

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②①

**N° 81 13957**

---

⑤④ Nouveaux dérivés de la quinoléine, leurs sels, procédé de préparation, application à titre de médicaments et compositions les renfermant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 215/54; A 61 K 31/47; C 07 D 401/02.

②② Date de dépôt..... 17 juillet 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 21-1-1983.

---

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales. — FR.

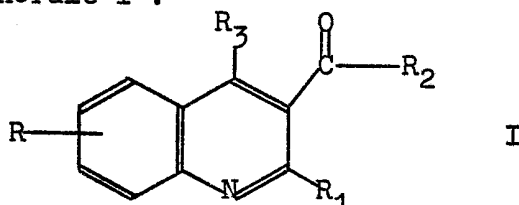
⑦② Invention de : Odile Le Martret, Daniel Humbert et Peter Francis Hunt.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-UCLAF,  
111, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la quinoléine ainsi que leurs sels, le procédé de préparation, l'application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés et les compositions les renfermant.

- 5 L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de la quinoléine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyl, trifluorométhylthio ou méthylthio.

- 15 - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényle ou benzyl.
- 20 - R<sub>2</sub> représente un radical méthoxy ou un radical alcoxy renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupement  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$  dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, et R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou dihydroxyalcoyle, renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- 25 un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué, aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué,
- 30 un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical amino, un radical amino alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alcoyl-ou dialcoylaminoalcoyle renfermant
- 35 de 2 à 8 atomes de carbone, un radical arylamino renfermant 6 à 10 atomes de carbone, un radical pyridyl éventuellement

substitué, un radical thiazolyl, dihydrothiazolyl, oxazolyl ou imidazolyl, ou  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble, avec l'atome d'azote, un hétérocycle saturé comportant de 4 à 6 atomes de carbone et renfermant, si désiré, un atome d'oxygène ou de soufre, ou un autre atome d'azote substitué, si désiré, par un radical alcoyle ou hydroxylcoyle, renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, ou par un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué, ou  $R_2$  représente un groupement  $-O-R_6$  dans lequel  $R_6$  représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué, aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupement  $-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R_7 \\ R_8 \end{smallmatrix}$  dans lequel  $R_7$  et  $R_8$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone ou ensemble avec l'atome d'azote, un hétérocycle saturé comportant de 4 à 6 atomes de carbone, et renfermant si désiré, un atome d'oxygène ou de soufre, ou un autre atome d'azote substitué, si désiré par un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou par un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitués et  $n$  représente un nombre entier égal à 1, 2, 3 ou 4,  $R_6$  peut également représenter un radical hydroxylcoyle éventuellement substitué sur l'oxygène par un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un hétérocycle saturé éventuellement substitué sur l'hétéroatome par un radical alcoyle ou hydroxylcoyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, ou par un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, un radical N aralcoyle pipérazino alcoyle ou 2,2-dialcoyle 1,3-dioxolane-4-yl-alcoyle, et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, étant entendu que

- lorsque  $R_3$  représente un radical hydroxy  $R_2$  ne représente ni un groupement  $-NH R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical benzyl, cyclohexyl substitué hydroxyméthyl ni un groupement  $N\begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  dans lequel  $R_5$  représente un radical thiazolyl, 4,5-dihydrothiazolyl

pyridinyl, oxazolyl ou imidazolyl,  
- et que lorsque  $R_1$  et  $R_3$  représentent l'hydrogène,  $R_2$  ne représente ni un radical diméthylamino, ni un radical  $-NH R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical benzyl, éthyl ou éthoxy  
5. carbonylalcylamino.

