

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/38310 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07D 215/14, 215/12,
401/06, 409/04, 401/04, A61K 31/47

(74) Mandataire: **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;**
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03224

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international:
21 novembre 2000 (21.11.2000)

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt: français

Publiée:

— *Avec rapport de recherche internationale.*

(26) Langue de publication: français

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(30) Données relatives à la priorité:
99/14817 25 novembre 1999 (25.11.1999) FR

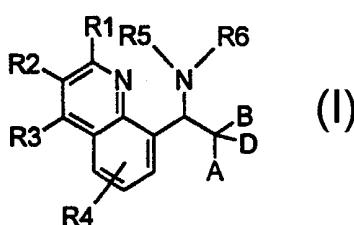
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): **BOVY, Philippe, R.** [BE/FR]; 13, rue du 4 Septembre, F-78750 Mareil Marly (FR). **BRAUN, Alain** [FR/FR]; 83, avenue Victor Hugo, F-92100 Boulogne Billancourt (FR). **PHILIPPO, Christophe** [FR/FR]; 18, place des Maitres Vignerons, F-92500 Rueil-Malmaison (FR).

(54) Title: 2-ARYLQUINOLINE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre: DERIVES DE 2-ARYLQUINOLEINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I) wherein: A represents a hydrogen atom, a hydroxy, a C₁-C₃ alkoxy, hydroxy C₁-C₃-alkyl, alkoxy C₁-C₃ alkyl, a thiol, C₁-C₆ alkylsulphonyl group or a halogen; B and D represent, independently of each other, a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl, fluoro C₁-C₆ alkyl or perfluoro C₁-C₂ alkyl group, or B and D together form an oxo group; R₁ represents a phenyl, a naphthyl or a heteroaryl comprising 4 or 5 carbon atoms; R₂ and R₃ represent, independently of each other, a hydrogen atom, a halogen, a C₁-C₆ alkyl group; R₄ represents a hydrogen atom, a hydroxy or a halogen; and R₅ and R₆ represent, independently of each other, a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkenyl, fluoro-C₁-C₆ alkyl, perfluoro-C₁-C₂ alkyl group, or R₅ and R₆ together form

A1 a C₂-C₆ alkylene, C₃-C₆ alkenylene chain to produce with the nitrogen whereto they are bound a heterocycle, said heterocycle being optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl group; and their salts. The invention has therapeutic uses.

(57) Abrégé: Composés de formule générale (I), dans laquelle: A représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un groupe C₁-3 alkoxy, hydroxy-C₁-6 alkyle, C₁-3 alcoxy-C₁-3 alkyle, un thiol, C₁-6 alkylsulfanyle ou un halogène; B et D représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-6 alkyle, fluoro-C₁-6 alkyle ou perfluoro-C₁-2 alkyle, ou B et D forment ensemble un oxo; R₁ représente un phényle, un naphtyle ou un hétéroaryl comprisant 4 ou 5 atomes de carbone; R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C₁-6 alkyle, R₄ représente un atome d'hydrogène, un hydroxy ou un halogène, et R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-6 alkyle, C₂-C₆ alkényle, C₃-C₆ cycloalkyle, C₃-C₆ cycloalkényle, fluoro-C₁-6 alkyle, perfluoro-C₁-2 alkyle ou R₅ et R₆, forment ensemble une chaîne C₂-C₆ alkylene, C₃-C₆ alkénylene pour donner avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁-4 alkyle; et leurs sels. Application en thérapeutique.

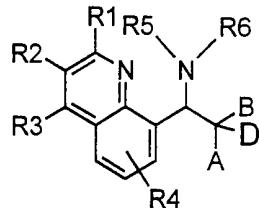
WO 01/38310

DERIVES DE 2-ARYLQUINOLEINE, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de 2-
5 arylquinoléine, leur préparation et leur application en
thérapeutique.

Les composés répondent à la formule générale (I)

10



(I)

15 dans laquelle :

A représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un groupe C₁₋₃ alcoxy, hydroxy-C₁₋₆ alkyle, C₁₋₃ alcoxy-C₁₋₃ alkyle, un thiol, C₁₋₆ alkylsulfanyle ou un halogène ;

20 B et D représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, fluoro-C₁₋₆ alkyle ou perfluoro-C₁₋₂ alkyle, ou B et D forment ensemble un oxo ;
R₁ représente un phényle, un naphtyle ou un hétéroaryle comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et comme hétéroatome un oxygène, un soufre ou un azote ; le phényle, le naphtyle ou 25 l'hétéroaryle pouvant être substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi le groupe constitué par un halogène, un hydroxy, un nitro, un amino, un azido, un groupe C₁₋₆ alkyle, hydroxy-C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ alkyl-carbonyle, C₁₋₆ alkyl-amino, di(C₁₋₆ alkyl)-amino, fluoro-C₁₋₆ alkyle, 30 perfluoro-C₁₋₂ alkyle, C₁₋₆ alcoxy, un phényle et un benzyle, un benzyloxy;

R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C₁₋₆ alkyle,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un hydroxy ou un 35 halogène, et

R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, C₃₋₆ cycloalkyle, C₃₋₆ cycloalkényle, fluoro-C₁₋₆ alkyle, perfluoro-C₁₋₂ alkyle ou R₅ et R₆, forment ensemble une chaîne 5 C₂₋₆ alkylène, C₃₋₆ alkénylène pour donner avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle tel que, par exemple, un pipéridyle, azétidinyle ou pyrrolidyle, cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₄ alkyle ; et leurs sels.

10

Les composés préférés selon l'invention sont choisis parmi les sous groupes suivants, dans lesquels :

A représente un hydrogène, hydroxy, un thiol, ou un halogène et plus particulièrement un hydroxy; et/ou

15 B et D représentent un atome d'hydrogène ; et/ou R₁ représente un phényle, un naphtyle ou un hétéroaryle comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et comme hétéroatome un soufre ou un azote, le phényle, le naphtyle ou l'hétéroaryle pouvant être substitué par un, deux ou trois substituants

20 choisis parmi le groupe constitué par un halogène, un hydroxy, un nitro, un amino, un azido, un groupe C₁₋₃ alkyle, hydroxy-C₁₋₃ alkyle, C₁₋₃ alkyl-carbonyle, C₁₋₃ alkyl-amino, di(C₁₋₃ alkyl)-amino, fluoro-C₁₋₆ alkyle, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, C₁₋₃ alcoxy, un phényle, un benzyle et un benzyloxy ; et/ou

25 R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle plus particulièrement C₁₋₃ alkyle ; et/ou

R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle plus particulièrement

30 C₁₋₃ alkyle, ou R₅ et R₆ ensemble, forment une chaîne C₂₋₆ alkylène, pour donner avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle tel que, par exemple, un pipéridyle, azétidinyle ou pyrrolidyle, plus particulièrement pipéridyle, cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un groupe 35 C₁₋₄ alkyle plus particulièrement un groupe C₁₋₂ alkyle.

Un sous-groupe particulièrement préféré de composés de formule (I) est celui dans lequel A, B, D, R₁, R₂, R₃, R₅ et R₆ sont tels que définis ci-dessus dans les sous-groupes de composés préférés et R₄ est tel que défini précédemment.

5

Notamment, le sous-groupe de composés suivant est particulièrement préféré :

A représente un hydroxy,

B et D et R₄ représentent un atome d'hydrogène,

10 R₁ représente un naphtyle, un thiophène, une pyridine ou un phényle, le phényle pouvant être substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi le groupe constitué par un halogène, un hydroxy, un nitro, un amino, un azido, un groupe C₁₋₃ alkyle, hydroxy-C₁₋₃ alkyle, C₁₋₃ alkyl-carbonyle, C₁₋₃ dialkyl-amino, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, C₁₋₃ alcoxy, un phényle et un benzyloxy,

R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃ alkyle, et

R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un

20 groupe C₁₋₃ alkyle, ou R₅ et R₆ ensemble, avec l'azote auquel ils sont rattachés une pipéridyle, cette pipéridyle étant éventuellement substituée un groupe C₁₋₂ alkyle.

Les composés préférés sont indiqués dans le tableau ci-après,

25 plus particulièrement on peut citer les composés suivants :

* 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine,

* 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2'-(R)méthyl pipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine,

30 * 2-Phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine,

* 2-thiophèn-2-yl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine et

* 2-(2-fluorophényl)-3-méthyl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine.

