 816080
FR 1559639

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	HUISGEN ET AL.: "Beiträge und Deutungsversuche zur reaktionsweise aromatischer Bicyclen", JUSTUS LIEBIGS ANNALENE DER CHEMIE, vol. 559, 1 janvier 1948 (1948-01-01), pages 101-152, XP002752956, * 2,3-Diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, page 143, premier paragraphe (composé formé à partir de diamino-chinolin-chlorhydrat et de benzyl) * -----	1-7,12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		14 janvier 2016	Bérillon, Laurent
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p>			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1559639 FA 816080**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14-01-2016

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2012131080 A1	04-10-2012	EP 2691377 A1	05-02-2014
		FR 2973373 A1	05-10-2012
		JP 2014509632 A	21-04-2014
		US 2014113903 A1	24-04-2014
		WO 2012131080 A1	04-10-2012
