

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 617 84

②1 N° d'enregistrement national :

87 0974

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 215/40; A 61 K 31/47.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A

②2 Date de dépôt : 9 juillet 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 13 janvier 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme ré-
gie par les articles 118 à 150 de la loi sur les Sociétés
anonymes. — FR.

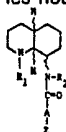
⑦2 Inventeur(s) : François Clémence ; Odile Le Martret ;
Françoise Delevallée ; Michel Fortin.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-Ucla

⑤4 Nouveaux dérivés de la décahydroquinoléine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 L'invention concerne les nouveaux composés :



dans laquelle R₁ est un alcoyle (C₁—C₅), R₂ est H, alcoyle (C₁—C₆), A est une chaîne (CH₂)_n, n étant un nombre entier de 0 à 5, ou —CH₂—O— ou une chaîne alcoylène substituée par un alcoyle, ayant au total 2 à 8 atomes de carbone, Z est un phényle éventuellement substitué par un naphtyle, un indényle, un hétéromonocycle ayant 5 ou 6 chaînons ou un hétérobicycle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, étant entendu que lorsque Z représente un phényle substitué en ortho par un alcoxy, A ne peut pas représenter (CH₂)_n dans lequel n = 0,

sous toutes leurs formes énantiomères et diastéréoisomères possibles et sous forme de sels d'addition avec les acides ou de sels d'ammonium quaternaire, leur procédé de préparation et les intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

R 2 617 841 - A1

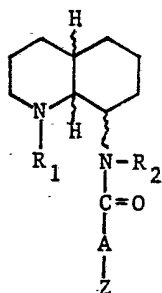
1

Nouveaux dérivés de la décahydroquinoléine, leur procédé de préparation et les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Société dite : ROUSSEL-UCLAF

L'invention concerne de nouveaux dérivés de la décahydroquinoléine, leur procédé de préparation et les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 L'invention a pour objet des composés de formule (I) :



(I)

10

dans laquelle R_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical
 15 alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, A : représente une chaîne $(CH_2)_n$ dans laquelle n représente un nombre de 0 à 5, ou $-CH_2-O-$ ou A représente une chaîne alcoylène substituée par un radical alcoyle renfermant au total de 2 à 8 atomes de carbone, Z représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques
 20 ou différents, un radical naphthyle, un radical indényle, un radical hétéromonocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons ou un radical hétérobicyclique, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un

ou plusieurs radicaux identiques ou différents, étant entendu que lorsque Z représente un radical phényle substitué en ortho par un radical alcoxy, A ne peut pas représenter la valeur $(CH_2)_n$ dans laquelle n représente le nombre 0, lesdits composés de formule (I) pouvant être dans 5 toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères possibles et sous forme de sels d'addition avec les acides ou de sels d'ammonium quaternaire.

Lorsque Z représente un radical phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis dans le groupe constitué par les 10 radicaux alcoyles renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les atomes d'halogènes, les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, amino, monoalkyl ou dialkyl-amino dont les radicaux alcoyles renferment de 1 à 5 atomes de carbone.

Lorsque Z représente un radical naphtyle, indényle ou hétérocyclique 15 substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis dans le groupe constitué par les radicaux alcoyles renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux trifluorométhyle, nitro, amino, monoalkyl ou dialkyl-amino dont les radicaux alcoyles renferment de 1 à 5 atomes de carbone et phényle 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou halogènes.

Par substituant alcoyle, alcoxy ou halogène, on entend de préférence méthyle, éthyle, propyle ou butyle linéaire ou ramifié, méthoxy, éthoxy, 25 propoxy ou butoxy linéaire ou ramifié, fluoro, chloro, bromo ou iodo.

Dans les valeurs monoalkyl et dialkyl-amino, les radicaux alkyles sont préférentiellement les radicaux méthyle ou éthyle.

Lorsque Z représente un radical hétéromonocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons, il s'agit de préférence d'un radical thiazolyle, pyridinyle, 30 oxazolyle, isoxazolyle, imidazolyle ou thiényle.

Lorsque Z représente un radical hétérobicyclique, il s'agit de préférence d'un radical indolyle, quinolyle, benzo [b] thiényle, benzimidazolyle, benzoxazolyle ou benzothiazolyle.

Lorsque A représente une chaîne $(CH_2)_n$, n est de préférence égal à 35 0 ou 1.

