OPIC
Office de la propriété intellectuelle du Canada

CIPO
Canadian Intellectual Property Office

(12) (19) (CA) **Demande-Application**

(21) (A1) **2,214,572**
(86) 1996/02/29
(87) 1996/09/06

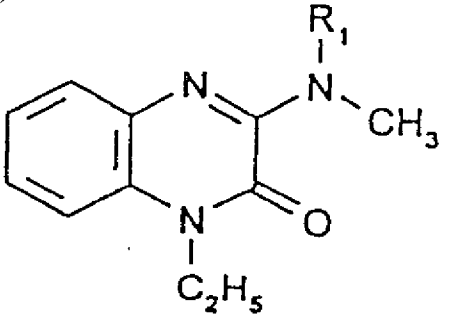
(72) PATOISEAU, Jean-François, FR
(72) TARAYRE, Jean-Pierre, FR
(72) AUTIN, Jean-Marie, FR
(71) PIERRE FABRE MEDICAMENT, FR

(51) Int.Cl.[6] C07D 241/44, A61K 31/495
(30) 1995/03/01 (95/02355) FR

(54) **NOVEL DERIVATIVES OF ETHYL-1 DIHYDRO-1,2-OXO-2 METHYLAMINO-3 QUINOXALINE, UTILIZATION AS DRUGS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

(54) **NOUVEAUX DERIVES DE L'ETHYL-1 DIHYDRO-1,2-OXO-2 METHYLAMINO-3 QUINOXALINE, LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES COMPRENANT**

(I)



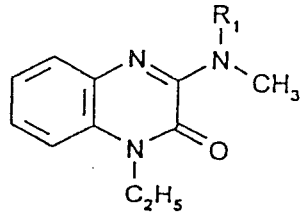
(57) La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'éthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 méthylamino-3 quinoxaline de formule générale (I), dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle, et leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne également leur utilisation à titre de médicaments utiles en particulier dans le traitement des maladies telles que les bronchopneumopathies obstructives chroniques notamment l'asthme, l'insuffisance respiratoire, l'emphysème. Elle concerne enfin les compositions pharmaceutiques les comprenant.

(57) The present invention relates to novel derivatives of ethyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 methylamino-3 quinoxaline having general formula (I), wherein R_1 is hydrogen or methyl group, and the salt thereof with pharmaceutically acceptable acids. It also relates to their utilization as drugs useful particularly in the treatment of diseases such as chronic obstructive bronchopneumopathies, particularly asthma, respiratory insufficency, emphysema. Finally, it relates to pharmaceutically compositions containing them.

Abrégé descriptif

" Nouveaux dérivés de l'éthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 méthylamino-3 quinoxaline, leur utilisation à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques les comprenant"

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'éthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 méthylamino-3 quinoxaline de formule générale I



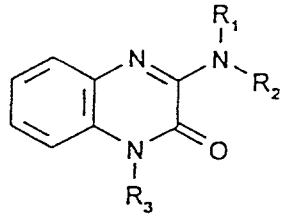
dans laquelle R1 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle, et leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne également leur utilisation à titre de médicaments, utiles en particulier dans le traitement des maladies telles que les bronchopneumopathies obstructives chroniques notamment l'asthme, l'insuffisance respiratoire, l'emphysème. Elle concerne enfin les compositions pharmaceutiques les comprenant.

NOUVEAUX DERIVES DE L'ETHYL-1 DIHYDRO-1,2 OXO-2 METHYLAMINO-3 QUINOXALINE, LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES COMPRENANT

La présente invention, réalisée au Centre de Recherche Pierre Fabre, a pour objet de nouveaux composés chimiques et leur application en tant que médicaments.

La demanderesse a décrit antérieurement une série de composés à activité bronchodilatatrice (brevet PIERRE FABRE MEDICAMENT FR-2 696 456 du 7/10/92).