Dans la présente demande :

- C_{1-z} (ou C_{2-z} ou C_{3-z}), où z peut prendre les valeurs entre 2 et 6, représente une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 (ou 2 ou 3) à z atomes de carbone,
- 5 - le terme alkyle, alkényle ou alcoxy représente respectivement un alkyle, alkényle ou alcoxy à chaîne carbonée linéaire ou ramifiée,
- le terme alkylène ou alkénylène représente respectivement un alkyle ou alkényle divalent à chaîne carbonée linéaire ou 10 ramifiée,
- le terme hétéroaryle représente un cycle aromatique comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et un hétéroatome, un tel cycle est par exemple un thiophène, un furanne ou une pyridine,
- 15 - Pg représente un groupe protecteur; des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et déprotection sont données dans *Protective groups in Organic Synthesis* Greene et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York), et
- 20 - halogène représente un atome d'iode, brome, chlore ou fluor.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc 25 exister sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères. Ces énanthiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

30 Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérie par exemple de type axial-équatorial ou Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ces composés.

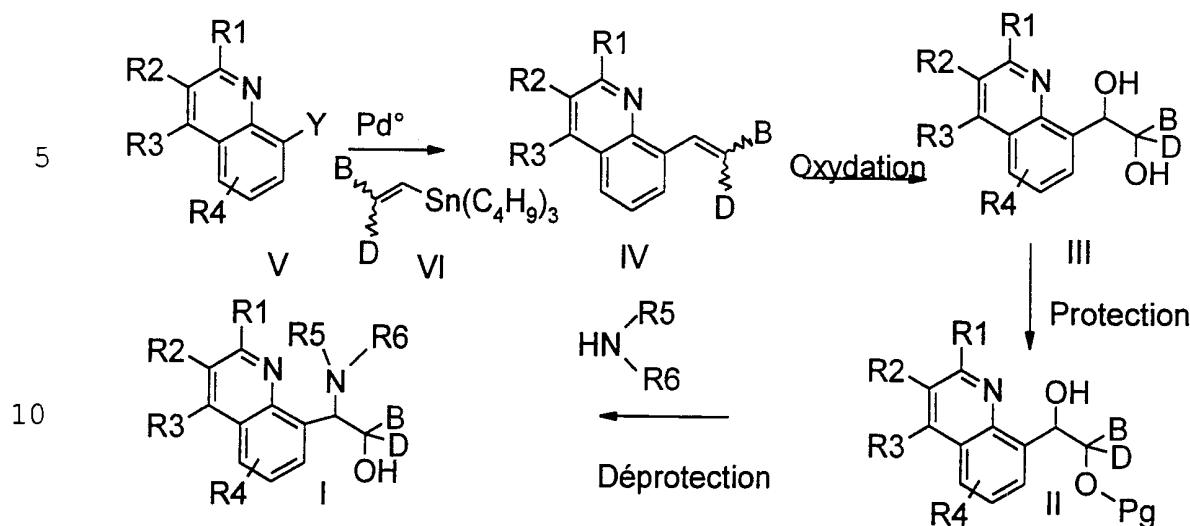
35 Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides, qui font également partie de l'invention. Ces sels, selon la

présente invention, comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide 5 optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le 10 dihydrogénophosphate, le maléate, le pamoate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate. Mêmes si les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés, les autres sels font partie de la présente invention. Ces sels peuvent 15 être préparés, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction de la base avec l'acide dans un solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.

20 Les composés de l'invention peuvent être préparés par des procédés illustrés par les schémas qui suivent.

Les composés de formule (I), en particulier ceux pour lesquels A représente hydroxy, peuvent être préparés selon le 25 procédé décrit dans le schéma 1.

Schéma 1



15 Selon ce procédé, on fait réagir un dérivé quinoléine de
 formule V, dans laquelle Y représente un groupe nucléofuge
 tel qu'un halogène ou un groupe hydroxy activé par exemple
 sous forme de triflate, par couplage palladique de Stille
 avec un composé de formule VI, dans les conditions définies
 par Mc Kean, D.R. ; Parinello, G. Renaldo, A.F. ; Stille,
 20 J.K., J. Org. Chem., 52, 1987, 492 pour donner un dérivé
 éthényl de formule IV.

Le dérivé éthényle de formule IV, ainsi obtenu, est mis en réaction avec un oxydant tel que le periodate de sodium, le 25 tétr oxyde d'osmium, ou l'acide métachloroperbenzoïque suivie d'une hydrolyse en milieu basique ou acide, selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier pour former un diol de formule III. Il est également possible d'utiliser l'AD-mix pour obtenir une hydroxylation asymétrique dans un 30 solvant alcoolique, tel que par exemple un mélange de tert-butanol en présence d'eau, à une température comprise de préférence entre -10°C et 5°C.

Le groupe hydroxy géminé au groupe B, du composé de formule III, est sélectivement protégé par un groupe protecteur Pg, selon des méthodes connues d'un homme du métier, par exemple,

par formation d'un éther silylé, tel que par exemple le tert-butyldine thylsilylé de sorte à obtenir le composé de formule II dans laquelle Pg représente un groupe protecteur. Le groupe hydroxy porté par le carbone en alpha de la quinoléine 5 du composé de formule II ainsi obtenu, peut ensuite être éventuellement activé, de manière connue de l'homme du métier, de façon à obtenir un groupe nucléofuge, tel qu'un groupe mésyle, un tosyle ou un atome de brome.

10 On prépare ensuite le composé de formule (I) selon l'invention à partir de ce dernier composé en faisant réagir celui-ci avec une amine NHR_5R_6 . Cette réaction peut s'effectuer dans un solvant organique aprotique tel que le chloroforme, chlorure de méthylène à une température comprise 15 entre la température ambiante et le reflux du solvant en présence d'un excès d'amine (de 0,2 à 100 équivalents en excès).

Le composé est ensuite déprotégé selon des méthodes connues 20 de l'homme du métier pour donner le composé de formule (I). Les significations de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et B dans chacun des composés de formules II, III, IV, V, VI, et de l'amine NHR_5R_6 , sont celles indiquées pour la formule (I).

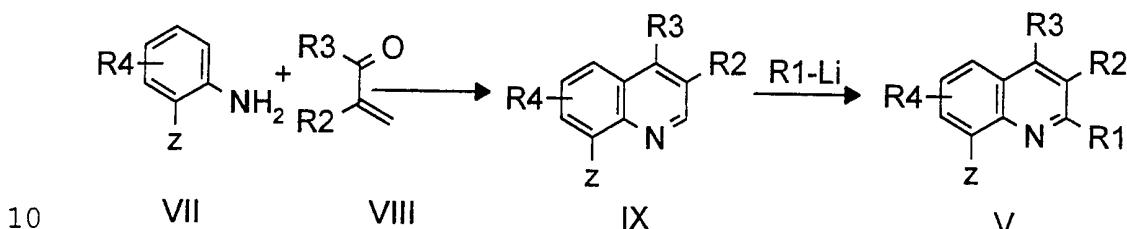
25 Le composé de formule V et également le composé de formule IV peuvent être préparés selon des méthodes décrites dans PCT/FR99/02129 et la demande française n°9814389.

Alternativement, il est possible de préparer les composés de 30 formule V selon les méthodes décrites ci-dessous.

Ainsi, les composés de formule V peuvent être préparés soit par une réaction de Skraup ou de Doebner-Miller, selon le schéma réactionnel 2.

5

Schéma 2



10

VII

VIII

IX

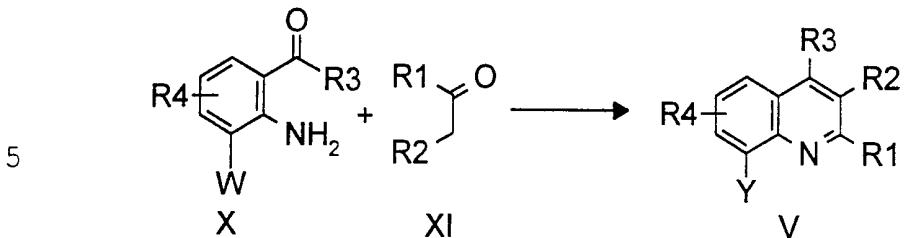
V

Selon ce procédé et dans les conditions définies par Belser P. (Tetrahedron **1996**, Vol 52, N°8, 2937-2944) ou 15 avantageusement dans les conditions définies par Z. Song J. (Heterocyclic Chem. **1993**, 30, 17-21), une aniline de formule VII, pour laquelle Z représente un groupe hydroxy ou méthoxy, et un aldéhyde ou une cétone α,β -insaturés formule VIII sont chauffés en présence d'un agent déshydratant tel que l'acide sulfurique et d'un oxydant tel que l'iodure de sodium pour 20 former un dérivé quinoléine, substituée en position 8 par Z, de formule IX. Ce composé est alors traité par un dérivé aryl (ou hétéroaryl) lithien désigné par R₁-Li dans un solvant tel que le toluène pour donner un composé de formule V.

25 Les significations de R₁, R₂, R₃ et R₄ des composés de formule V, VII, VIII et IX sont celles indiquées dans la formule I.