Lorsque A représente une chaîne alcoylène substituée par un radical alcoyle, par alcoyle on entend de préférence méthyle ou éthyle et A est alors de préférence un radical 1,1-éthanediyl, 1-méthyl 1,2-éthanediyl, 1-méthyl ou 2-méthyl 1,3-propanediyl, 1-éthyl 1,2-éthanediyl.

40 Par ailleurs, un composé de formule (I) peut exister sous la forme

de quatre racémates, ou paire d'énantiomères. Les énantiomères de chaque paire peuvent être séparés par des procédés classiques. L'invention couvre donc toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I).

- 5 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, propionique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que l'acide
- 10 méthane sulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

L'invention concerne aussi des composés de formule (I) sous forme de sels d'ammonium quaternaire.

- Par sels d'ammonium quaternaire, on entend les composés de formule (I)
- 15 quaternisés par des produits de type R-Y, R étant un radical alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tel qu'un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle et Y un anion halogénure, par exemple, un chlorure, un bromure, un iodure.

- L'invention concerne notamment les produits de formule (I) dans
- 20 laquelle R_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, A représente une chaîne alkylène linéaire $-(CH_2)_n-$, n représentant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5 ou une chaîne alkylène ramifiée renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de
- 25 carbone, Z représente un radical phényle substitué par X et X', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, nitro, amino, monoalkylamino ou dialkylamino, étant
- 30 entendu que lorsque X ou X' représente un radical alkoxy en position ortho du noyau phényle, n ne peut représenter la valeur 0 lorsque A représente $-(CH_2)_n-$, lesdits composés de formule (I) pouvant être dans toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères possibles et sous forme de sels d'addition avec les acides ou de sels d'ammonium quaternaire.

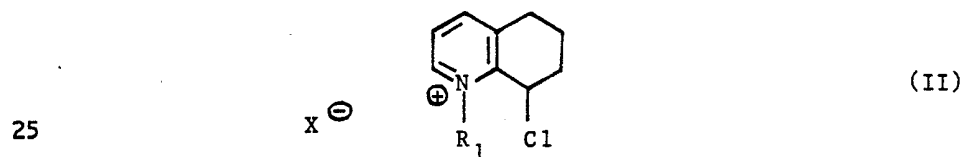
- 35 L'invention concerne notamment les composés de formule (I) caractérisés en ce que la jonction des cycles est cis ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et ceux caractérisés en ce que A représente un groupe $-CH_2-$ ou $-CH_2-O-$, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

- 40 L'invention a particulièrement pour objet les composés de formule (I)

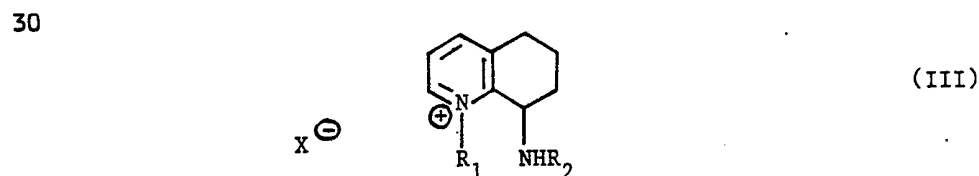
caractérisés en ce que R_1 représente un radical méthyle ou éthyle, R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, Z représente un radical phényle substitué éventuellement par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux méthyle ou éthyle, méthoxy ou éthoxy, 5 les atomes de chlore ou de brome, les radicaux trifluorométhyle ou nitro ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et ceux caractérisés en ce que R_1 représente un radical méthyle ou éthyle, R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, Z représente un radical naphthyle, pyridinyle, benzo [b] thiényne, ainsi que leurs sels d'addition 10 avec les acides.

L'invention a tout particulièrement pour objet le [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et ses sels d'addition avec acides et le (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha) (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) [2- 15 (3,4-dichlorophénoxy)] N-méthyl acétamide et ses sels d'addition avec les acides.