Dans la formule générale I et dans ce qui suit, le terme halogène désigne par exemple un atome d'iode ou de fluor, et de préférence un atome de chlore ou de brome ; le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone désigne de  
10 préférence, un radical méthyl, éthyl, propyl, isopropyl ou butyl ; le terme radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone représente, de préférence, un radical cyclopropyl ou cyclobutyl ; le terme radical alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone représente, de préférence, un radical  
15 méthoxy, éthoxy, propoxy ou butoxy ; le terme radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone désigne, de préférence un radical phényl, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un ou plusieurs radicaux méthyl, méthoxy, méthylthio, trifluorométhyl, trifluorométhylthio, hydroxy, ami-  
20 no, alcylamino ou dialcylamino ; le terme radical hydroxy- ou dihydroxyalcoyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, désigne, de préférence, un radical hydroxyéthyl, hydroxypropyl, ou 2,3-dihydroxypropyl ; le terme radical cycloalcoyl alcoyle renfermant de 4 à 8 atomes de carbone  
25 désigne, de préférence, un radical cyclopropylméthyl ; le terme radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone désigne, de préférence, un radical benzyl ou phénéthyl, pouvant comporter les mêmes substitutions que celles indiquées ci-dessus pour le radical aryle ; le terme radical alcényl  
30 renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, désigne de préférence, un radical allyl ; le terme radical alcynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone représente, de préférence, un radical propargyl ; le terme radical amino alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone représente de préférence, un radical  
35 aminométhyl, aminoéthyl, ou aminopropyl ; le terme radical alcylamino ou dialcylaminoalcoyle désigne de préférence un radical méthylamino-ou diméthylaminométhyl ou un radical méthylamino ou diméthylaminoéthyl ; le radical

pyridyl peut comporter les mêmes substitutions que celles indiquées ci-dessus pour le radical aryle ; lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ou R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment un hétérocycle saturé avec l'atome d'azote, il s'agit de préférence d'un radical pyrrolidinyl, pipéridinyl, morpholinyl, pipérazinyl, N-phényl ou N-trifluorométhylphényl pipérazinyl ; le terme radical 2,2-dialcoyle 1,3-dioxolan-4-yl-alcoyl représente de préférence, un radical 2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl propyl.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule I, R représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>2</sub> représente un groupement  $N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  dans lequel R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, ou un groupement OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone.

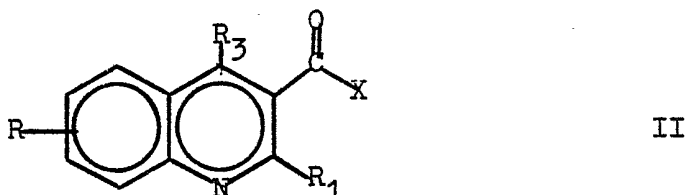
Parmi ceux-ci, on peut citer plus particulièrement les dérivés caractérisés en ce que, dans ladite formule (I), R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyl, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, phényl éventuellement substitué, un radical phénylamino ou un radical thiazolyl, et tout particulièrement les produits cités dans les exemples, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

On peut citer également,

- le 4-hydroxy N-(éthoxycarbonyl méthyl) 3-quinoléine carboxamide,
- l'hydrazide de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique,

- le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate de 2-[4-(4-chlorophényl) pipérazine-1-yl] éthyle,
  - le 4-hydroxy N-méthoxy 3-quinoléine carboxamide,
  - le 4-hydroxy N-hydroxy 3-quinoléine carboxamide,
- 5 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés tels que définis par la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que  
10 l'on fait réagir un produit de formule II



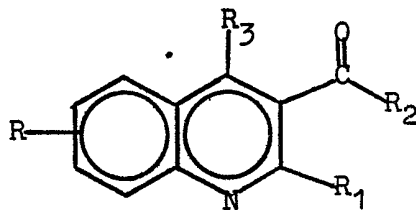
dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, et X représente un atome de chlore ou un radical hydroxy, ou éthoxy, avec un produit de formule III

15

H-A

III

dans laquelle A représente un groupement  $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  ou un groupement  $-OR_6$ , dans lesquels R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule I



20 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré.