Cette précédente invention couvre des composés de formule générale I



dans laquelle

- R1, R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un radical alcoyle en C_1-C_4 linéaire ou ramifié,
- R3 représente un groupement alcoyle, alcényle ou hydroxyalcoyle, en C_3-C_6 linéaire ou ramifié.

La présente invention concerne spécifiquement les composés de formule générale I pour lesquels :

- R1 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle,
- R2 représente le groupe méthyle, et
- R3 représente le groupe éthyle.

En outre, l'invention couvre les sels des composés de formule générale I définis ci-dessus avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de la présente invention se démarquent de l'art antérieur et notamment des composés de la même famille chimique décrits précédemment par la demanderesse, par leur forte solubilité en milieu aqueux.

En effet, les composés de l'invention possèdent une solubilité dans l'eau à 25°C supérieure ou égale à 5 % contre une solubilité inférieure ou égale à 0,1 % pour les composés décrits antérieurement et les produits pour lesquels R3 = méthyle. Cette propriété inattendue confère en outre à ces produits une augmentation de leur biodisponibilité et de leur durée d'action.

Les composés de la présente invention se caractérisent également par la mise en évidence, in vivo, de propriétés anti-inflammatoires sur un modèle d'inflammation allergique bronchique provoquée chez le rat Brown Norway. Les composés réduisent notamment l'éosinophilie bronchique.

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

Les analyses centésimales ainsi que les spectres infrarouge et RMN confirment la structure des produits obtenus.

EXEMPLE 1 :

Chlorhydrate d'éthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 méthylamino-3 quinoxaline

1) Ethyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 quinoxaline carboxylate d'éthyle-3.

A une suspension de 18,25 g (0,084 mole) d'hydroxy-2 quinoxaline carboxylate d'éthyle-3 dans 300 ml d'acétone, on ajoute 11,55 g (0,084 mole) de carbonate de potassium, 12,6 ml (0,096 mole) de sulfate d'éthyle, et on chauffe le tout 1 heure à reflux. Après évaporation du solvant sous vide, la masse résiduelle est extraite à l'éther éthylique. Les sels minéraux sont alors filtrés, et le filtrat évaporé sous vide. L'huile brune ainsi obtenue est purifiée sur colonne de silice. L'élution par un mélange acétate d'éthyle-hexane 30-70 fournit, après évaporation, 12,41 g (rendement 60 %) de composé sous forme de cristaux blanc cassé.

F = 80-81°C

CCM : Rf = 0,30 (acétate d'éthyle - hexane 30-70).

2) Acide Ethyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 quinoxaline carboxylique-3.

Une solution de 13,79 g d'ester précédent (0,056 mole) dans 50 ml d'éthanol à 95° et 56 ml de soude 2N (0,112 mole) est agitée 30 minutes à 60°C. Après refroidissement, acidification par addition d'une solution d'acide chlorhydrique N, la suspension obtenue est glacée pendant une heure. Les cristaux sont alors filtrés, lavés à l'eau, à l'éthanol puis séchés sous vide à 50°C. On récupère ainsi 10,38 g d'acide, sous forme de paillettes jaunes.

Rendement 85 %, F = 182°C.

CCM : Rf = 0,65 (méthanol - chloroforme 50-50).

3) Ethyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 terbutoxycarbonylamino-3 quinoxaline.

Une solution de 11,40 g (0,05227 mole) de l'acide obtenu ci-dessus, 15,1 ml de triéthylamine (0,11 mole), 23,1 ml (0,105 mole) de diphénylphosphorylazide dans 350 ml de tertiobutanol est chauffée pendant 6 heures à reflux. Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est reprise par une solution de bicarbonate de sodium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau salée, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le solide obtenu est trituré dans l'éther éthylique, filtré, lavé et séché pour donner 9,07 g de cristaux blancs (rendement 60 %) fondant à 98°C.

CCM : Rf = 0,43 (acétate d'éthyle - hexane 30-70).

4) Chlorhydrate d'éthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 méthylamino-3 quinoxaline 1.