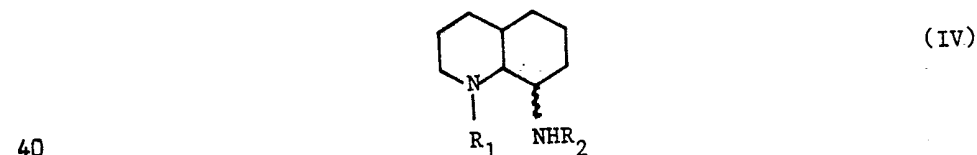
L'invention concerne aussi un procédé de préparation des produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet la 8-chloro 5,6,7,8-tétrahydroquinoléine, à l'action d'un produit de formule $X-R_1$, R_1 étant 20 un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et X représentant un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule (II) :



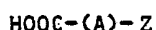
que l'on fait réagir avec une amine de formule NH_2-R_2 , R_2 étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (III) :



35 que l'on réduit pour obtenir un produit de formule (IV) sous toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères possibles :



que l'on condense avec un acide de formule (V) ou un dérivé fonctionnel de celui-ci :



(V)

5

A et Z ayant toutes les significations données précédemment, pour obtenir un produit de formule (I) dans toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères possibles, pouvant être dédoublé pour obtenir les formes optiquement actives et que l'on traite si désiré avec un acide minéral ou 10 organique pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- Le dérivé halogéné X-R_1 est un iodure d'alcoyle et la réaction s'effectue dans l'acétonitrile.
- La réduction du produit de formule (III) est effectuée par hydrogénation 15 catalytique. Le catalyseur utilisé est de préférence l'oxyde de platine.
- L'activation de la fonction carboxyle du composé de formule (V) pour réaliser la condensation avec le composé de formule (IV) s'effectue en présence de carbonyldiimidazole ou de dicyclohexylcarbodiimide. On peut également activer l'acide de formule (V) sous la forme d'un chlorure 20 d'acide ou d'anhydride mixte.

Par ailleurs, les 2 isomères de formule (IV) correspondant aux

orientations alpha ou bêta du groupement $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$ par rapport au cycle sont

25 séparés par chromatographie. Chacun des racémiques obtenus peut être dédoublé par des méthodes usuelles par exemple par séparation des sels des diastéréoisomères obtenus à partir d'acides optiquement actifs.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes 30 propriétés pharmacologiques. Ils présentent en particulier une forte affinité pour les récepteurs opiacés et notamment pour les récepteurs K et sont doués de propriétés analgésiques centrales.

Ils sont doués également de propriétés diurétiques, de propriétés anti-arythmiques, anti-ischémiques cérébrales et hypotensives.

35 Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables et leurs sels d'ammonium quaternaire.

40 Les médicaments, objet de l'invention, permettent notamment de

soulager une douleur quelle qu'en soit l'origine, par exemple une douleur de nature musculaire, articulaire ou nerveuse.

Ils peuvent être aussi utilisés dans le traitement des douleurs dentaires, des migraines, du zona, dans le traitement des douleurs 5 intenses, en particulier rebelles aux antalgiques périphériques, par exemple au cours du processus néoplasique, dans le traitement des pancréatites, coliques néphrétiques ou biliaires, dans le traitement des douleurs post-opératoires et post-traumatiques.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, 10 de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 et 400 mg de principe actif par jour, par voie orale et entre 5 et 100 mg par jour, par voie parentérale.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent aussi leur emploi dans 15 le traitement des arythmies.

La dose usuelle, dans ce traitement, variable selon le dérivé utilisé, le sujet et l'affection en cause, peut être par exemple de 50 mg à 1 g par jour.

Par voie orale, le principe actif peut être administré à la dose 20 quotidienne de 200 mg à 800 mg, par exemple pour le traitement des arythmies ventriculaires, supraventriculaires et jonctionnelles, soit environ de 3 mg à 12 mg par kilogramme de poids corporel.

Les médicaments, objet de l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement des syndromes oedémateux, de l'insuffisance cardiaque, de 25 certaines obésités, des cirrhoses, dans le traitement des oedèmes sévères et réfractaires, en particulier ceux de l'insuffisance cardiaque congestive et dans le traitement au long cours de l'hypertension artérielle.

La dose quotidienne de principe actif est variable. Elle peut être par 30 exemple de 60 à 100 mg/jour par voie orale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif les médicament définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application 35 topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être 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, les pommades, 40 les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont

préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé 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.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

10 Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 et 400 mg de principe actif par jour, par voie orale et entre 5 et 100 mg par jour, par voie parentérale.

Par ailleurs, les composés de formule (III) et (IV) sont des produits chimiques nouveaux.