La réaction d'un chlorure d'acyle de formule II avec une amine ou un alcool de formule III peut s'effectuer dans des solvants ou milieux de suspensions inertes, tels que les  
25 cétones aliphatiques inférieurs, le dioxane, la diméthylformamide, le benzène ou le toluène. On opère très avantageusement en présence d'un agent fixateur d'acides, tels que les hydroxydes alcalins comme la potasse, des carbonates alcalins

comme le carbonate de potassium, des bicarbonates alcalins comme ceux de sodium ou de potassium, des acétates alcalins, des alcoolates alcalins comme l'éthylate de sodium, ou de préférence des amines tertiaires telles que des trialkoalamines ou la pyridine.

La réaction d'un ester éthylique de formule II avec une amine ou un alcool de formule III est réalisée au reflux d'un solvant à point d'ébullition élevé de 40 à 150° C de préférence ; le reflux est maintenu pendant assez longtemps, par exemple 12h à 48 heures.

On opère de préférence en présence d'un agent de condensation tel qu'un dérivé alcoylé de l'aluminium, notamment le triisobutyl aluminium ou le triméthylaluminium.

On opère également avantageusement en présence de traces d'un hydrine alcalin tel que l'hydrine de sodium, les alcoolates alcalins tels que l'éthylate ou le terbutylate de sodium, ou en présence d'isopropylate d'aluminium.

La réaction d'un acide de formule II avec un alcool de formule III est réalisée de préférence en présence d'un déshydratant tel que le dicyclohexylcarbodiimide.

Les produits de formule II sont connus ou peuvent être préparés comme indiqué dans le brevet français 2 340 735.

Les dérivés de formule I présentent un caractère basique. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des dérivés de formule I, en faisant réagir, en proportions sensiblement stœchiométriques, un acide minéral ou organique avec ledit dérivé de formule I. Les sels peuvent être préparés sans isoler les bases correspondantes.

Les dérivés, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués notamment de remarquables propriétés anxiolytiques capables d'atténuer les réactions émotionnelles et de diminuer l'état de tension psychique.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés de la quinoléine, ainsi que de leurs sels, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, des dérivés de la quinoléine,

tels que définis par la formule I, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient, de préférence, les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont  
 5 constitués par les nouveaux dérivés de la quinoléine, répondant à la formule I, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>2</sub> représente un groupement  $N\begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  dans lequel R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification  
 10 déjà indiquée, ou un groupement OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ceux-ci, on retient notamment ceux répondant à la  
 15 formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyl, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, phényl éventuellement substitué, un radical phényl-amino ou un radical thiazolyl, ainsi que leurs sels d'addition  
 20 avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

On retient tout particulièrement, les dérivés dont les noms suivent :

- le 4-hydroxy N-(4-méthoxyphényl) 3-quinoléine carboxamide,
- 25 - le 4-hydroxy N-(4-hydroxyphényl) 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-(3-méthoxyphényl) 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-propyl 3-quinoléine-carboxamide,
- 30 - le 4-hydroxy N-éthyl 3-quinoléine-carboxamide,
- le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate de propyle,
- le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate de butyle,
- le 2-phénylhydrazide de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique,
- 35 - le 4-hydroxy N-(4-méthoxyphényl) 2-méthyl 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-(2-méthoxyphényl) 3-quinoléine carboxamide.

Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi



par exemple dans le traitement des états anxieux tels que l'anxiété chronique associée ou non à de l'insomnie ou à des troubles du comportement, de l'angoisse chez l'adulte ou l'enfant, ou en complément lors des traitements par neuroleptiques ou antidépresseurs dans les états psychologiques ou dépressifs.

La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 1 mg à 100 mg par jour, par voie orale chez l'homme du dérivé de l'exemple 7 pour le traitement de l'anxiété chronique.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule I et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

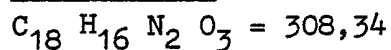
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Exemple n° 1 : N-(4'-éthoxyphényl)4-hydroxy 3-quinoléine carboxamide.