Les composés de formule V peuvent également être préparés par une réaction de condensation de Friedländer le schéma 30 réactionnel 3.

Schéma 3



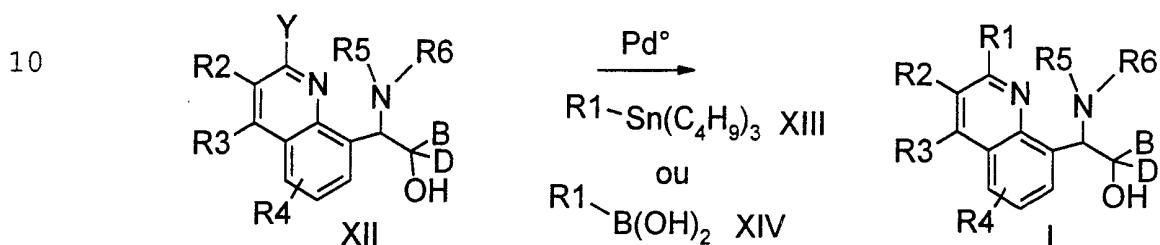
Selon ce procédé et dans les conditions définies par R. P. Thummel et al (*J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1666-1671), une aryl (ou hétéroaryl)-cétone de formule XI est mise en réaction avec une acyl-2-aniline de formule X, dans laquelle W représente un halogène tel que l'iode, brome ou chlore, ou un groupe hydroxy ou méthoxy, dans un solvant à haut point d'ébullition, tel que le toluène, en présence de potasse alcoolique. Dans le cas où, W est un hydroxy ou un méthoxy, cette réaction est suivie de la transformation de ces groupes en groupe partant Y, tel que défini précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier pour donner les composés de formule V. Par exemple dans le cas où W est un méthoxy, ce dernier est transformé de façon préliminaire en un hydroxy par action de tribromure de bore dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le chloroforme, à une température de préférence de -30°C à 0°C. L'hydroxy est ensuite transformé en groupe partant, par exemple, par action d'anhydride trifluorométhane sulfonique dans un solvant tel que la pyridine à des températures comprises de préférence entre -10°C et 5°C.

30 Les significations de R₁, R₂, R₃ et R₄ des composés de formule V, X et XI sont celles indiquées dans la formule (I).

D'autre part, les composés de formule (I), en particulier ceux pour lesquels A représente un groupe hydroxy, peuvent encore être préparés, selon le schéma 4, à partir d'un dérivé quinoléine de formule XII, pour lequel Y est tel que défini

5 précédemment, par un couplage palladique de Stille ou de Suzuki (Chem. Rev. **1995**, 95, 2457-2483) avec un composé de formule XIII ou XIV. Les significations de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 des composés de formule XII, XIII ou XIV sont celles indiquées pour la formule I.

Schéma 4



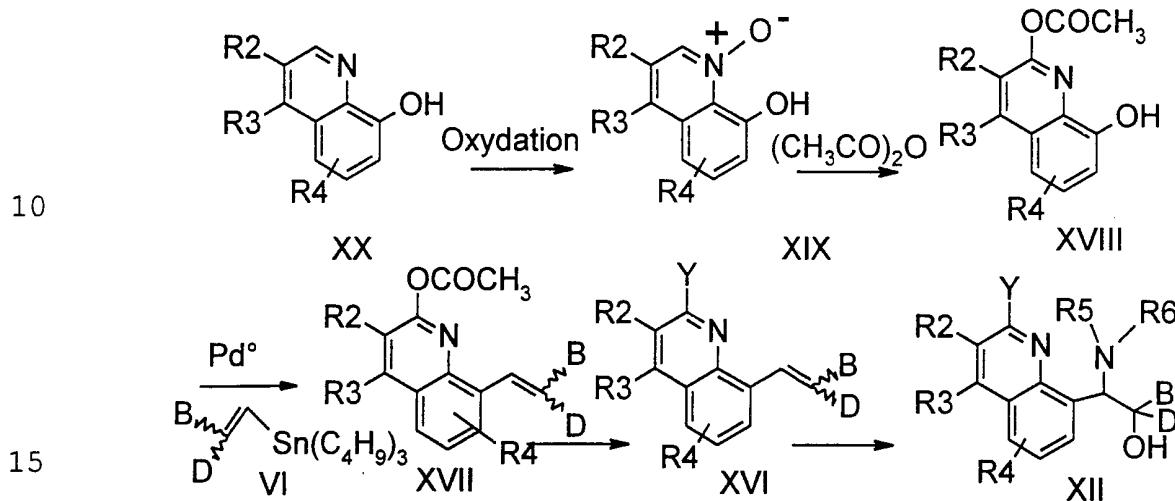
15 Le composé de formule XII peut être préparé selon le procédé décrit dans le schéma 5.

Selon ce procédé, un composé quinoléine de formule XX est oxydé, par des méthodes connues de l'homme du métier, en un composé N-oxyde de formule XIX qui en présence d'anhydride acétique, et dans les conditions définies dans le brevet de Tzeng, C et al US 5,646,164, se réarrange en un composé 2-acétoxy quinoléine de formule XVIII. Le groupe hydroxy en position 8 de ce dernier est converti en un groupe nucléofuge tel qu'un groupe triflate, selon des méthodes connues de l'homme du métier, puis est opposé à un composé de formule VI par couplage palladique de Stille, dans les conditions définies par Mc Kean, D.R. et al. (J. Org. Chem., 52, 1987, 492), pour fournir le dérivé éthényl de formule XVII. Le groupe acétoxy en position 2, de ce dernier dérivé, est ensuite converti en un groupe Y, représentant un groupe nucléofuge tel qu'un halogène ou un groupe hydroxy activé, par exemple, en un triflate, pour donner le dérivé éthényl de formule XVI. Le dérivé quinoléine de formule XII peut être ensuite préparé selon la séquence réactionnelle décrite dans le schéma 1, à partir de la quinoléine de formule XVI ainsi

obtenu. Les significations de R_2 , R_3 , R_4 et B des composés de formule XVI, XVII, XVIII, XIX et XX sont celles indiquées dans la formule I.

Schéma 5

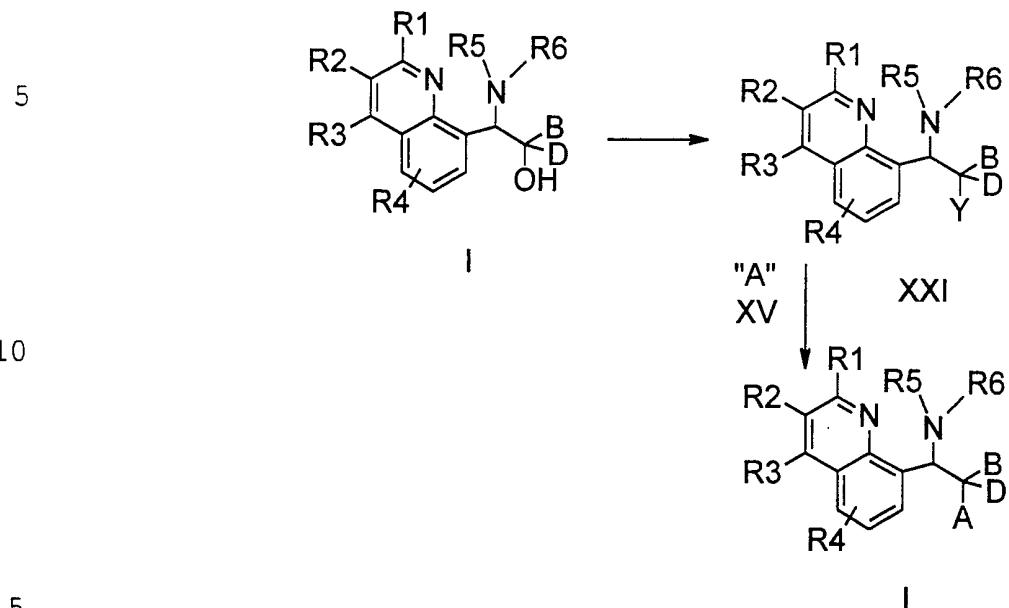
5



Les composés de formule (I) selon l'invention, dans laquelle
20 A n'est pas un groupe hydroxy, peuvent être préparés à partir
du composé de formule (I) où A est un groupe hydroxy, selon
le schéma 6.

Selon ce schéma, ces composés peuvent être préparés à partir
25 du composé de formule (I) où A est un groupe hydroxy, par
activation de ce groupe de manière connue à l'homme du
métier, de façon à obtenir un groupe nucléofuge Y, tel que
défini précédemment, puis en faisant réagir celui-ci avec un
groupe nucléophile XV "A". Ce groupe nucléophile
30 correspondant à l'entité nucléophile correspondante du
substituant A. La réaction peut être réalisée, par exemple,
dans un solvant tel que le tétrahydrofurane et par chauffage
jusqu'au reflux de ce solvant.