15 L'invention a donc pour objet ces produits à titre de produits industriels nouveaux, notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la mise en oeuvre du procédé.

La 8-chloro 5,6,7,8-tétrahydroquinoléine, utilisée comme produit de départ dans le procédé de l'invention, est préparée par chloruration de la 20 5,6,7,8-tétrahydroquinoléine N-oxyde selon la méthode indiquée dans le brevet US 3 991 065.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

Stade A : Iodure de 8-iodo 1-méthyl 5,6,7,8-tétrahydro 1-quinolinium.

On agite 68 heures à température ambiante une solution renfermant 13,70 g de 5,6,7,8-tétrahydro 8-chloroquinoléine (préparation donnée ci-dessous), 86 cm³ d'acétonitrile et 15,2 cm³ d'iodure de méthyle. On amorce 30 la cristallisation après 50 minutes de réaction, essore, rince à l'acétonitrile puis à l'éther, sèche sous pression réduite à 20°C et obtient 29,96 g de produit attendu. F = 175°C.

Préparation de la 5,6,7,8-tétrahydro 8-chloroquinoléine utilisée comme 35 produit de départ.

On ajoute lentement à température ambiante 3 cm³ de chlorure de méthane sulfonyl à 1,49 g de 5,6,7,8-tétrahydroquinoléine N-oxyde sous agitation et atmosphère inerte. On chauffe ensuite 4 heures à 80-82°C puis refroidit à 20°C. On verse sur 20 cm³ de solution saturée de bicarbonate 40 de sodium puis ajoute lentement jusqu'à obtention d'un pH alcalin du

bicarbonate de sodium. On extrait par du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche les solutions organiques réunies, distille à sec sous pression réduite et obtient 1,53 g de produit attendu sous forme d'une huile.

5 Stade B : Iodure de 1-méthyl 8-(méthylamino) 5,6,7,8-tétrahydro 1-quinolinium.

On introduit 8,02 g de produit obtenu au stade A dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne et ajoute ensuite en une fois à la pipette 7,4 cm³ d'une solution éthanolique de monoéthylamine. On agite 20 heures à température
10 ambiante la suspension obtenue, essore les cristaux, rince par du tétrahydrofuranne et de l'éther, sèche sous pression réduite à 20°C et obtient 4,76 g de produit attendu. F = 180°C.

Stade C : [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) décahydro N,1-diméthyl 8-quinoléineamine et [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+)
15 décahydro N,1-diméthyl 8-quinoléineamine.

On ajoute en une fois 1,029 g d'oxyde de platine dans une solution de 10,29 g de produit obtenu au stade B dans 150 cm³ d'acide acétique. On hydrogène la suspension à 22-24°C durant 50 heures. Après 29 heures d'hydrogénation, on a rajouté 1 g d'oxyde de platine. On ajoute en fin de
20 réaction 30 cm³ d'eau, filtre, rince au méthanol, distille sous pression réduite. On reprend le résidu dans 200 cm³ d'éther, ajoute lentement sous agitation et en refroidissant 200 cm³ de lessive de soude diluée au demi. On agite, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, sèche les phases organiques et distille à sec sous pression réduite. On obtient 5,60 g de
25 produit qui est un mélange des 2 diastéréoisomères à jonction de cycle cis.

Séparation des 2 diastéréoisomères par chromatographie préparative.

On effectue une chromatographie préparative sur silice (éluant :
acétate d'éthyle-méthanol-triéthylamine 85-10-5) à pression atmosphérique.
30 On laisse en contact 1 heure avec l'éluant et chromatographie 5,5 g de base brute. On récupère en tête une fraction de 579 mg de mélange de 3 produits mobiles et amène ensuite à sec sous pression réduite les fractions correspondant à l'isomère ayant l'orientation 8 alpha. On obtient 1,122 g de produit à orientation 8 alpha. On amène à sec sous
35 pression réduite les fractions correspondant à l'isomère ayant l'orientation 8 bêta. On obtient 3,361 g de produit à orientation 8 bêta.
Stade D : [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