On ajoute à une suspension de 3 g du chlorure de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique décrit dans le brevet français 2 340 735, dans 40 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, 1,86 g

de phénétidine, laisse sous agitation pendant 16 heures, ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure, filtre, lave à l'eau, sèche à 110° C sous pression réduite, recristallise dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique puis 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, et obtient 2,1 g de cristaux  $pF^{\circ} = 288^{\circ} C$ .

Microanalyse :



Calculé C % 70,12 H % 5,23 N % 9,09

Trouvé 69,9 5,1 9,1

En opérant selon un procédé analogue à celui décrit dans l'exemple n° 1, on a préparé les produits de formule IA suivants (tableaux 1, 2, 3, 4 et 5) :

Tableau n° 1 :





Exemple n°	2	3	4	5
R .....	H	H	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H	H	H
R' <sub>3</sub> .....	OH	OH	OH	OH
R <sub>2</sub> .....	NH- 	NH- 	NH- 	NH- 
Particularités...				
Solvant de cristallisation ....	Diméthylformamide	Acide acétique	Acide acétique	Acide acétique
P F en ° C ....	320	344	309	323
Formule brute ..	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> ClO <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
P M .....	265,274	298,731	336,357	332,284
Microanalyse ...				
Calculé/trouvé				
C %	67,92	64,33	67,85	61,45
H %	4,18	3,71	4,79	3,34
N %	15,81	9,38	8,33	8,43
Cl %		11,87		F% 17,15
				61,3
				3,3
				8,3
				17,0

Tableau n° 2 :

Exemple n°	6	7	8	9
R .....	H	H	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H	H	H
R' <sub>3</sub> .....	OH	OH	OH	OH
R <sub>2</sub> .....	$\text{--NH--}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{--N}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{--NH--}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{--OCH}_3$	$\text{--NH--}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{--OH}$	$\text{--NH--}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{--OH}$
Particularités..				
Solvant de cristallisation .....	Acide acétique	Acide acétique	Acide acétique eau 1/1	Eau - Ammoniaque
P F en ° C .....	336	325	215	365
Formule brute ..	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
P M .....	307,354	294,310	270,332	280,285
Microanalyse : Calculé/trouvé				
C %	70,34	69,38	71,09	68,57
H %	5,58	4,79	6,71	4,32
N %	13,67	9,52	10,36	9,99
				68,1 4,3 9,8

Tableau n° 3 :




Exemple n°	10	11	12
R .....	H	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H	H
R' <sub>3</sub> .....	OH	OH	OH
R <sub>2</sub> .....			
Particularités...	L'ammoniaque remplace l'acide chlorhydrique	L'ammoniaque remplace l'acide chlorhydrique	
Solvant de cristallisation .....	n-butanol	n-butanol	n-butanol
P F en ° C .....	253	254	194
Formule brute ..	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
P M .....	242,279	256,306	333,392
Microanalyse ...			
Calculé/trouvé			
C %	69,41	70,29	72,05
H %	5,82	6,29	5,74
N %	11,56	10,93	12,60
			72,4 5,8 12,5

Tableau n° 4 :




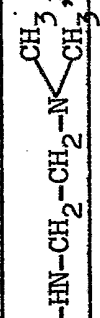
Exemple n°	13	14	15	16
R .....	H	H	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H	H	H
R' <sub>3</sub> .....	OH	OH	OH	OH
R <sub>2</sub> .....			-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <sup>n</sup>
Particularités...		L'ammoniaque remplace l'acide chlorhydrique		
Solvant de cristallisation .....		n-butanol	EtOH	MeOH
P F en ° C .....	144	242	236	190
Formule brute ..	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> O	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
P M .....	216,24	401,39	216,24	244,29
Microanalyse ...				
Calculé/trouvé				
C %	66,65	62,84	66,65	68,83
H %	5,59	4,52	5,59	6,6
N %	12,95	10,47	12,95	11,46
		F% 14,20		
		62,9	66,4	69,0
		4,6	5,5	6,7
		10,4	12,6	11,4
		14,3		

