

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 20531

(54) Nouveaux dérivés imidazolyléthoxyméthyliques de 1,3-dioxoloquinoléines utiles notamment comme médicaments antibactériens et antifongiques, leur procédé de préparation et compositions thérapeutiques et formes pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/14; A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt..... 24 septembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA*, 24 septembre 1979, n° 078.344.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 13 du 27-3-1981.

(71) Déposant : Société dite : E.R. SQUIBB & SONS, INC., résidant aux EUA.

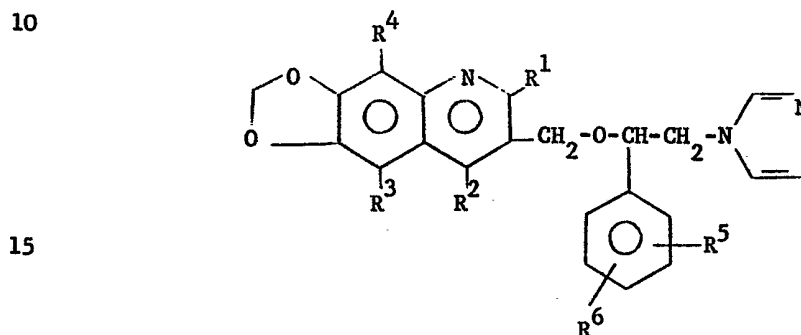
(72) Invention de : Hans Hoehn.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne des dérivés imidazolyl-éthoxyméthyliques de 1,3-dioxoloquinoléines utiles notamment comme médicaments antibactériens et antifongiques, leur procédé de préparation et des compositions thérapeutiques et formes pharmaceutiques les contenant.

Plus particulièrement l'invention concerne de nouveaux dérivés (1H-imidazolyl-1)-2 éthoxyméthyliques de 1,3-dioxoloquinoléines et leurs sels d'addition d'acides. Ces nouveaux composés répondent à la formule générale :



où les symboles R^1 à R^6 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, halogéno, alkyle inférieur comportant 1 à 7 atomes de carbone, alcoxy inférieur comportant 1 à 7 atomes de carbone ou alkylothio inférieur comportant 1 à 7 atomes de carbone ; et leurs sels d'addition d'acides.

Dans la présente description, les symboles conservent les définitions indiquées pour la formule I.

Les radicaux alkyles inférieurs sont des radicaux hydrocarbonés droits ou ramifiés comportant 1 à 7 atomes de carbone. On peut en citer comme exemples, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, etc. Les radicaux alcoxy inférieurs et alkylothio inférieurs sont constitués de tels radicaux alkyles inférieurs unis respectivement à un atome d'oxygène ou de soufre tels que par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, tert-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, isobutylthio, etc. On préfère tout particulièrement les radicaux alkyles inférieurs comportant 1 à 4 et mieux 1 ou 2 atomes de carbone.

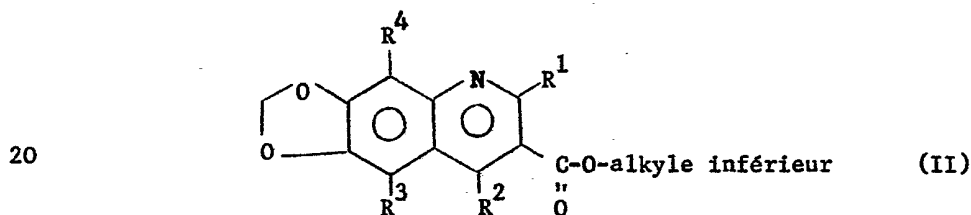
Les radicaux halogéno sont les quatre radicaux halogénocourants parmi lesquels on préfère dans l'ordre, les radicaux chloro

et bromo. De préférence, mais non nécessairement, tous les radicaux halogéno d'un composé sont les mêmes.