40 On mélange à 20°C pendant 1 heure 2,13 g d'acide 3,4-dichlorophényl

acétique, 1,69 g de carbonyldiimidazole et 20 cm³ de tétrahydrofuranne. On ajoute ensuite 1,46 g de diastéréoisomère 8 alpha obtenu comme au stade C en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne et agite 3 heures 30 minutes à 20-22°C. On élimine le tétrahydrofuranne sous pression réduite, reprend le 5 résidu par 50 cm³ d'éther, lave par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par de l'eau salée, sèche, rince et concentre sous pression réduite. On obtient 3,73 g de produit brut que l'on purifie par passage à l'oxalate. On dissout 3,645 g de produit brut dans 10 cm³ d'éthanol et ajoute 1,5 g d'acide oxalique en solution dans 2,5 cm³ d'éthanol. On 10 filtre l'insoluble obtenu, rince à l'éthanol, sèche sous pression réduite à 20°C et obtient 464 mg de produit. On ajoute lentement aux liqueurs mères 120 cm³ d'éther, une gomme précipite. On décante la solution surnageante, rince à l'éther, reprend la gomme à l'eau et alcalinise par du bicarbonate de sodium en présence de 50 cm³ d'éther. On décante, lave à 15 l'eau salée, sèche, concentre à sec sous pression réduite. On obtient 2,29 g de produit attendu sous forme d'un extrait sec huileux qui cristallise. F = 92°C.

Préparation du chlorhydrate.

On dissout 2,15 g d'extrait sec dans 5 cm³ d'éthanol à 50-60°C, 20 filtre, rince à l'éthanol et à l'éther. On ajoute 2 cm³ d'acide chlorhydrique dans l'éthanol, amorce la cristallisation, obtient une prise en masse épaisse, dilue par de l'éther, essore, rince à l'éthanol avec un mélange éther-éthanol (3-2) puis à l'éther. On sèche sous pression réduite à 70°C et obtient 2,05 g de produit attendu. F = 253°C.

25 Exemple 2 : [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

On introduit 1,46 g de dicyclohexylcarbodiimide dans une solution renfermant 1,46 g d'acide 3,4-dichlorophénylacétique, 1,122 g de 30 diastéréoisomère 8 bêta obtenu au stade C de l'exemple 1 et 20 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 3 heures 30 minutes, filtre, rince au chlorure de méthylène, concentre à sec le filtrat sous pression réduite et reprend le résidu à l'éther, lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis à l'eau salée, sèche, concentre à sec sous 35 pression réduite. On obtient 2,845 g de produit que l'on reprend par 15 cm³ d'éther, amorce la cristallisation, essore, rince à l'éther, sèche sous pression réduite et obtient 2,053 g de produit. On purifie 1,885 g de produit par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle à 2% de triéthylamine). Après avoir amené à sec les fractions homogènes, on 40 récupère 1,477 g de produit que l'on dissout dans du chlorure de méthylène

et filtre. On distille le chlorure de méthylène sous pression réduite tout en introduisant de l'éther isopropylique. Le produit cristallise en cours de distillation ; on essore, rince à l'éther isopropylique, sèche sous pression réduite à 50°C et obtient 1,27 g de produit attendu. F = 139°C

5 sous forme de base.

Préparation du chlorhydrate.

On dissout 1,2 g de produit obtenu ci-dessus dans 4,8 cm³ d'éthanol et 1 cm³ d'éthanol renfermant de l'acide chlorhydrique (5,75N) à 20°C, filtre, rince à l'éthanol, concentre à sec le filtrat sous pression

10 réduite. On triture le résidu dans 10 cm³ d'éther, essore, rince à l'éther, sèche sous pression réduite à 70°C. On obtient 1,259 g de produit attendu. F ≈ 258°C.

En opérant comme à l'exemple 1 au départ de la [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) décahydro N,1-diméthyl 8-quinoléineamine et de

15 l'acide convenable, on a préparé les produits des exemples 3 à 11 dont les noms suivent.

Exemple 3 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) N-méthyl 4-nitrobenzène acétamide et son chlorhydrate.

Exemple 4 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) N-méthyl 4-(trifluorométhyl) benzène acétamide et son E-

20 butène dioate.

Exemple 5 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] 4-bromo N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

Exemple 6 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 4,N-diméthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

25

Exemple 7 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 2-(3,4-dichlorophénoxy) N-méthyl acétamide et son E-butène dioate.

Exemple 8 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 3,4-diméthoxy N-méthyl benzène acétamide et son E-butène dioate.

30

Exemple 9 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) N-méthyl 1-naphtalène acétamide et son E-butène dioate.

Exemple 10 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) N-méthyl 4-pyridine acétamide et son oxalate.