Tableau n° 5 :

Exemple n°	17	18	19
R .....	H	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H	H
R' 3 .....	OH	OH	OH
R <sub>2</sub> .....	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> <sup>n</sup>		
Particularités..			
Solvant de cristallisation .....	AcOEt	EtOH	EtOH
P.F en ° C .....	160	300	208
Formule brute ..	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
P.M .....	272,35	285,32	295,78
Microanalyse .....			
Calculé/trouvé			
C %	70,56	58,93	56,85
H %	7,40	3,89	6,13
N %	12,28	14,73	14,21
		S% 11,21	Cl% 14,99
			56,5 6,2 14,3 12,0

Exemple n° 20 : 4-hydroxy 3-quinoléinecarboxylate de 2- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl) pipérazin-1-yl $\overline{7}$ éthyle

- On met en suspension 2,1 g de 2- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl) pipérazin-1-yl $\overline{7}$ éthanol dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec, ajoute 2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis 1,5 g de chlorure de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléinecarboxylique et laisse sous agitation pendant 16 heures, essore, lave au tétrahydrofurane sec, à l'éther éthylique, recristallise dans le diméthylformamide et obtient 1,2 g du produit attendu PF >260° C

10 Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl = 411,89

Calculé :	C % 64,15	H % 5,38	N % 10,20	Cl % 8,6
Trouvé :	63,9	5,4	10,0	8,7

- 15 En opérant selon un procédé analogue à celui décrit dans l'exemple n° 20, en faisant réagir le chlorure de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique avec l'alcool convenable, on a préparé les produits de formule I<sub>A</sub> suivants (tableaux 6 et 7) :



Tableau n° 6 :

Exemple n°	21	22
R .....	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H
R' <sub>3</sub> .....	OH	OH
R <sub>2</sub> .....	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_3$ Dimaléate
Particularités..		
Solvant de cristallisation .....	DMF	EtOH + Ether
P F en ° C .....	165	228
Formule brute ..	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$
P M .....	406,48	547,51
Microanalyse : Calculé/trouvé		
C %	70,92	54,83
H %	6,45	5,34
N %	6,89	7,57
	70,7 6,4 6,9	54,7 5,2 7,4

Tableau n° 7 :

Exemple n°	23	24
R .....	H	H
R <sub>1</sub> .....	H	H
R' <sub>3</sub> .....	OH	OH
R <sub>2</sub> .....	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \quad \text{HCl} \\  \diagdown \quad / \\  -\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2- \\  / \quad \diagdown \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{CF}_3 \\    \\  -\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\    \\  \text{C}_6\text{H}_4  \end{array}  $
Particularités..		
Solvant de cristallisation .....	DMF	Méthanol
P F en ° C .....	280	234
Formule brute ..	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
P M .....	296,75	445,44
Microanalyse : Calculé/trouvé	56,66 C % 5,77 H % 9,43 N % 11,94 Cl%	62,07 4,97 9,43 62,1 5,1 9,3

Exemple n° 25 : N-(4-méthoxyphényl)4-hydroxy 3-quinoléine carboxamide.

On agite 61,5 g de p-anisidine dans 1 litre de chlorure de méthylène anhydre, ajoute en 30 mn à 8-10°C, 230 ml de solution toluénique de tri-isobutyl aluminium, puis 21,7 g de 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate d'éthyle, décrit dans J. Am. Soc 68 p. 1264 (1946), par petites fractions, porte pendant 20 heures au reflux, concentre à sec, reprend le résidu à l'aide d'un mélange de 500 g de glace et de 500 ml d'acide chlorhydrique aqueux 6 N, agite pendant 6 heures, essore le précipité, lave à l'eau jusqu'à disparition des ions chlorure, sèche à 100° C, recristallise dans l'acide acétique et obtient 23,54 g du produit attendu, PF 260° C.