Une solution de 8,68 g (0,03 mole) de carbamate précédent dans 100 ml de tétrahydrofurane est agitée 24 heures à température ambiante en présence de 3,4 ml de sulfate de méthyle, 21 ml de soude 6N et 684 mg de chlorure de benzyltriéthylammonium.

Après évaporation du solvant, le résidu est repris à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle.

Après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation sous vide, l'huile récupérée (N-méthylcarbamate intermédiaire) est traitée par une solution de 50 ml d'acide chlorhydrique 6N pendant 2 heures à 60°C. Cette solution est ensuite versée sur de la glace et neutralisée par addition de soude 6N. Le solide formé est extrait à l'acétate d'éthyle, la solution est séchée puis on y ajoute une solution éthanolique de gaz chlorhydrique ; le précipité formé est filtré, lavé à l'éther puis séché.

On récupère ainsi 6,40 g (rendement = 89 %) de composé (1) sous forme de cristaux blancs.

F = 171°C.

CCM : Rf = 0,35 (acétate d'éthyle - hexane 30-70).

EXEMPLE 2 :

Chlorhydrate d'éthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 diméthylamino-3 quinoxaline, 2.

On agite pendant une heure à température ambiante 2,15 g (0,009 mole) de composé (1) dans 15 ml de N,N diméthylacétamide en présence de 0,4 g d'hydrure de sodium à 60 %. On ajoute ensuite 1,54 ml (0,025 mole)

d'iodure de méthyle et on chauffe 1 heure à 60°C. Après évaporation du solvant sous vide, le chlorhydrate est obtenu comme dans l'exemple précédent. On isole 1,96 g de cristaux blancs (rendement = 86 %), F = 130-131°C. CCM : Rf = 0,39 (toluène - acétate d'éthyle 95-05).

SOLUBILITES

Les solubilités dans l'eau à 25°C des composés de l'invention 1 et 2 sont comparées dans le tableau I à celles des composés correspondants 3 à 6 décrits et revendiqués antérieurement (FR-A-2 696 456) et 7 décrit par J.W. CLARK-LEWIS (J. Chem. Soc. 1957, 42).

Tableau I

Composés	R1	R2	R3	Sel	Solubilité
1	CH_3	H	C_2H_5	HCl	5 %
2	CH_3	CH_3	C_2H_5	HCl	10 %
3	CH_3	H	nC_3H_7	HCl	< 0.1 %
4	CH_3	CH_3	nC_3H_7	HCl	< 0.1 %
5	CH_3	H	nC_4H_9	HCl	< 0.1 %
6	CH_3	CH_3	nC_4H_9	HCl	< 0.1 %
7	CH_3	H	CH_3	HCl	< 0.1 %

EXPERIMENTATIONS BIOLOGIQUES

1 - Etude pharmacologique

a) Activité spasmolytique sur trachée isolée de cobaye, in vitro

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt en tant qu'agents spasmolytiques bronchiques.

A cet effet, les composés ont été étudiés pour leur effet antagoniste des contractions provoquées par l'histamine selon le protocole suivant.

Un morceau de trachée de cobaye tricolore mâle de 400 g en moyenne est découpé en spirale et monté (2,5 cm environ) dans une cuve à organe isolé thermostatée à 37°C et remplie de tyrode oxygéné. On enregistre les contractions isométriques provoquées par l'histamine grâce à un capteur UC2 Gould Statham (Gould Inc. Oxnard, California, USA) ou UF1 Palmer Bioscience relié à un enregistreur potentiométrique (Linseiss, Selb, RFA).

Au début de l'expérience, le lambeau de trachée est soumis à une tension de 1 g et laissé au repos durant 1 h.