35

Exemple 11 : [4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) N-méthyl benzo (b) thiophène acétamide.

L'acide utilisé, les résultats de la microanalyse et les points de fusion des produits obtenus figurent dans le tableau I ci-après.

TABLEAU I

Exemple	Acide utilisé au départ	Microanalyse : Calculé/Trouvé						F (°C)
		C%	H%	N%	Cl%	Br%	S%	
3	Acide p-nitrophényl acétique	59,75 59,6	7,39 7,3	11,00 10,8	9,28 9,4			#228 (décomp)
4	Acide p-trifluorométhyl acétique	59,49 59,7	6,45 6,77	5,78 5,7	11,76 11,45			180
5	Acide p-bromophényl acétique	54,88 54,6	6,79 6,9	6,74 6,5	8,52 8,2	19,22 19,0		> 260
6	Acide p-tolyl acétique	68,45 68,4	8,90 9,2	7,98 7,8	10,10 10,3			> 260
7	Acide 3,4-dichlorophénoxy acétique	55,09 55,1	6,03 6,1	5,59 5,5	14,14 14,0			205
8	Acide 3,4-diméthoxyphényl acétique	63,01 63,1	7,61 7,7	5,88 5,6				#150 (décomp)
9	Acide 1-napthyl acétique	69,50 69,6	7,34 7,4	6,00 6,0				#199 (décomp)
10	Acide 4-pyridyl acétique	54,88 54,6	6,49 6,4	8,73 8,7				187
11	Acide 4-thianaphtène acétique	64,18 63,9	7,44 7,4	7,13 7,2	9,02 9,3		8,16 8,0	> 260

Exemple 12 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 1 200 mg
- excipient q.s.p..... 800mg.

5 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 13 :

On a préparé un soluté injectable (voie intra-musculaire) répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 7 50 mg
- 10 - solvant stérile q.s.p..... 5 cm³

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**1) Liaison au récepteur opiacé K in vitro.**

15 On utilise des culots membranaires conservés à -30°C (éventuellement pendant environ 30 jours) et préparés à partir de cervelets de cobayes.

Ces culots sont remis en suspension dans le tampon Tris pH 7,7. On répartit les fractions de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ³H éthylkétocyclazocine 1nM et le produit à étudier. (Le produit d'abord testé à 5X10⁻⁶M (en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 doses afin de déterminer la dose qui inhibe de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50%).

25 La liaison non spécifique est déterminée par addition de produit connu sous le nom U-50488 H (Lahti et al. 1982, Life Sci. 31, 2257) à 10⁻⁵M (en triple). On incube à 25°C pendant 40 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,7 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

30 Le résultat est exprimé :

- directement en concentration inhibitrice 50% (CI₅₀), (c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50% de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultats :

35 La CI₅₀ trouvée est de 5,6 nanomoles pour le produit de l'exemple 1 et de 5,3 monomoles pour le produit de l'exemple 7.

2) Action antiarythmique chez le rat.

On trachéotomise des rats mâles pesant 300-350 g anesthésiés par voie intrapéritonéale à l'aide de 1,20g/kg d'uréthane et les soumet à une 40 respiration artificielle (40-50 insufflations de 3 ml/minute).

On implante des aiguilles en sous cutané de manière à enregistrer l'électrocardiogramme des rats sur le signal en dérivation DII.

On administre les produits à tester par voie intraveineuse.

Cinq minutes après l'administration du produit, on perfuse la veine 5 jugulaire des rats avec 10 ug/mn sous 0,2 ml d'une solution d'aconitine et on note le temps d'apparition des troubles du rythme cardiaque.

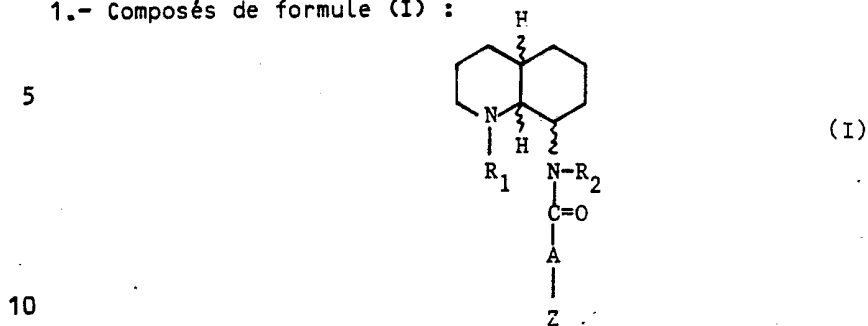
Les résultats sont exprimés en pourcentage d'allongement du temps d'apparition des troubles du rythme cardiaque par rapport aux témoins et en fonction de la dose du produit testé.