15 Analyse :  $C_{17}H_{14}N_2O_3 = 294,316$

Calculé :	C %	69,38	H %	4,79	N %	9,52
Trouvé :		69,4		4,8		9,4

20 En opérant selon un procédé analogue à celui décrit dans l'exemple n° 25, en faisant réagir le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate d'éthyle avec l'amine convenable, on a préparé les produits de formule  $I_A$  suivants :

[illegible]

[illegible]

Exemple n° 34 : 4-hydroxy N-(4-méthoxyphényl)2-méthyl 3-quinoléine carboxamide.

En opérant selon un procédé analogue à celui décrit dans l'exemple n° 25, en faisant réagir le 4-hydroxy 2-méthyl 3-carboxylate d'éthyle décrit dans J. Het. Chem. 16, p 1605 (1979) avec la p-anisidine dans le xylène pendant 24 heures au reflux, on a préparé le produit attendu . PF = 222° C

Exemple n° 35 : 4-hydroxy N-propyl quinoléine-3-carboxamide.

On met en suspension 2,17 g de 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate d'éthyle dans 20 cm<sup>3</sup> de propylamine en présence de traces d'hydrure de sodium, porte au reflux, laisse à 50° C sous agitation pendant 16 heures, verse dans de l'eau, acidifie à l'acide acétique, essore la suspension, lave à l'eau, sèche en étuve à 100° C, recristallise dans le méthanol et obtient

1,1 g de produit cherché. PF = 210° C

Analyse : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 230,26

Calculé : C % 67,8 H % 6,13 N % 12,16

Trouvé : 67,8 6,2 12,0

Exemple n° 36 : 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate de méthyle

On ajoute 3,26 g de 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate d'éthyle à 720 mg d'hydrure de sodium à 50 % et 50 ml de méthanol sec, chauffe pendant 16 heures au reflux à 65 ° C laisse refroidir, verse dans de l'eau glacée, acidifie à l'acide acétique, ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1, essore, lave à l'eau, sèche en étuve à 100° C, recristallise dans le diméthyl formamide et obtient 2,4 g du produit attendu. PF >260° C.

Analyse : C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> = 203,2

Calculé : C% 65,02 H % 4,46 N % 6,89

Trouvé : 64,8 4,5 6,9

En opérant selon un procédé analogue à celui décrit dans l'exemple n° 36, en faisant réagir le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate d'éthyl avec l'alcool convenable, on a préparé les produits de formule I<sub>A</sub> suivants :

[illegible]

Exemple n° 41 : Quinoléine-3-carboxylate d'éthyle

Par réaction d'acide quinoléine-3-carboxylique avec l'éthanol au reflux en présence d'acide chlorhydrique gazeux, on a préparé le produit attendu. PF = 65° C

5 Exemple n° 42 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :  
-4-hydroxy N-(4-méthoxyphényl)3-quinoléine carboxamide.. 20 mg  
- Excipient q. s. pour un comprimé terminé à.. 100 mg  
(détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de  
10 magnésium).

Exemple n° 43 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :  
-4-hydroxy N-(4-hydroxyphényl)3-quinoléine carboxamide.. 50 mg  
- Excipient q. s. pour un comprimé terminé à.. 100 mg  
15 (détail de l'excipient : lactose amidon, talc, stéarate de magnésium).

Etude pharmacologique :1°) Affinité pour le récepteur de benzodiazépines

La technique est inspirée de celle de Möhler et  
20 Okada : Science n° 198 , p. 849 - 851 (1977). On homogénéise au vingtième (Poids/Volume) dans le sucrose 0,32 M, les cortex prélevés des cerveaux de rats mâles pesant 150 g en moyenne. Après centrifugation du mélange homogénéisé à 1'000 g pendant 10 mn à 0° C, le surnageant est centrifugé à 30000 g pendant  
25 20 mn à + 4°C. Le culot est mis en suspension dans 20 volumes de tampon Tris Hcl 50 mM pH 7,4, et centrifugé à 30 000 g pendant 20 mn à + 4° C. Le nouveau culot obtenu est mis en suspension dans 50 ml de tampon Krebs Tris Hcl pH 7,4.