On utilise le chlorhydrate d'histamine à la concentration de 10 µg/ml (concentration provoquant en général une contraction maximale). La concentration d'agent utilisé entraîne des contractions qui deviennent maximales au bout de 5 à 15 mn et se maintiennent en palier ensuite. Une concentration du produit étudié est administrée pour chaque contraction, et le produit est laissé au contact de la trachée durant 5 mn. On mesure l'inhibition éventuelle obtenue au bout de ce temps (pourcentage de variation de l'amplitude de la contraction). La trachée est ensuite lavée durant 15 secondes et laissée au repos durant 10 mn environ (temps nécessaire au retour au tonus de base) avant de provoquer une nouvelle contraction.

Le composé 5, insoluble dans l'eau est dilué dans 0,178 % (v/v) (concentration finale dans le bain) de diméthyl sulfoxyde (DMSO). Cette concentration de DMSO n'entraîne aucun effet vis-à-vis des contractions du médiateur étudié.

Les concentrations inhibitrices 50 % (IC_{50}) sont calculées en utilisant un programme SAS (Statistical Analysis System) inspiré de Bliss et Cattel (BLISS C.I. et CATTEL McK. Biological Assay Ann. Rev. Physiol. 5, 479, 1943).

Les résultats obtenus sur les composés 1 et 2 de la présente invention sont reportés comparativement au composé 5 représentatif de la série décrite antérieurement dans le tableau II.

Tableau II

Composé N°	Histamine IC_{50} (µg/ml)
1	3.8
2	8.8
5	2.3

b) Activité bronchodilatatrice, in vivo : test d'exposition à un aérosol d'histamine chez le cobaye vigile

Des cobayes Dunkin Hartley mâles de 300 - 350 g sont placés dans une enceinte circulaire en verre de 8 l de volume. Les cobayes sont exposés à un aérosol de dichlorhydrate d'histamine à 1 % (P/V) généré par un aéroliseur Jouan (Paris) entrainant la formation de particules sèches de 1 - 3 µm et alimenté par de l'air comprimé à un débit horaire de 28 ml sous une pression de 1 bar.

On mesure le temps où l'animal tombe sur le flanc (temps de pré-convulsions). A ce moment, l'animal est retiré de l'enceinte et la mortalité éventuelle dans les 10 min est notée. La durée maximum d'exposition à l'aérosol est de 3 min.

Les animaux sont traités avec les produits à étudier par voie intrapéritonéale 15 min avant le test ou par voie orale 1 h avant le test. Pour l'administration par voie orale, les produits sont solubilisés dans l'eau distillée (produits solubles, I et II) ou mis en suspension dans un mélange tween 80 et eau distillée (produit III). Pour l'administration par voie intrapéritonéale, les produits sont solubilisés dans du NaCl à 9 ‰ (P/V) ou mis en suspension dans un mélange tween 80 et NaCl à 9 ‰. Les animaux témoins reçoivent le solvant seul approprié dans les conditions d'administration identiques à celles des animaux traités. Le volume administré est toujours de 10 ml/kg. L'activité protectrice éventuelle des produits est quantifiée par l'évaluation des animaux protégés en comparaison des animaux témoins respectifs. Lorsque cela était possible une DE_{50} (dose efficace chez 50 % des animaux) était déterminée (tableau III).

Tableau III

Composé N°	DE_{50} ip (mg/kg)	DE_{50} po (mg/kg)	po/ip
1	9.7	8.4	0.9
5	8.6	21	2.4

Les rapports des DE_{50} po/ip mettent en évidence une augmentation de la biodisponibilité du produit 1 objet de la présente invention, administré par voie orale.

On observe en outre une durée d'action d'environ 4 heures pour le composé 5 et supérieure à 8 heures pour le composé 1.

c) Test d'inflammation allergique bronchique

Les composés de l'invention ont été testés sur le modèle de l'inflammation allergique bronchique provoqué chez le rat Brown Norway (J.P. TARAYRE, M. ALIAGA, M. BARBARA, N. TISSEYRE, S. VIEU, J. TISNE-VERSAILLES : Model of bronchial allergic inflammation in Brown Norway rat. Pharmacological modulation. Int. J. Immunopharm, 1992, 14, 5, 847-855).