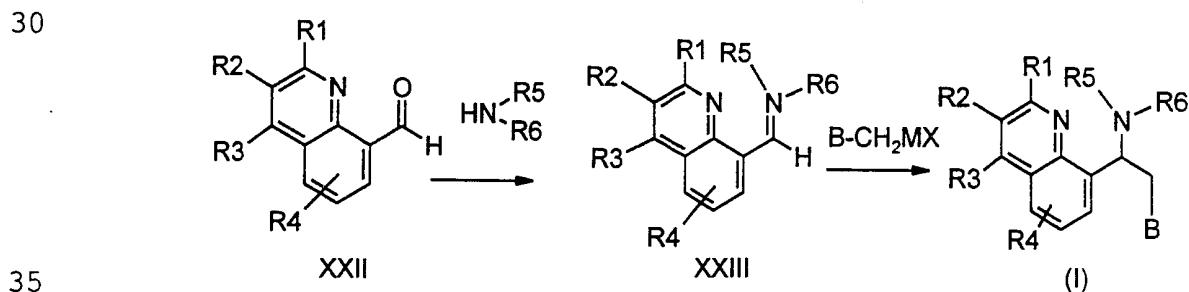
Schéma 6



Selon ce schéma également, les composés de formule (I) selon l'invention, pour lesquels A est un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par déshydroxylation d'un composé de formule (I) correspondant, où A est un groupe hydroxy. La réaction de déshydroxylation peut être effectuée, de manière connue de l'homme du métier, par exemple par réaction avec du triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique en chauffant jusqu'au reflux.

25 Les composés de formule (I) selon l'invention, pour lesquels A et D sont des atomes d'hydrogène, peuvent encore être préparés selon le schéma réactionnel 7 suivant.

Schéma 7



Selon ce procédé, on prépare le composé de formule (I) en faisant réagir un dérivé nucléophile de formule $B-CH_2MX$ pour laquelle M représente un métal, X représente un halogène et B a la signification indiquée pour la formule (I), tel que par 5 exemple un organomagnésien ou un organolithien, avec un dérivé imine de formule XXIII obtenu par réaction d'une amine secondaire de formule NHR_5R_6 , pour laquelle les significations de R_5 et R_6 sont celles indiquées pour la formule (I) à l'exception de l'atome d'hydrogène, avec un 10 aldéhyde de formule XXII. La réaction peut être réalisée dans un solvant organique, tel que le toluène ou benzène, à reflux, avec distillation azéotropique. Les significations de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et B des composés XXII et XIII sont celles indiquées pour la formule (I).

15

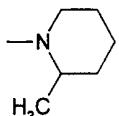
Les produits de départ (VI, VII, VIII, X, XI, XIII, XIV, XX, XXII, HNR_5R_6 , $B-CH_2MX$) pour les synthèses des composés de formule (I) sont directement disponibles dans le commerce, sont connus dans la littérature ou peuvent être synthétisés 20 par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les 25 microanalyses et les spectres RMN et IR confirment

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention.

Exemple 1 : 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2'-(R)méthyl pipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine, chlorhydrate
(I): $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = CH_3$, $R_3=R_4=B=D=H$, $A = OH$ et
 $NR_5R_6 =$

5



(1) 3-Méthoxy-2-aminobenzaldéhyde

10 Dans une solution de 100 ml d'éthanol, 100 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau, sont dissous 5 g de 3-méthoxy 2-nitrobenzaldéhyde. Après addition de 11,4 g de fer et de 1,4 ml d'acide chlorhydrique concentré, le milieu réactionnel est chauffé au reflux durant 10-15 minutes. Après avoir refroidi 15 le milieu réactionnel, sont additionnés 150 ml d'eau et le mélange réactionnel est extrait par 3 x 200 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 500 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide pour fournir 4,7 g de 3-méthoxy-2-aminobenzaldéhyde sous forme d'une huile incolore, utilisée sans purification pour l'étape suivante. (Rendement : quantitatif)

25 **(2) 2-Phényl-3-méthyl-8-méthoxyquinoléine**

15,3 g (101 moles) de 3-méthoxy 2-amino benzaldéhyde et 14 ml (105 moles) de propiophénone sont dissous dans 400 ml d'éthanol. 1,4 g (25 moles) d'hydroxyde de potassium sont ajoutés au mélange réactionnel et ce dernier est porté à 30 100°C durant 8 heures. Après refroidissement du milieu réactionnel, ce dernier est concentré sous vide et additionné de 200 ml d'eau. Un précipité jaune se forme après quelques minutes. Le milieu est filtré et le précipité jaune est 35 repris par un mélange de 300 ml d'éther éthylique et de 200 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse

est extraite avec 2 x 100 ml d'éther éthylique. Puis après addition de 300 ml de chlorure de méthylène, on ajoute à la phase aqueuse 100 ml d'une solution de soude 3N. Cette dernière est alors extraite avec 3 x 200 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. On obtient 21,2 g de 2-phényl-3-méthyl-8-méthoxyquinoléine sous forme d'un solide jaune pâle - PF = 105°C. (Rendement : 85 %)

10

(3) 2-Phényl-3-méthyl-8-hydroxyquinoléine

A une solution de 21,2 g (85 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-méthoxyquinoléine dans 500 ml de chlorure de méthylène sont ajoutés, goutte à goutte, à -30°C, 17,6 ml (180 mmoles) de tribromure de bore. Le bain réfrigérant est alors enlevé et le milieu réactionnel est agité durant 3 heures jusqu'à son retour à température ambiante. Puis, le mélange réactionnel est versé sur de la glace et le milieu est basifié à l'aide d'hydrogénocarbonate de sodium. Ce dernier est ensuite extrait avec 3 x 200 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7) pour donner 12,7 g de 2-phényl-3-méthyl-8-hydroxyquinoléine sous forme d'une huile incolore.

(Rendement : 64 %)

30 **(4) 2-Phényl-3-méthyl-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine**

A une solution de 12,5 g (53 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-hydroxyquinoléine dans 150 ml de pyridine sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C, 16,9 ml (110 mmoles) d'anhydride trifluorométhane sulfonique. Le mélange réactionnel est alors agité durant 16 heures à température ambiante. Après

évaporation de la pyridine, le résidu est repris par 200 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7) pour donner 17,8 g de 2-phényl-3-méthyl-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine sous forme d'un solide beige - PF = 85°C. (Rendement : 91 %)

10

(5) 2-Phényl-3-méthyl-8-vinylquinoléine

A une solution de 17,7 g (48 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine dans 250 ml de dioxane préalablement dégazé à l'aide d'un flux d'azote sont ajoutés séquentiellement à température ambiante 6,3 g (150 mmoles) de chlorure de lithium, 16,8 ml (57 mmoles) de tributylvinylétain, et 1,6 g (1,5 mmoles) de $Pd(PPh_3)_4$. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 110 °C durant 16 heures. Après évaporation du dioxane, le résidu est repris par 200 ml d'eau et 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7) pour fournir 11,3 g de 2-phényl-3-méthyl-8-vinylquinoléine sous forme d'une huile incolore. (Rendement : 96 %)

30 **(6) 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(S),2-dihydroxyéthyl)quinoléine**

A une suspension de 52 g d'ADmix alpha dans un mélange de 200 ml d'eau distillée et 200 ml de tert-butanol sont ajoutés, à 0°C, 8,6 g (35 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-vinyl quinoléine. Le mélange réactionnel est alors agité vigoureusement, à l'aide d'une agitation mécanique durant 16

heures à cette même température. On ajoute alors 2 g de Na₂SO₃. Le mélange réactionnel est agité durant une heure puis est repris par 200 ml d'eau et extrait par 3 x 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, 5 séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 3/7) pour fournir 6,65 g de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(S),2-dihydroxyéthyl)quinoléine sous forme d'un solide orangé - PF 10 = 117°C. (Rendement : 69 %)

(7) 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(S)-hydroxy-2-[tert-butylidiméthylsilyloxy]éthyl)quinoléine

15 A une solution de 6,5 g (23,2 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(S),2-dihydroxyéthyl)quinoléine dans 200 ml de diméthylformamide sont ajoutés à température ambiante, 3,7 g (24,3 mmoles) de chlorure de *tert*-butylidiméthylsilyle et 3,4 g (50 mmoles) d'imidazole. Le milieu réactionnel est agité 20 durant 16 heures. Après addition de 200 ml d'eau distillée, le mélange réactionnel est extrait par 3 x 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 300 ml d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par 25 chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane pour fournir 8,4 g de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(S)-hydroxy-2-[tert-butylidiméthylsilyloxy]éthyl)quinoléine sous forme d'une huile incolore. (Rendement : 85 %)

(8) 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(S)-méthanesulfonyloxy-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]éthyl)quinoléine

A une solution de 7 g (17,8 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(S)-hydroxy-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]éthyl)quinoléine dans 200 ml d'éther éthylique sont additionnés séquentiellement, à 0°C, 2 ml (26 mmoles) de chlorure de mésyle et 4 ml (27 mmoles) de triéthylamine. La solution se trouble rapidement et un précipité blanc se forme. Après une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné de 150 ml d'eau distillée et la phase aqueuse est extraite par 3 x 200 ml d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide pour fournir 8,4 g de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(S)-méthanesulfonyloxy-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]éthyl)quinoléine sous forme d'une huile incolore, utilisé sans purification pour l'étape suivante.