10 Les résultats figurant sur le tableau ci-après montrent que certains des produits de la présente demande sont doués de bonnes propriétés antiarythmiques.

15			
	Produit de l'exemple 2	Dose mg/kg	Pourcentage d'allongement du temps
20		10	+ 43 %
		5	+ 28 %
		2,5	+ 16 %
25			

REVENDICATIONS

1.- Composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, A représente une chaîne $(CH_2)_n$ dans laquelle n représente un nombre de 0 à 5, ou $-CH_2-O-$ ou
 15 A représente une chaîne alcoylène substituée par un radical alcoyle renfermant au total de 2 à 8 atomes de carbone, Z représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, un radical naphtyle, un radical indényle, un radical hétéromonocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons ou un radical
 20 hétérobicyclique, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, étant entendu que lorsque Z représente un radical phényle substitué en ortho par un radical alcoxy, A ne peut pas représenter la valeur $(CH_2)_n$ dans laquelle n représente le nombre 0, lesdits composés de formule (I) pouvant être dans
 25 toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères possibles et sous forme de sels d'addition avec les acides ou de sels d'ammonium quaternaire.

2.- Composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisés en ce que la jonction des cycles est cis ainsi que leurs sels
 30 d'addition avec les acides.

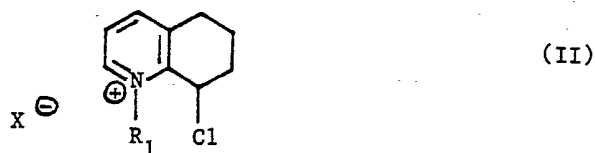
3.- Composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1 et 2, caractérisés en ce que A représente un groupe $-CH_2-$ ou $-CH_2-O-$, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

4.- Composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 3,
 35 caractérisés en ce que R_1 représente un radical méthyle ou éthyle, R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, Z représente un radical phényle substitué éventuellement par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux méthyle ou éthyle, méthoxy ou éthoxy, les atomes de chlore ou de brome, les radicaux trifluorométhyle ou nitro
 40 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

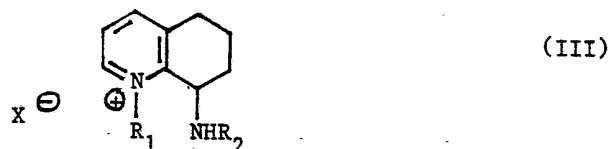
5.- Composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R_1 représente un radical méthyle ou éthyle, R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, Z représente un radical naphtyle, pyridinyle, benzo [b] thiényle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

6.- Le [4aRS (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha)] (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et ses sels d'addition avec acides et le (4a alpha, 8 alpha, 8a alpha) (+) N-(décahydro 1-méthyl 8-quinoléinyl) [2-(3,4-dichlorophénoxy)] N-méthyl acétamide et ses sels d'addition avec les acides.

7.- Procédé de préparation des produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet la 8-chloro 5,6,7,8-tétrahydroquinoléine, à l'action d'un produit de formule $X-R_1$, R_1 étant un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et X représentant un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule (II) :



que l'on fait réagir avec une amine de formule NH_2-R_2 , R_2 étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (III) :



que l'on réduit pour obtenir un produit de formule (IV) sous toutes les formes énantiomères et diastéréoisomères possibles :



que l'on condense avec un acide de formule (V) ou un dérivé fonctionnel de celui-ci :



A et Z ayant toutes les significations données précédemment, pour obtenir un produit de formule (I) dans toutes les formes énantiomères et

diastéréoisomères possibles, pouvant être dédoublé pour obtenir les formes optiquement actives et que l'on traite si désiré avec un acide minéral ou organique pour en former le sel.

8.- A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis 5 aux revendications 1 à 5.

9.- A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis à la revendication 6.

10.- Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un médicament selon l'une des revendications 8 ou 9.

10 11.- A titre de produits intermédiaires, les produits de formule (III) et (IV).