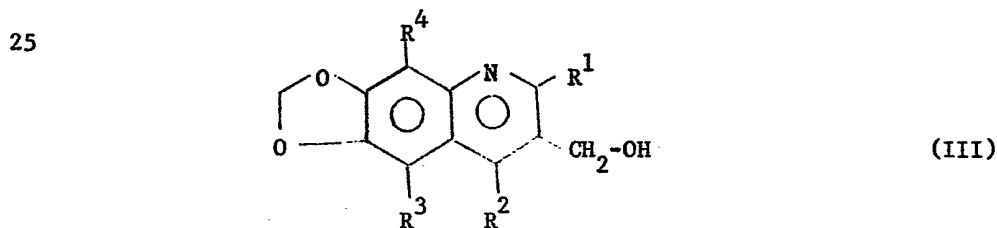
Les modes de réalisation préférés des composés de l'invention consistent en les composés de formule I où les symboles R^1 à R^6 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur comportant 1 à 4 atomes de carbone ou halogéno. On préfère tout particulièrement les composés de formule I où R^1 , R^3 et R^4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical halogéno, en particulier un atome d'hydrogène ; R^2 représente un atome d'hydrogène ou un radical halogéno en particulier un radical chloro et R^5 et R^6 sont fixés respectivement en position 2 et en position 4 du cycle phényle et représentent de préférence un radical halogéno et tout particulièrement un radical chloro.

On prépare les nouveaux composés de l'invention selon la série de réactions suivante.

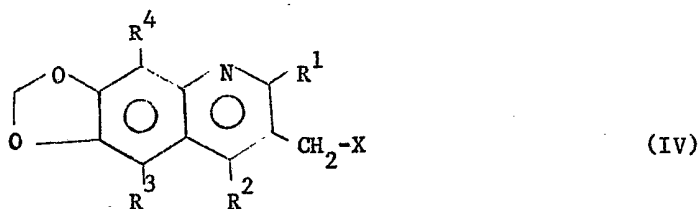
On réduit un ester d'acide dioxoloquinoléinecarboxylique-3 de formule :



avec un agent réducteur, par exemple un hydrure métallique tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou le borohydrure de sodium et similaires pour obtenir l'alcool de formule :

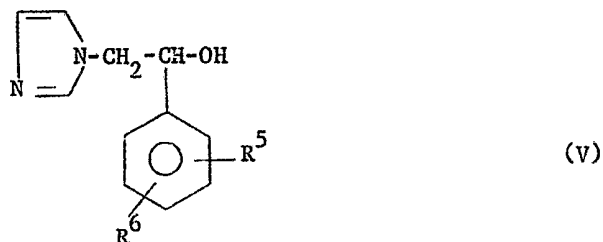


On transforme l'alcool de formule III en le dérivé halogénométhylé de formule :



5 où X représente un radical halogéno, de préférence chloro, bromo ou iodo, au moyen d'un halogénure d'acide minéral tel que le chlorure de thionyle, l'oxybromure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, etc.

On prépare ensuite le produit de formule I par réaction du composé halogéné de formule IV avec un phényl(substitué)-1-(1H-
10 imidazolyl-1)-2 éthanol de formule :



15 en présence d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium.

On neutralise l'acide minéral formé pendant la réaction, avec une base par exemple un hydroxyde de métal alcalin, un carbonate, une amine, un alcoolate ou d'autres bases semblables connues dans l'art.

On prépare les composés de formule II qu'on utilise comme
20 matières de départ, selon les modes opératoires décrits dans Journal of Medicinal Chemistry, vol. 11, 162, (1968). On prépare les composés de formule V qu'on utilise comme matières de départ selon les procédés généraux décrits dans Journal of Medicinal Chemistry, vol. 12, 784, (1969).

25 Les composés de formule I forment des sels qui entrent également dans le cadre de l'invention. Parmi ces sels figurent les sels d'addition d'acides en particulier les sels non toxiques convenant en physiologie. Les bases de formule I forment des sels par réaction avec un ou plusieurs équivalents de divers acides minéraux ou
30 organiques courants, ces sels d'addition d'acides étant par exemple des halogénhydrates (en particulier des chlorhydrates et des bromhydrates), des sulfates, des nitrates, des borates, des phosphates, des

oxalates, des tartrates, des maléates, des citrates, des acétates, des ascorbates, des succinates, des benzènesulfonates, des méthanesulfonates, des cyclohexanesulfamates et des toluènesulfonates. Les sels d'addition d'acides permettent souvent d'isoler ou de purifier de façon pratique le produit, par exemple par formation et précipitation d'un sel (qui n'est pas nécessairement non toxique) dans un milieu approprié où le sel est insoluble et, après séparation du sel, on le neutralise avec une base telle que l'hydroxyde de baryum ou l'hydroxyde de sodium pour obtenir la base libre de formule I. On peut ensuite former d'autres sels à partir de la base libre, par réaction avec un ou plusieurs équivalents de l'acide comportant le fragment acide désiré.