On fait ensuite incubé pendant 30 mn à 0°C, 2 ml  
30 de suspension en présence de <sup>3</sup>H Diazépam à la concentration 10<sup>-9</sup>M, seul, avec des concentrations croissantes du produit à tester, ou pour déterminer la fixation non spécifique, avec du Diazépam non radioactif à la concentration 10<sup>-6</sup>M.

Les suspensions incubées sont filtrées sur Whatman  
35 GF/C et les filtres sont lavés par deux fois 5 ml de tampon Krebs Tris Hcl pH 7,4 à 0° C.

La radioactivité des filtres est mesurée par scintillation liquide.

L'affinité du produit testé pour les récepteurs des  
40 benzodiazépines est exprimée en CI<sub>50</sub> : concentration inhibant



50 % de la liaison spécifique du  $^3\text{H}$  Diapézam.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Produits de l'exemple		:	CI <sub>50</sub> en n Moles
5	1	:	40
	2	:	1,6
	7	:	7,5
	8	:	42
	9	:	4,4
10	15	:	11
	16	:	3,7
	17	:	6,7
	27	:	54
	30	:	6,6
15	34	:	23
	35	:	1,2
	38	:	27

Ces résultats montrent que les produits de la 20 présente demande ont une forte affinité pour le récepteur des benzodiazépines.

2°) Etude de la toxicité aigüe.

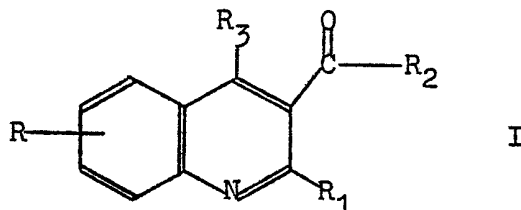
On a évalué les doses létales DL<sub>0</sub> des différents composés testés après administration par voie orale chez la 25 souris.

On appelle DL<sub>0</sub> la dose maximale ne provoquant aucune mortalité.

Les produits des exemples 1 à 41 ont une DL<sub>0</sub> supérieure à 400 mg/Kg.

# REVENDECATIONS

1°) Nouveaux dérivés de la quinoléine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :



- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyl, trifluorométhylthio ou méthylthio,
- 10 - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényl ou benzyl.
- R<sub>2</sub> représente un radical méthoxy ou un radical alcoxy renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupement  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$
- 15 dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, et R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou dihydroxyalcoyle, renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de
- 20 carbone, un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué, aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à
- 25 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical amino, un radical amino alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alcoyl-ou dialcoylaminoalcoyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical arylamino renfermant
- 30 6 à 10 atomes de carbone, un radical pyridyl éventuellement

substitué, un radical thiazolyl, dihydrothiazolyl, oxazolyl ou imidazolyl, ou  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble, avec l'atome d'azote, un hétérocycle saturé comportant de 4 à 6 atomes de carbone et renfermant, si désiré, un atome d'oxygène ou de soufre, ou un autre atome d'azote substitué, si désiré, par un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle, renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, ou par un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué, ou  $R_2$  représente un groupement  $-O-R_6$  dans lequel  $R_6$  représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué, aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupement  $-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{smallmatrix}$  dans lequel  $R_7$  et  $R_8$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone ou ensemble avec l'atome d'azote, un hétérocycle saturé comportant de 4 à 6 atomes de carbone, et renfermant si désiré, un atome d'oxygène ou de soufre, ou un autre atome d'azote substitué, si désiré par un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou par un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitués et  $n$  représente un nombre entier égal à 1, 2, 3 ou 4,  $R_6$  peut également représenter un radical hydroxyalcoyle éventuellement substitué sur l'oxygène par un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un hétérocycle saturé éventuellement substitué sur l'hétéroatome par un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, ou par un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, un radical N aralcoyle pipérazino alcoyle ou 2,2-dialcoyle 1,3-dioxolane-4-yl-alcoyle, et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, étant entendu que