Ce modèle reproduit chez le rat Brown Norway l'éosinophilie bronchique obtenue chez le malade asthmatique atopique 24 h après l'inhalation d'allergène (DE MONCHY J.G.R. , KAUFFMAN H.F., VENGE P., KOETER G.H., JANSEN H.M., SLUITER H.J., DE VRIES L. Arn. Rev. Resp. Dis. 131, 373-376, 1985).

Les produits sont administrés par voie intrapéritonéale 5 min et 5 h après l'exposition à l'aérosol d'antigène (ovalbumine). Le nombre d'éosinophiles bronchiques est déterminé après recueil par lavage bronchoalvéolaire 24 h après l'exposition à l'antigène. La réduction éventuelle des éosinophiles bronchiques par les composés expérimentés est quantifiée en comparaison de témoins recevant seulement le solvant dans les mêmes conditions d'administration (tableau IV).

Tableau IV

Composé n°	Dose mg/kg (x 2)	Inhibition (%) de l'éosinophilie bronchique
1	5	52
2	5	69

2 - Applications thérapeutiques.

Les composés de l'invention sont des bronchodilatateurs qui peuvent être utilisés pour le traitement des maladies telles que les bronchopneumopathies obstructives chroniques, l'insuffisance respiratoire, l'emphysème.

Les composés de l'invention pourront être notamment utilisés dans le traitement de l'asthme. Ces dernières années, le rôle de l'inflammation dans la détérioration de la muqueuse bronchique a été bien démontré dans cette pathologie. Les éosinophiles sanguins qui s'accumulent dans la muqueuse et la lumière bronchique apparaissent les principales sources des médiateurs qui provoquent cette inflammation dans l'asthme (GLEICH G.J. The eosinophil and bronchial asthma : current understanding. J. Allergy Clin. Immunol. 85, 422-436, 1990).

L'adjonction de propriétés anti-inflammatoires aux propriétés bronchodilatatrices des composés revendiqués pourra permettre leur utilisation en traitement chronique dans l'asthme.

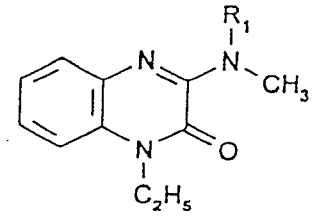
Les compositions pharmaceutiques contiennent comme principe actif au moins un composé défini selon l'invention associé à un support pharmaceutique inerte ou autre véhicule pharmaceutiquement acceptable ou tout autre excipient approprié. Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme appropriée pour l'administration par voie orale, rectale, parentérale, ou locale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules ou solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, aérosols ou solutions pulvérisables, et contenir les excipients appropriés.

Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir comme principe actif au moins un composé défini selon l'une des revendications 1 ou 2 associé à un autre principe actif.

La posologie quotidienne peut aller de 50 à 1 000 mg.

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit:

1/ Les dérivés de l'éthyl-1-dihydro 1,2-oxo-2 méthylamino-3 quinoxaline de formule générale I



dans laquelle R1 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle, et leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2/ Dérivés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :

- chlorhydrate d'éthyl-1-dihydro-1,2-oxo-2-méthylamino-3-quinoxaline ; et
- chlorhydrate d'éthyl-1-dihydro-1,2-oxo-2-diméthylamino-3-quinoxaline.

3/ A titre de médicaments nouveaux les composés définis selon l'une des revendications 1 ou 2.

4/ Médicaments selon la revendication 3, utiles en particulier dans le traitement des maladies telles que les bronchopneumopathies obstructives chroniques notamment l'asthme, l'insuffisance respiratoire, l'emphysème.

5/ Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif au moins un composé défini selon l'une des revendications 1 ou 2, associé à un support pharmaceutique inerte ou autre véhicule pharmaceutiquement acceptable ou tout autre excipient approprié.

6/ Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif au moins un composé défini selon l'une des revendications 1 ou 2, associé à un autre principe actif.

(I)