Les nouveaux composés de formule I et leurs sels sont utiles comme médicaments antifongiques et antibactériens et on peut les utiliser pour lutter contre les infections de diverses espèces de mammifères telles que les souris, les rats, les chiens, les cobayes et similaires en particulier les infections dues à des micro-organismes tels que Candida albicans, ainsi que Trichomonas vaginalis ou Trichophyton mentagrophytes. Par exemple, on peut administrer par voie orale à un animal infecté, par exemple à une souris, un composé ou un mélange de composés ou de sels d'addition d'acides convenant en physiologie correspondants, à raison d'environ 5 à environ 25 mg par kg de poids et par jour en deux à quatre prises divisées. On peut de façon appropriée incorporer ces médicaments à des comprimés, des capsules ou des élixirs contenant environ 10 à 250 mg d'ingrédient actif par dose unitaire, par association de l'ingrédient actif ou des ingrédients actifs à des excipients, véhicules, liants, conservateurs, arômes etc. classiques, comme il est habituel en pratique pharmaceutique. De préférence, on administre les médicaments de l'invention par voie locale, par exemple par voie intravaginale sous forme d'une lotion ou en association avec une base pour crème classique à la concentration d'environ 0,01 à 3% en poids, deux à quatre fois par jour pendant une durée d'environ 3 à 7 jours.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1.

Dichlorhydrate de chloro-5 [(dichloro-2,4 phényl)-1 (1H-imidazolyl-1)-2 éthoxy]méthyl]-6 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine.

A. Chloro-5 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléinecarboxylate-7 d'éthyle.

5 On porte à reflux pendant 7 à 8 h un mélange de 121 g d'hydroxy-8 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléinecarboxylate-7 d'éthyle (0,39 mole, préparé selon le mode opératoire de J. Med. Chem., Vol. 11 162 (1968)) et 500 ml d'oxychlorure de phosphore. On chasse ensuite les trois quarts de l'excès d'oxychlorure de phosphore, on verse le
10 résidu sur de la glace, on alcalinise avec de l'ammoniaque concentrée, on sépare par filtration le produit solide, on lave à l'eau et on sèche à 60°C. Rendement 108,2 g (99%) ; F. 103°C.

B. Chlorhydrate de chloro-5 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine-7-méthanol.

15 On dissout 56 g (0,2 mole) de chloro-5 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléinecarboxylate-7 d'éthyle dans 400 ml de tétrahydrofurane anhydre. On fait passer de l'azote dans le réacteur en agitant et on refroidit à -5°C puis on ajoute par petites portions 5,7 g d'hydrure de lithium et d'aluminium en maintenant la température réactionnelle en dessous de 0°C. On poursuit l'agitation pendant encore
20 2,5 h. On ajoute ensuite 360 ml d'acide chlorhydrique aqueux 3N en maintenant la température réactionnelle en dessous de 10°C. On recristallise le composé désiré précipité (40,5 g) dans de l'acide chlorhydrique aqueux 3N. Rendement 38,1 g (70%) ; F. > 300°C.

25 C. Chlorhydrate de chloro-5 chlorométhyl-7 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine.

On porte à reflux pendant 24 h, 19,4 g (0,071 mole) de chlorhydrate de chloro-5 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine-7-méthanol dans 120 ml d'oxychlorure de phosphore. Après refroidissement, on
30 sépare par filtration le composé désiré cristallisé, on lave au benzène et on sèche à 70°C. Rendement 7,8 g. On traite la liqueur mère pour obtenir une récolte additionnelle de 10,2 g. Rendement total : 18 g (87%) ; F. > 300°C.

On neutralise le chlorhydrate avec de l'hydroxyde de
35 sodium aqueux à 10% pour obtenir la base libre ayant un point de fusion de 128°C.

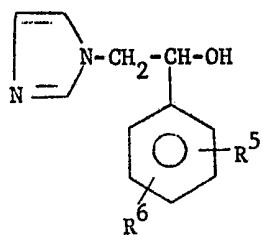
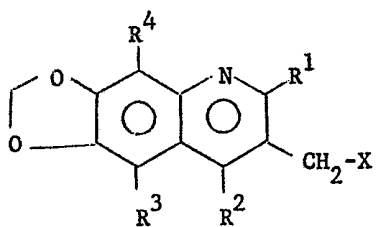
D. Dichlorhydrate de chloro-5 [[(dichloro-2,4 phényl)-1 (1H-imidazolyl-1)-2 éthoxy]méthyl]-6 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine.