- lorsque  $R_3$  représente un radical hydroxy  $R_2$  ne représente ni un groupement  $-NH R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical benzyl, cyclohexyl substitué hydroxyméthyl ni un groupement  $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{smallmatrix}$  dans lequel  $R_5$  représente un radical thiazolyl, 4,5-dihydrothiazolyl

pyridinyl, oxazolyl ou imidazolyl,

- et que lorsque  $R_1$  et  $R_3$  représentent l'hydrogène,  $R_2$  ne représente ni un radical diméthylamino, ni un radical  $-NH R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical benzyl, éthyl ou éthoxy carbonyl alcoylamino.

2) Nouveaux dérivés de la quinoléine répondant à la formule I de la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,  $R_2$  représente

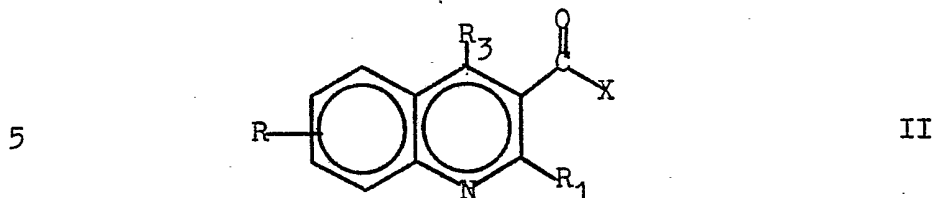
sente un groupement  $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ \swarrow \\ R_5 \end{smallmatrix}$  dans lequel  $R_4$  et  $R_5$  ont la significations indiquée, ou un groupement  $OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone.

3) Nouveaux dérivés de la quinoléine selon la revendication 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyl,  $R_4$  représente un atome d'hydrogène,  $R_5$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, phényl éventuellement substitué, un radical phénylamino ou un radical thiazolyl.

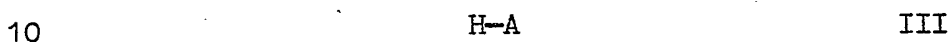
4) Les dérivés dont les noms suivent

- le 4-hydroxy N-(4-méthoxyphényl) 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-(4-hydroxyphényl) 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-(3-méthoxyphényl) 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-propyl 3-quinoléine-carboxamide,
- le 4-hydroxy N-éthyl 3-quinoléine-carboxamide,
- le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate de propyle,
- le 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylate de butyle,
- le 2-phénylhydrazide de l'acide 4-hydroxy 3-quinoléine carboxylique,
- le 4-hydroxy N-(4-méthoxyphényl) 2-méthyl 3-quinoléine carboxamide,
- le 4-hydroxy N-(2-méthoxyphényl) 3-quinoléine carboxamide.

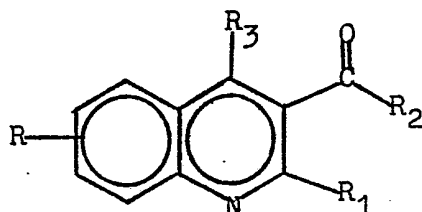
5) Procédé de préparation des dérivés de la quinoléine tels que définis à la revendication ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule II



dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, et X représente un atome de chlore ou un radical hydroxy, ou éthoxy, avec un produit de formule III



dans laquelle A représente un groupement  $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  ou un groupement  $-OR_6$ , dans lesquels R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule I



15 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré.

6) Médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de la quinoléine, tels que définis par la formule I de la revendication 1, ainsi  
20 que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

7) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de la quinoléine, tels que définis dans l'une des revendications 2 ou 3, ainsi que  
25 par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

8) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés de la quinoléine, tels que définis à la revendication 4 (ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables).

5 9) Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments, tels que définis à l'une des revendications 6, 7 ou 8.