(Rendement : quantitatif)

20

(9) 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]-éthyl)quinoléine

Une solution de 7 g (17,8 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(S)-méthanesulfonyloxy-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]éthyl)quinoléine 8,8 g (88 mmoles) de 2-(R)-méthylpipéridine dans 50 ml de chloroforme anhydre est portée à 60°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu obtenu purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol : 9/1) pour fournir 3,8 g de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]-éthyl)quinoléine sous forme d'une huile incolore.

(Rendement : 45 %)

35

(10) (+)-2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine

Une solution de 0,5 g (1,05 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-[tert-butyldiméthylsilyloxy]-éthyl)quinoléine dans un mélange de 15 ml d'acide acétique, 5 ml de tétrahydrofurane, 5 ml d'eau distillée est chauffée à 70°C durant 40 heures puis versé sur un mélange glacé de 150 ml d'éther éthylique et de 150 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. L'addition d'hydrogénocarbonate de sodium est poursuivie jusqu'à l'obtention d'un pH d'environ 9. Le mélange est alors extrait par 3 x 200 ml d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol : 9/1) pour fournir 0,3 g de (+)-2-phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthyl-pipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine sous forme d'une cire incolore.

(Rendement : 75 %)

(11) Chlorhydrate de (+)-2-phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine

A une solution de 0,3 g (0,832 mmole) de (+)-2-phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine dans 3 ml de méthanol, on ajoute 8,3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N. Les solvants sont évaporés et le sel obtenu est dissout dans 10 ml d'eau. La solution est filtrée, gelée par un bain de carboglace dans l'acétone, et lyophilisée pendant une nuit pour fournir 0,33 g de chlorhydrate de (+)-2-phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2-(R)-méthylpipéridino]-2-hydroxyéthyl)quinoléine sous forme d'un solide blanc - PF = 68°C. (Rendement : quantitatif)

Exemple 2 : 2-Phényl-3-méthyl-8-triflorométhanesulfonyloxyquinoléine, pamoate

(1) 3-Méthyl-8-méthoxyquinoléine

5

Dans un tricol de 1 L muni d'une agitation mécanique, on place 94 ml d'acide sulfurique concentré et 70 ml d'eau. Le mélange est refroidi à 0°C par un bain de glace et on ajoute, goutte à goutte, 45 g (366 mmoles) d'ortho-anisidine, puis 10 0,54 g d'iodure de sodium. Le mélange est alors chauffé par un bain d'huile à 115 °C et on ajoute à l'aide d'un pousse-seringue à la vitesse de 25 ml/h, 50 ml (604 mmoles) de méthacroléine. Le chauffage est poursuivi 1 h après l'addition. Le mélange est refroidi à température ambiante 15 puis jeté sur un mélange de glace et de carbonate de sodium. On procède par une extraction par le dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant 20 dichlorométhane/méthanol : 98/2) pour fournir 18,7 g de 3-méthyl-8-méthoxyquinoléine. (Rendement : 29,5%)

(2) 2-Phényl-3-méthyl-8-méthoxyquinoléine

25 Dans un tricol de 1 L, refroidi à 0°C par un bain de glace, on place 84 ml de THF anhydre et 42 ml d'une solution 2M de phényllithium dans l'hexane. Le milieu réactionnel est chauffé à 65°C et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 12 g (69 mmoles) de 3-méthyl-8-méthoxyquinoléine dans 50 ml 30 de toluène. Le mélange est porté à reflux pendant 6 h, refroidi à température ambiante et 50 ml d'éthanol sont ajouté, goutte à goutte. Le mélange est concentré sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle : 9/1) pour fournir 35 5,9 g de 2-phényl-3-méthyl-8-méthoxyquinoléine. (Rendement : 35%).

(3) 2-Phényl-3-méthyl-8-hydroxyquinoléine

Dans un ballon de 1 L, on place 4,75 g (19 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-méthoxyquinoléine et 111 ml d'acide bromhydrique à 48%. Le mélange est porté à reflux pendant 18 h et refroidi à température ambiante. On ajoute du bicarbonate de sodium pour alcaliniser la solution et on procède par une extraction par de l'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide pour fournir 4,3 g de 2-phényl-3-méthyl-8-hydroxyquinoléine sous forme d'une huile. (Rendement : 77%)

(4) 2-Phényl-3-méthyl-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine

15

A une solution de 4,3 g (18,3 mmoles) de 2-phényl-3-méthyl-8-hydroxyquinoléine dans 50 ml de pyridine sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C, 6,4 ml (38 mmoles) d'anhydride trifluorométhane sulfonique. Le mélange réactionnel est alors agité durant 16 heures à température ambiante. Après évaporation de la pyridine, le résidu est repris par 100 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide pour donner 6,6 g de 2-phényl-3-méthyl-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine sous forme d'un solide beige - PF = 85°C. (Rendement : 99 %)

30 En utilisant essentiellement le même procédé que celui de l'exemple 1, à partir de l'étape (5), et en utilisant une amine adéquate à l'étape (8), on a préparé d'autre composé de formule (I) conforme à l'invention.

Exemple 3 : 2-Phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine, pamoate

(I) : $R_1 = C_6H_5$, $R_2=R_3=R_4=B=D=H$, $A= OH$ et $R_5 =R_6= C_2H_5$

5 **(1) N-Oxyde de 8-hydroxyquinoléine**

Dans un ballon de 1L, on place 59,74 g (411 mmoles) de 8-hydroxyquinoléine, 350 ml (822 mmoles) de dichlorométhane, 82,2 ml d'eau oxygénée à 35% et 0,52 g (2,5 mmoles) de trioxyde de méthylrhenium (MTO). Le mélange réactionnel est 10 agité à température ambiante (25°C) pendant 24 h puis on ajoute successivement 80 ml d'eau oxygéné et 0,32 g de dioxyde de manganèse. Le mélange est agité pendant 1h30 puis décanté. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2x200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées 15 sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide pour fournir 64 g de N-oxyde de 8-hydroxyquinoléine sous forme d'un solide orangé - PF = 112°C. (Rendement : 97%)

20 **(2) 2-Acétoxy-8-hydroxyquinoléine**

Dans un ballon de 1L, on place 64 g (397 mmoles) de N-oxyde de 8-hydroxyquinoléine, 550 ml d'anhydride acétique et 40 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux (135°C) pendant 24 h puis on ajoute à nouveau 40 ml d'acide 25 acétique et on poursuit le chauffage pendant 1h30. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on ajoute 400 ml de toluène. Un précipité apparaît et est filtré. On ajoute à nouveau 400 ml de toluène et on filtre. Le précipité est lavé par 200 ml d'éther éthylique et est 30 séché au dessiccateur sous vide sur anhydride phosphorique pour fournir pour fournir 70,5 g de 2-acétoxy-8-hydroxyquinoléine sous forme d'un solide brun.
(Rendement : 88%)

2-Acétoxy-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine

Dans un ballon de 1L, on place 36 g (176 mmoles) de 2-acétoxy-8-hydroxyquinoléine et 300 ml. Le mélange réactionnel 5 est refroidi par un bain de glace et on ajoute, goutte à goutte, 62,3 ml (370 mmoles) d'anhydride trifluorométhane sulfonique et on poursuit l'agitation à 0°C pendant 3h. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange de 200 ml 10 d'acide chlorhydrique 3M et de glace. Un précipité brun apparaît et est filtré puis lavé par 3x50 ml d'eau et est séché au dessiccateur sous vide sur anhydride phosphorique pour fournir pour fournir 56,6 g de 2-acétoxy-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine sous forme d'un solide brun - PF = 90°C. (Rendement : 96%)

