

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①1 N° de publication :

**2 632 861**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

**88 08025**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 31/47; C 07 D 215/42.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15 juin 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 51 du 22 décembre 1989.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SANOFI. — FR.

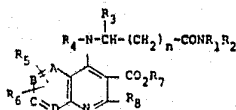
⑦2 Inventeur(s) : Etienne Mendes ; Jean-Claude Vernières ;  
Peter Eugène Keane ; André Bachy.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑤4 Dérivés d' amino-4 carboxy-3 quinoléinés et naphtyridines, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

⑤7 L'invention a pour objet des composés de formule I



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un groupe phényle ou benzyle ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé en C<sub>4</sub> à C<sub>6</sub>, R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou phénylalkyle en C<sub>7</sub> à C<sub>9</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, un groupe nitro ou trifluorométhyle, R<sub>8</sub> représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou groupe phényle; n représente 0, 1 ou 2, et l'un des symboles A, B, C, D représente N et les autres CH ou A, B, C, D représentent chacun CH, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.

Médicaments.

FR 2 632 861 - A1

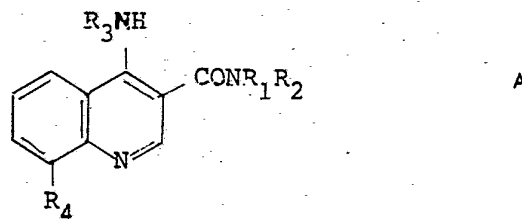
D

1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d' amino-4 carboxy-3 quinoléines et naphtyridines, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

5 On connaît déjà des dérivés de naphtyridines et surtout de quinoléines utiles en thérapeutique pour des activités pharmacologiques très diverses, telles que antibactériennes, antihypertensives, anxiolytiques, anti-inflammatoires, et analgésiques, activités  
10 dépendant essentiellement des groupes substituant les noyaux aromatiques. Parmi ceux-ci quelques dérivés ontg été signalés comme se fixant sur les récepteurs de benzodiazépines :

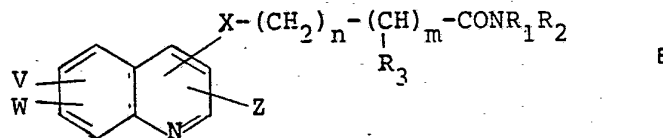
15 -les amino-4 carbamoyl-3 quinoléines, décrites dans EP-A-0 245 054, de formule A :



20

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont H ou des groupes hydrocarbonés : alkyle, aryle, aralkyle.

25 -les quinoléines, décrites dans FR-A-2 582 514, de formule B



30

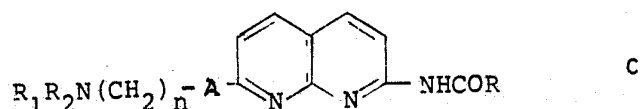
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  représentent H ou des groupes alkyles ou aryles, Z représente un groupe aryle et X représente  $CH-R_4$ ,  $N-R_4$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ , O ou S et

2

V et W représentent H, halogène, alkyle, alkoxy, NO<sub>2</sub> ou CF<sub>3</sub>.

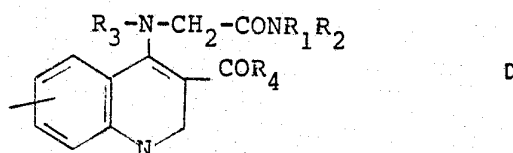
Les naphtyridines, décrites dans EP-A-0 234 971, de formule C

5



10 dans laquelle R représente un groupe cycloalkyle, hétéroaryle, phényle substitué ou non, A représente N, S, SO, ou O et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> représentent notamment H ou un groupe alkyle.

15 - Les quinoléines, décrites dans FR-A-2 581 382, de formule D



20

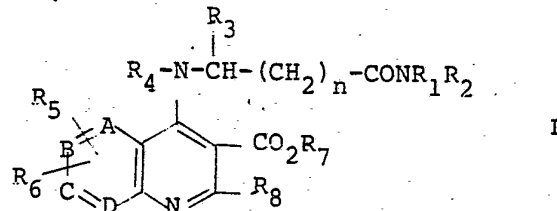
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> représentent H, un groupe alkyle ou aryle, et R<sub>4</sub> représente OH, un groupe OR ou un alkyle.

25 On a maintenant trouvé qu'une modification de la formule D permettait d'obtenir des composés qui ne se fixent pas, à des doses pharmacologiquement significatives, sur des récepteurs centraux des benzodiazépines comme les composés D, mais se fixent uniquement sur les récepteurs de type périphérique

30 dont on sait que l'activation entraîne des activités pharmacologiques différentes de celles résultant de l'activation des récepteurs centraux.