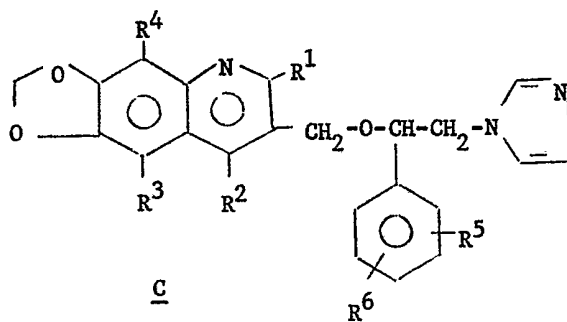
Dans un ballon à trois cols muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'un tube d'entrée de gaz, on introduit 17,0 g
5 (0,425 mole) d'hydroxyde de sodium et 16 ml d'eau. En faisant passer de l'azote dans le ballon, on refroidit la solution à 45°C puis on ajoute 4,5 g (0,0174 mole) de (dichloro-2,4 phényl)-1 (1H-amidazolyl-1)-2 éthanol (préparé comme décrit dans J. Med. Chem., Vol. 12, 784 (1969)), 0,3 g de chlorure de benzyltriméthylammonium et 30 ml de
10 tétrahydrofuranne. On chauffe le mélange à 50°C et on ajoute par portions 5,08 g (0,0174 mole) de chlorhydrate de chloro-5 chlorométhyl-7 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine. On agite énergiquement le mélange pendant 3h au bain-marie à 60°C. On introduit ensuite le mélange chaud dans une ampoule à décantier et on extrait la couche aqueuse inférieure
15 d'hydroxyde de sodium avec 15 ml de tétrahydrofuranne. On sèche les couches de tétrahydrofuranne combinées avec du sulfate de sodium, on traite par le charbon actif et on concentre à environ 20 ml. On ajoute 250 ml d'éther pour précipiter 1,6 g d'un produit secondaire huileux. On ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique dans l'éther à la
20 solution de la base libre. Au départ le chlorhydrate de chloro-5 [[(dichloro-2,4 phényl)-1 (1H-imidazolyl-1)-2 éthoxy]méthyl]-6 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine précipite sous forme d'une huile qui après une nuit de repos devient cristalline (6,6 g ; F. 237-238°C ; décomposition). Après trituration avec une petite quantité de méthanol, on
25 sépare le dichlorhydrate par filtration, on le lave avec du méthanol froid et on sèche à 70°C. Rendement : 5,5 g (58%) ; F. 242-243°C ; (décomposition).

Exemples 2 à 36.

On prépare les produits additionnels suivants de formule
30 C selon le mode opératoire de l'exemple 1 par réaction de phényl-1 (1H-imidazolyl-1)-2 éthanol non substitué ou substitué de formule A avec la dioxoloquinoléine non substituée ou substituée de formule B. Les substituants indiqués s'appliquent aux formules correspondantes.

Bien entendu diverses modifications peuvent être appor-
35 tées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

AB

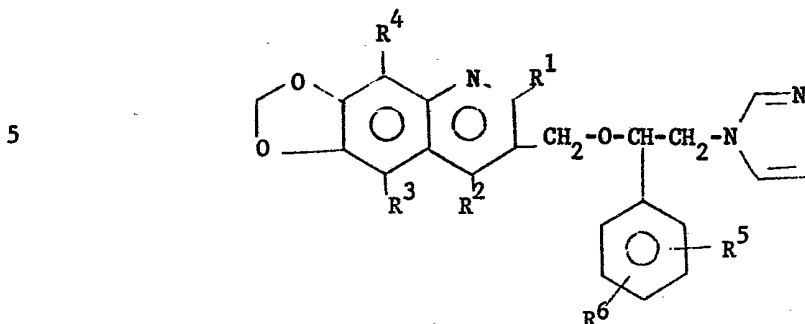


Exemple n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
2	H	Cl	H	H	2-CH ₃	4-CH ₃
3	H	H	H	H	H	H
4	CH ₃	CH ₃	-OH	H	H	H
5	C ₂ H ₅	H	-OC ₂ H ₅	H	2-Cl	4-Cl
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-OCH ₃	H	H	4-Cl
7	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	H	H	3-Br
8	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	2-Br	4-Br
9	C ₂ H ₅	H	Br	H	3-Br	4-Br
10	C ₂ H ₅	H	H	H	H	4-Cl
11	C ₂ H ₅	H	Cl	H	H	2-Cl
12	-OH	CH ₃	-OC ₂ H ₅	-CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃
13	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	Cl	H	H	4-OCH ₃
14	C ₂ H ₅	H	Cl	H	H	2-OCH ₃
15	C ₃ H ₇	H	-OH	H	H	3-Cl
16	H	H	Cl	-OH	2-Cl	4-Cl
17	CH ₃	CH ₃	H	H	H	4-Cl
18	H	H	Cl	H	H	H