15

(3) 2-Acétoxy-8-vinylquinoléine

Dans un ballon de 1 L contenant 300 ml de dioxane préalablement dégazé, on place 33,6 g (100 mmoles) de 2-acétoxy-8-trifluorométhanesulfonyloxyquinoléine, 12,7 g de LiCl (300 mmoles) 34,9 g (110 mmoles) de tributylvinylétain et 5,8 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h puis concentré sous vide et hydrolysé par l'ajout de 200 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (4x200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5) pour fournir une 25 fraction contenant du 2-hydroxy-8-vinylquinoléine et 18,6 g de 2-acétoxy-8-vinylquinoléine sous forme d'une huile jaune. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5) pour fournir une 30 fraction contenant du 2-hydroxy-8-vinylquinoléine et 18,6 g de 2-acétoxy-8-vinylquinoléine sous forme d'une huile jaune. (Rendement : 87%)

(4) 2-Hydroxy-8-vinylquinoléine

Dans un ballon de 1 L, on place 18,6 g (87,3 mmoles) de 2-acétoxy-8-vinylquinoléine, 290 ml d'eau et 290 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 55°C pendant 2h puis le méthanol est évaporé sous vide. On procède à une extraction par l'acétate d'éthyle (2x200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide pour fournir 15,0 g de 2-hydroxy-8-vinylquinoléine sous forme d'un solide jaune - PF=96°C. (Rendement quantitatif)

(5) 2-Trifluorométhanesulfonyloxy-8-vinylquinoléine

Dans un ballon de 250 ml, on place 7,5 g (43,86 mmoles) de 2-hydroxy-8-vinylquinoléine, 5,32 ml de pyridine (65,78 mmoles) et 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à 0°C par un bain de glace et on ajoute, goutte à goutte, 11,10 ml (65,78 mmoles) d'anhydride trifluorométhane sulfonique. L'agitation est poursuivie à 0°C pendant ½ h et le mélange réactionnel est hydrolysé par ajout de 100 ml d'eau. On procède à une extraction par de dichlorométhane (3x150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographie sur silice (éluant : heptane/dichlorométhane 1/1) pour fournir 7,2 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-vinylquinoléine sous forme d'une huile jaune. (Rendement : 52%)

30 (6) 2-Trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1,2-dihydroxyéthyl)quinoléine

A une suspension, refroidie à 0°C par un bain de glace, d'ADMIX- α dans 300 ml, de tert-butanol et 300 ml d'eau, on ajoute une solution de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-vinylquinoléine dans 37 ml, de tert-butanol et 37 ml d'eau.

Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 16 h puis on ajoute du bisulfite de sodium avec 300 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante et on procède à une extraction par l'acétate d'éthyle (3x200 ml). Les phases 5 organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1) pour fournir 12,0 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1,2-dihydroxyéthyl)quinoléine 10 sous forme d'une huile jaune. (Rendement : 80%)

(7) **2-Trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-hydroxy-2-tert-butyl diméthylsilyloxyéthyl)quinoléine**

15 Une solution de 12 g (35 mmoles) de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1,2-dihydroxyéthyl)quinoléine, de 5,33 g (78,3 mmoles) d'imidazole, de 5,63 g de chlorure de tert-butyldiméthylsilane dans 280 ml de DMF est agité à température ambiante pendant 16 h. On ajoute 800 ml d'eau et 20 on procède à une extraction par l'acétate d'éthyle (3x250 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) pour fournir 13,8 25 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-hydroxy-2-tert-butyl diméthylsilyloxyéthyl)quinoléine sous forme d'une huile jaune. (Rendement : 91%)

(8) **2-Trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-diéthylamino-2-tert-butyl diméthylsilyloxyéthyl)quinoléine**

30 A une solution, refroidie à 0°C par un bain de glace, de 13,8 g (30,53 mmoles) de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1'-hydroxy-2'-tert-butyl diméthylsilyloxyéthyl)quinoléine dans 300 ml d'éther éthylique, on ajoute successivement 13,21 ml 35 de triéthylamine et 7 ml de chlorure d'acide méthanesulfonique. Le mélange est agité 30 min à 0°C puis 10

min à température ambiante et est hydrolysé par l'ajout de 300 ml d'eau. On procède à une extraction par l'acétate d'éthyle (3x250 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées 5 sous vide. Le résidu est dissout dans 200 ml de chloroforme et 45 ml de diéthylamine et le mélange est porté à reflux pendant 16 h. On ajoute 200 ml d'eau et on procède à une extraction par l'acétate d'éthyle (3x150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de 10 magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) pour fournir 14 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-diéthylamino-2-tert-butyldiméthylsilyloxyéthyl)quinoléine sous forme d'une huile 15 jaune. (Rendement : 90%)

(9) 2-Trifluorométhanesulfonyloxy -8-(1'-diéthylamino-2'-hydroxyéthyl)quinoléine

20 Dans un ballon de 100 ml, on place 0,94 g (1,85 mmoles) de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-diéthylamino-2-tert-butyldiméthylsilyloxyéthyl)quinoléine, 14 ml d'acide acétique, 5 ml de THF et 5 ml d'eau. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 20 h, ramené à température ambiante, hydrolysé 25 et ramené à neutralité par l'ajout de soude normale. On procède à une extraction par l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2) pour fournir 0,515 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine sous forme d'une huile jaune. 30 (Rendement : 71%)

(10) 2-Phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine

Dans un tricol de 20 ml, on place 0,1 g (0,254 mmoles) de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine, 3 ml de toluène, 62 mg (0,51 mmoles) de d'acide phényle boronique, 53 mg (0,38 mmoles) de carbonate de potassium et 17,6 mg (0,0152 mmoles) de tétrakistriphénylphosphine palladium. Le mélange est chauffé par un bain d'huile à 90°C pendant 2 h et on ajoute 10 ml d'eau. On procède à une extraction par l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5) pour fournir 40 mg de 2-phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine sous forme d'une huile incolore. (Rendement : 49%)

(11) 2-Phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine, pamoate

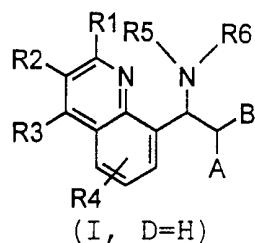
20 A une solution de 40 mg (0,11 mmoles) de 2-phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine dans 1 ml de DMF on ajoute une solution de 43 mg (0,11 mmoles) d'acide pamoïque dans 1 ml de DMF. La solution est agitée pendant 15 min puis 10 ml d'eau distillée sont ajouté. Le précipité jaune obtenu 25 est filtré, lavé par 5 x 5 ml d'eau distillée puis est séché au dessiccateur sous vide sur anhydride phosphorique pour fournir pour fournir 83 mg de 2-phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl)quinoléine, pamoate sous forme d'un solide jaune - PF = 120°C. (Rendement quantitatif)

30

Exemple 4

En utilisant essentiellement les mêmes procédés que ceux des exemples précédents, on a préparé d'autre composé de formule 35 (I) conforme à l'invention. Ces composés sont ceux du tableau ci-après.

Tableau



N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	Sel	F °C
1	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
2	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>215
2	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>215
3 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	-	Cire
4 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	HCl	68
5 S	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	-	Cire
6 S	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	Pam	158
7 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	-	Cire
8 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	Pam	164
9 R	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	-	Cire
10 R	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)- (CH ₂) ₄		OH	H	Pam	125
11	Ph(3-NO ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
12	Ph(3-NO ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	105
13	Ph(4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
14	Ph(4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	110
15	Ph(3-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
16	Ph(3-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120- 126
17	Ph	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
18	Ph	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	Sel	F °C
19	Ph(2-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
20	Ph(2-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>250
21	Ph(3-CF ₃ , 3'-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
22	Ph(3-CF ₃ - 3'-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130- 144
23	Ph(3-Cl, 3'-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
24	Ph(3-Cl- 3'-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120- 130
25	Ph(4-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
26	Ph(4-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	129- 144
27	Ph(3-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
28	Ph(3-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	150- 160
29	Ph(2-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
30	Ph(2-CF ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135- 140
31	Ph(3-NMe ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
32	Ph(3-NMe ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135- 140
33	Ph(3-NH ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
34	Ph(3-NH ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	180
35	Ph(2-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
36	Ph(2-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115
37	Ph(4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
38	Ph(4F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120- 128
39	Ph(3-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	Sel	F °C
40	Ph (3-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-128
41	Ph (3-F, 3'-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
42	Ph (3-F-3'F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-125
43	Ph (4-Me)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
44	Ph (4-Me)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-135
45	Ph (4-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
46	Ph (4-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
47	Ph (4-OCH ₂ -Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
48	Ph (4-OCH ₂ -Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-140
49	2-naphthalène	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
50	2-naphthalène	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	140-145
51	Ph (2-F, 4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
52	Ph (2-F, 4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	155
53	Ph (3-OMe, 3'-OMe, 4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
54	Ph (3-OMe, 3'-OMe, 4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	155
55	2-thiophène	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
56	2-thiophène	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	109-130

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	Sel	F °C
57	4-pyridine	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
58	4-pyridine	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	148-157
59	Ph(2-OH)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
60	Ph(2-OH)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	180-185
61	Ph(2-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
62	Ph(2-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115-145
63	Ph(2-NO ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
64	Ph(2-NO ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	117-145
65	Ph(2-NH ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
66	Ph(2-NH ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	110-130
67	Ph(2-C(O)CH ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
68	Ph(2-C(O)-CH ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115-130
69	Ph(2-C(OH)(CH ₃) ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
70	Ph(2-C(OH)(CH ₃) ₂)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-140
71	Ph(2-F)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
72	Ph(2-F)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-145
73	Ph(3-CF ₃)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
74	Ph(3-CF ₃)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	160-170
75	Ph(2-Cl)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
76	Ph(2-Cl)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-140
77	Ph(4-N ₃)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
78	Ph(3-N ₃)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile
79	Ph(2-N ₃)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Huile

Dans ce Tableau:

- Pam représente un sel d'acide pamoïque,
- HCl représente un chlorhydrate,
- "-" représente un composé sous forme libre,
- 5 - Et représente un groupe éthyle,
- Me représente un groupe méthyle,
- Ph représente un groupe phényle.

Par ailleurs, les composés dont le numéro est accompagné d'un R, sont sous forme chirale et de stéréochimie R pour le carbone benzylique portant l'amine. Les composés dont le numéro est accompagné d'un S, sont sous forme chirale et de stéréochimie S pour le carbone benzylique portant l'amine. Si l'amine c'est à dire le groupe NR_5R_6 présente un centre 15 d'asymétrie, la stéréochimie absolue est précisée dans le tableau. Tous les autres composés du tableau sont des racémiques.

Les composés de l'invention ont été soumis à des tests 20 biologiques destinés à mettre en évidence leur activité contractile sur les muscles lisses urétraux et artériels.

1. L'activité *in vitro* des composés de l'invention a été étudiée sur les muscles lisses urétraux et artériels. Ces 25 essais ont été réalisés sur des lapins femelles néo-zélandais pesant de 3 à 3,5 kg. Les animaux ont été tués par dislocation vertébrale, puis on a prélevé des anneaux de tissu d'artères mésentériques et d'urètre. Ces anneaux de tissu ont été immersés dans une solution de Krebs modifiée, 30 oxygénée par un mélange de 95 % de O_2 et 5 % de CO_2 . Chaque échantillon de tissu a été soumis à une tension de 1 g puis on a introduit de la phényléphrine à des doses cumulatives et établi la courbe dose/réponse. Après rinçage des échantillons, on a introduit le composé à étudier à des doses 35 cumulatives et établi la courbe dose/réponse. L'effet contractile de chaque composé est évalué par le calcul du pD_2

(logarithme négatif de la concentration d'agoniste qui induit 50% de la contraction maximale) ainsi que par l'effet maximum représentant le pourcentage de la contraction maximale obtenue avec la phényléphrine (% E_{max}).

5

Les résultats obtenus montrent que les composés conformes à l'invention, présentent :

* un pD₂ urètre, habituellement compris entre 4 et 8

10

* un pD₂ artère habituellement inférieur à 3,

* un %E_{max} urètre supérieur à 30, habituellement compris entre 40 et 90,

15

* un %E_{max} artère habituellement inférieur à 5.

2. L'activité *in vitro* des composés de l'invention a été étudiée sur les veines saphènes de micro-porc Yucatan. Le 20 tissu est découpé en hélice et est monté dans un cuve à organes isolés dans une solution de Krebs modifiée oxygénée par un mélange de 95% O₂ et 5% CO₂ maintenue à 37°C. Le vaisseau est relié à un capteur isométrique sous une tension basale de 1 g et est connecté à un polygraphe permettant 25 l'enregistrement des variations tensionnelles. La viabilité de chaque préparation est testée par pré-stimulation avec la noradrénaline 3μM. Après rinçage, le composé à étudier est introduit et sa courbe concentration-réponse construite de façon cumulative jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale. 30 L'effet contractile de chaque composé est évalué par calcul de la CE₅₀ (concentration produisant 50% de la réponse maximale).

Les composés de l'invention ont permis l'obtention d'une 35 activité veinoconstrictrice avec une valeur de CE₅₀ habituellement comprise entre 1 μM et 100 μM.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de l'insuffisance veineuse et de l'ulcère veineux.

3. L'activité *in vivo* des composés de l'invention sur la 5 pression sanguine et urétrale a été étudiée chez le rat amyélisé et le lapin, selon les protocoles suivants :

* Rats démédulés

10 Les rats Wistar sont anesthésiés et démédulés (suivant la technique décrite par Gillespie, MacLaren A. and Polock D., A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat ; Br. J. Pharmacol., 1970, 40 : 257-267).

15

Les cathéters sont introduits par l'artère fémorale et une veine jugulaire. Un autre cathéter est introduit dans l'urètre par une incision exécutée dans la vessie. Les composés à tester sont administrés à des doses croissantes 20 par infusion intraveineuse.

Les résultats sont exprimés en doses ($\mu\text{g}/\text{kg}$) nécessaires pour augmenter la pression urétrale de 10 cm d'eau (PU_{10}) ou la pression artérielle de 10 mm de Hg (PA_{10}) ou de 50 mm de Hg 25 (PA_{50}).

Les composés de l'invention ainsi testés, ont permis l'obtention:

30 - d'une PU_{10} avec des doses inférieures à 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, habituellement comprises entre 5 et 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$,

- d'une PA_{10} avec des doses supérieures à 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$, habituellement comprises entre 600 et 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$,

35

- la PA_{50} n'a pu être atteinte.

* Lapins

Les expériences sont réalisées sur des lapins femelles néo-zélandais pesant entre 3 et 4 kg, anesthésiés par un mélange 5 de Kétamine et de Xylazine. Les cathéters sont introduits pour l'aorte descendante dans l'artère fémorale, dans une veine jugulaire et dans l'urètre (1,5 cm sous le col de la vessie).

10 Les composés à tester sont administrés 5 à 15 jours suivant l'opération, par administration intra-veineuse (i.v.) en 5 minutes, et en une seule dose (de 10 ou 100 µg/kg).

15 On a mesuré ici l'augmentation de la pression urétrale (PU) et de la pression artérielle (PA), par rapport à la pression basale, respectivement urétrale et artérielle. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de valeurs pré-médicamenteuses à 5 minutes après administration intra-veineuse (i.v.).

20 Les composés de l'invention ainsi testés, ont permis une augmentation de la PU supérieure à 50%, habituellement comprise entre 50 et 350 % après administration intra-veineuse, et habituellement comprise entre 50 et 200 % après 25 gavage. L'augmentation de la PA était toujours inférieure à 10%, habituellement elle est de 0%.

30 L'ensemble des résultats ci-dessus, montrent que les composés de l'invention ont une forte action contractile urétrale et une faible action contractile artérielle.

Ils peuvent être utilisés comme médicament, en particulier en tant qu'agent contractant des muscles lisses, et plus particulièrement encore, dans le traitement de l'incontinence 35 urinaire d'effort. Dans cette indication, les composés selon l'invention présentent une bonne efficacité et,

habituellement, des effets secondaires moindres que les médicaments conventionnellement utilisés pour un tel traitement, notamment pour ce qui concerne les effets secondaires affectant le système cardio-vasculaire, en 5 particulier les lits artériels.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être mis en œuvre pour le traitement des insuffisances veineuses, de la migraine, des troubles gastro-intestinaux et en tant que 10 vaso-constricteur de la muqueuse nasale.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

15

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un composé selon l'invention.

20 Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, solvate ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs excipients convenables.

25 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous- 30 cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus. ou leurs sels, solvates ou hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des 35 supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou

des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration 5 sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

10

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 μ g et 50 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y 15 avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse 20 dudit patient.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être 25 administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous 30 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, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières.