Exemple n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
19	Cl	H	Cl	H	2-Cl	4-Cl
20	Cl	CH ₃	Cl	H	3-Cl	4-Cl
21	C ₂ H ₅	-OH	Cl	H	H	4-Cl
22	C ₂ H ₅	CH ₃	H	Cl	2-Cl	4-Cl
23	H	-SCH ₃	Cl	H	H	4-Cl
24	H	CH ₃	Cl	CH ₃	H	4-Cl
25	-OC ₂ H ₅	CH ₃	Br	H	H	4-Cl
26	-SC ₂ H ₅	H	Cl	H	2-Cl	4-Cl
27	C ₂ H ₅	H	H	H	H	4-Br
28	H	H	-SCH ₃	H	2-Cl	4-Cl
29	-OC ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H	H	4-Cl
30	CH ₃	H	-SCH ₃	H	H	4-SCH ₃
31	C ₂ H ₅	H	I	H	H	4-Cl
32	C ₂ H ₅	H	-OH	H	3-OH	5-OH
33	C ₂ H ₅	CH ₃	-OC ₄ H ₉	H	H	4-Cl
34	H	H	-OC ₃ H ₇	H	2-Cl	4-Cl
35	C ₂ H ₅	H	H	-SCH ₃	2-Cl	4-Cl
36	C ₂ H ₅	H	Cl	-OH	H	4-Cl

R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouveaux composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



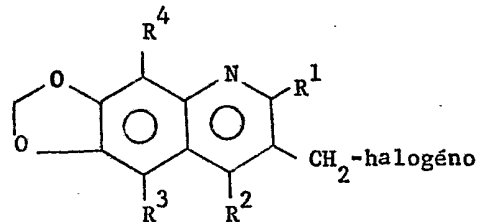
- où les symboles R¹ à R⁶ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, halogéno, alkyle inférieur comportant 1 à 7 atomes de carbone, alcoxy inférieur comportant 1 à 7 atomes de carbone ou alkylthio inférieur comportant 1 à 7 atomes de carbone et leurs sels d'addition d'acides.
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les symboles R¹ à R⁶ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical halogéno ou alkyle inférieur comportant 1 à 4 atomes de carbone.
3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les symboles R¹ à R⁶ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical halogéno.
4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R² représente un radical halogéno.
5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R⁵ et R⁶ représentent chacun un radical halogéno.
6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les symboles R¹, R³ et R⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène et les symboles R², R⁵ et R⁶ représentent chacun un radical halogéno.
7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que chaque radical halogéno représente un radical chloro.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R^5 représente un radical chloro-2 et R^6 représente un radical chloro-4.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la chloro-5 [(dichloro-2,4 phényl)-1 (1H-imidazolyl-1)-2 éthoxy]méthyl]-6 [1,3-dioxolo][4,5-g]quinoléine.

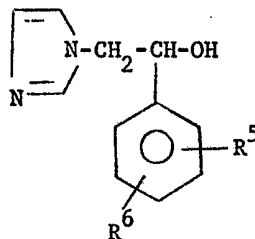
10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est sous forme d'un chlorhydrate.

11. Procédé pour préparer un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :



15

avec un composé de formule :



20

où les symboles R^1 à R^6 ont la même définition que pour le composé désiré et à récupérer le produit obtenu.

12. Nouveaux médicaments utiles notamment comme agents antibactériens et antifongiques caractérisés en ce qu'ils consistent en un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

13. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment comme ingrédient actif l'un au moins des médicaments selon la revendication 12 associé à un support ou véhicule non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

14. Compositions pharmaceutiques, selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles sont présentées sous la forme de dosages

30

unitaires pour l'administration par voie orale, tels que comprimés, capsules ou élixir, contenant environ 10 à 250 mg d'ingrédients actifs par dose unitaire.

15. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13,
5 caractérisées en ce qu'elles sont présentées sous la forme de lotion ou de crème contenant environ 0,01 à 3 % en poids d'ingrédient actif pour l'administration par voie locale.