35

Selon un deuxième exemple, on obtient une préparation en

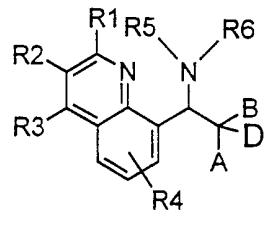
gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

- 5 La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus qui comprend administrer un composé selon l'invention.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I)

5



dans laquelle :

- A représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un groupe C₁₋₃ alcoxy, hydroxy-C₁₋₆ alkyle, C₁₋₃ alcoxy-C₁₋₃ alkyle, un thiol, C₁₋₆ alkylsulfanyle ou un halogène ;
- B et D représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, fluoro-C₁₋₆ alkyle ou perfluoro-C₁₋₂ alkyle, ou B et D forment ensemble un oxo ;
- 15 R₁ représente un phényle, un naphtyle ou un hétéroaryle comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et comme hétéroatome un oxygène, un soufre ou un azote ; le phényle, le naphtyle ou l'hétéroaryle pouvant être substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi le groupe constitué par un halogène, un hydroxy, un nitro, un amino, un azido, un groupe 20 C₁₋₆ alkyle, hydroxy-C₁₋₆ alkyle, C₁₋₆ alkyl-carbonyle, C₁₋₆ alkyl-amino, di(C₁₋₆ alkyl)-amino, fluoro-C₁₋₆ alkyle, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, C₁₋₆ alcoxy, un phényle et un benzyle, un benzyloxy ;
- 25 R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, R₄ représente un atome d'hydrogène, un hydroxy ou un halogène, et
- R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, C₃₋₆ cycloalkyle, C₃₋₆ cycloalkényle, fluoro-C₁₋₆ alkyle, 30 perfluoro-C₁₋₂ alkyle ou R₅ et R₆, forment ensemble une chaîne C₂₋₆ alkylène, C₃₋₆ alkénylène pour donner avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, cet hétérocycle étant 35 éventuellement substitué par un groupe C₁₋₄ alkyle ; et ses sels.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :
A représente un hydrogène, hydroxy, un thiol, ou un halogène;
B et D représentent un atome d'hydrogène ;
R₁ représente un phényle, un naphtyle ou un hétéroaryle
5 comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et comme hétéroatome un soufre ou un azote, le phényle, le naphtyle ou l'hétéroaryle pouvant être substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi le groupe constitué par un halogène, un hydroxy, un nitro, un amino, un azido, un groupe C₁₋₃ alkyle, hydroxy-C₁₋₃ alkyle, C₁₋₃ alkyl-carbonyle, C₁₋₃ alkyl-amino, 10 di(C₁₋₃ alkyl)-amino, fluoro-C₁₋₆ alkyle, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, C₁₋₃ alcoxy, un phényle, un benzyle et un benzyloxy ;
R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆ alkyle;
15 R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, ou R₅ et R₆ ensemble, forment une chaîne C₂₋₆ alkylène, pour donner avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi un pipéridyle, azétidinyle ou pyrrolidyle, cet hétérocycle étant 20 éventuellement substitué par un groupe C₁₋₄ alkyle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :
A représente un hydroxy ;
B et D et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;
25 R₁ représente un naphtyle, un thiophène, une pyridine ou un phényle, le phényle pouvant être substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi le groupe constitué par un halogène, un hydroxy, un nitro, un amino, un azido, un groupe C₁₋₃ alkyle, hydroxy-C₁₋₃ alkyle, C₁₋₃ alkyl-carbonyle, C₁₋₃ dialkyl-amino, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, C₁₋₃ alcoxy, un 30 phényle et un benzyloxy ;
R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃ alkyle ; et
R₅ et R₆ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un 35 groupe C₁₋₃ alkyle, ou R₅ et R₆ ensemble, avec l'azote auquel

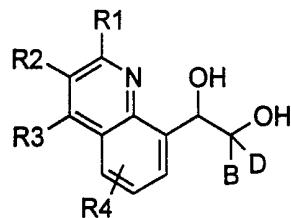
ils sont rattachés une pipéridyle, cette pipéridyle étant éventuellement substituée un groupe C₁₋₂ alkyle.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il
5 consiste en le :

- * 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine,
- * 2-Phényl-3-méthyl-8-(1-(R)-[2'-(R)méthyl pipéridino]-2-hydroxyéthyl) quinoléine,
- 10 * 2-Phényl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine,
- * 2-thiophèn-2-yl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine ou
- * 2-(2-fluorophényl)-3-méthyl-8-(1-diéthylamino-2-hydroxyéthyl) quinoléine.

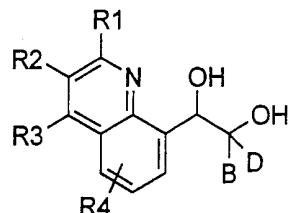
15

5. Composé de formule (III) :



20 dans laquelle les significations de R₁, R₂, R₃, R₄, B et D sont celles définies pour le composé de formule (I) selon la revendication 1.

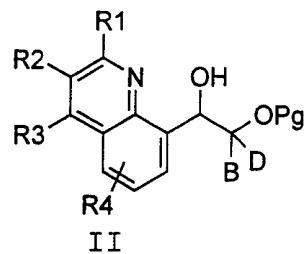
6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I), selon l'un des revendications 1 à 4, dans laquelle A représente un groupe hydroxy, caractérisé en ce que l'on protège le groupe hydroxy géminé au groupe B du composé de formule III :



5

III

pour donner le composé de formule II



II

10 dans laquelle Pg représente un groupe protecteur, on fait réagir ensuite le composé de formule II, après une éventuelle activation du groupe hydroxy, avec une amine NHR_5R_6 , le composé de formule (I) ainsi obtenu étant ensuite déprotégé, les significations de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, D et B
 15 des composés de formule II, III et de ladite amine étant celles définies pour le composé de formule (I) selon la revendication 1.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un
 20 composé selon l'une des revendications 1 à 4.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une des revendications 1 à 4 et un ou plusieurs excipients appropriés.

9. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'incontinence urinaire, des insuffisances veineuses, de la migraine ou des troubles gastro-intestinaux.

5

10. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'incontinence urinaire d'effort.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/14 C07D215/12 C07D401/06 C07D409/04 C07D401/04
A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 08834 A (ORTS MARIE CLAIRE ;PHILIPPO CHRISTOPHE (FR); BOVY PHILIPPE (FR); C) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document ---	1-10
A	WO 97 32870 A (CONNOR STEPHEN ERIC O ;COURTEMANCHE GILLES (FR); GALZIN ANNE MARIE) 12 September 1997 (1997-09-12) the whole document ---	1-10
A	FR 2 752 840 A (SYNTHELABO) 6 March 1998 (1998-03-06) the whole document ---	1-10
A	FR 2 756 564 A (SYNTHELABO) 5 June 1998 (1998-06-05) the whole document ---	1-10
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2001

Date of mailing of the international search report

20/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03224

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	FR 2 785 903 A (SYNTHELABO) 19 May 2000 (2000-05-19) the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9808834	A 05-03-1998	FR 2752839	A 06-03-1998		
		AU 4020097	A 19-03-1998		
		EP 0923567	A 23-06-1999		
		US 6060508	A 09-05-2000		
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 9732870	A 12-09-1997	FR 2745815	A 12-09-1997		
		FR 2752735	A 06-03-1998		
		AU 2030197	A 22-09-1997		
		EP 0888324	A 07-01-1999		
		JP 2000506157	T 23-05-2000		
		US 6063810	A 16-05-2000		
-----	-----	-----	-----	-----	-----
FR 2752840	A 06-03-1998	NONE			
-----	-----	-----	-----	-----	-----
FR 2756564	A 05-06-1998	NONE			
-----	-----	-----	-----	-----	-----
FR 2785903	A 19-05-2000	AU 1166000	A 05-06-2000		
		WO 0029379	A 25-05-2000		
-----	-----	-----	-----	-----	-----

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 00/03224

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D215/14 C07D215/12 C07D401/06 C07D409/04 C07D401/04
A61K31/47

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 08834 A (ORTS MARIE CLAIRE ; PHILIPPO CHRISTOPHE (FR); BOVY PHILIPPE (FR); C) 5 mars 1998 (1998-03-05) le document en entier ---	1-10
A	WO 97 32870 A (CONNOR STEPHEN ERIC O ; COURTEMANCHE GILLES (FR); GALZIN ANNE MARIE) 12 septembre 1997 (1997-09-12) le document en entier ---	1-10
A	FR 2 752 840 A (SYNTHELABO) 6 mars 1998 (1998-03-06) le document en entier ---	1-10
A	FR 2 756 564 A (SYNTHELABO) 5 juin 1998 (1998-06-05) le document en entier ---	1-10
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 février 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Freelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De _____ de Internationale No
PCT/FR 00/03224

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A, P	FR 2 785 903 A (SYNTHELABO) 19 mai 2000 (2000-05-19) 1e document en entier -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 00/03224

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 9808834 A	05-03-1998	FR	2752839 A		06-03-1998
		AU	4020097 A		19-03-1998
		EP	0923567 A		23-06-1999
		US	6060508 A		09-05-2000

WO 9732870 A	12-09-1997	FR	2745815 A		12-09-1997
		FR	2752735 A		06-03-1998
		AU	2030197 A		22-09-1997
		EP	0888324 A		07-01-1999
		JP	2000506157 T		23-05-2000
		US	6063810 A		16-05-2000

FR 2752840 A	06-03-1998	AUCUN			

FR 2756564 A	05-06-1998	AUCUN			

FR 2785903 A	19-05-2000	AU	1166000 A		05-06-2000
		WO	0029379 A		25-05-2000