L'invention concerne les composés répondant à la formule I

5



dans laquelle

10  $R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, représentant l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe phényle ou benzyle, ou  $R_1$  et  $R_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle saturé en  $C_4$  à  $C_8$ ,

15  $R_3$  représente un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  ou phényl-alkyle en  $C_7$  à  $C_9$ ,

$R_4$  et  $R_7$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ ,

20  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alkoxy en  $C_1$  à  $C_3$ , un groupe nitro, trifluorométhyle, cyclohexyle ou ensemble un groupe méthylènedioxy,

$R_8$  représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou groupe phényle ;

25  $n$  représente 0, 1 ou 2, et

l'un des symboles A, B, C, D représente N et les autres CH ou A, B, C, D représentent chacun CH,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.

30 Parmi les acides, on peut citer les acides halogénhydriques, nitrique, sulfurique, phosphorique ou les acides carboxyliques tels que l'acide acétique, formique, succinique, tartrique, oxalique et aspartique ou les acides sulfoniques tels que l'acide méthano-

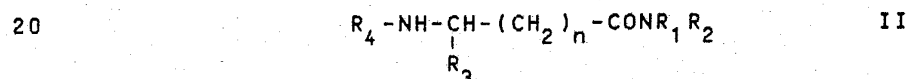
nesulfonique ou benzènesulfonique; les sels avec les bases peuvent être des sels alcalins, alcalino-terreux ou des sels avec des bases telles que la lysine, la piperazine ou l'éthanolamine.

5 Les groupes alkyles peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques.

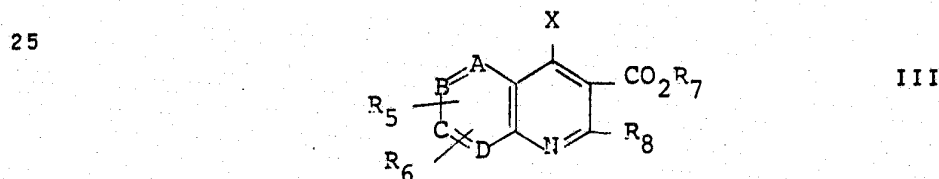
Les groupes phényles ou benzyles peuvent être substitués par des halogènes, des groupes alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ou alkyles en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>.

10 Parmi les produits préférés objets de l'invention, on peut citer les esters de quinoléine ou de naphtyridine-1,5 de formule I dans laquelle R<sub>8</sub> est H, R<sub>3</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> et plus particulièrement le groupe méthyle, n est 0 et R<sub>4</sub> représente H.

15 Un autre objet de l'invention est le procédé de préparation des composés de formule I qui consiste à faire réagir sur l'amine de formule II :



le dérivé de formule III



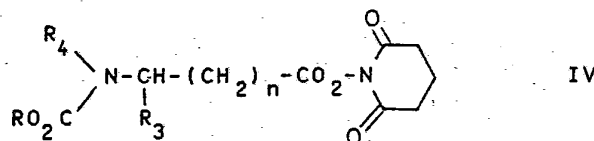
30 dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, A, B, C, D, et n ont les mêmes significations que dans la formule I et X représente un halogène tel que Cl ou Br ou un groupe sulfonate RSO<sub>3</sub> dans lequel R est un groupe alkyle ou benzyle.

La substitution de l'amine II peut être effectuée dans des conditions classiques, à une température comprise entre 80°C et 180°C, de préférence en présence, pour complexer l'acide formé, d'une base telle qu'une amine tertiaire ou un carbonate alcalin ; on opère en général dans un solvant organique, tel qu'un hydrocarbure comme le toluène, tel qu'un alcool comme l'éthanol ou l'isopropanol, tel qu'un éther comme le dioxanne, ou tel qu'un solvant aprotique polaire, comme le diméthylformamide ; la réaction peut aussi être effectuée à une pression supérieure à la pression atmosphérique, comprise entre 5 et 70 x 10<sup>5</sup> Pa, dans une enceinte close.

Certains dérivés de formule II ont déjà été décrits, tel que l'amino-2 N-N-diéthylpropanamide dans J. Chem. Soc. p. 2972-2980 (1952). Les autres peuvent être préparés à partir de produits connus en appliquant des méthodes classiques et par exemple :

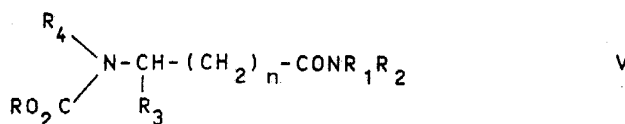
- à partir des dérivés aminoacides IV, dont la fonction amine est protégée sous forme de carbamate labile et la fonction acide est activée par un groupe succinimidoyl comme décrit par G.W. Anderson dans J.A.C.S. 86 p. 1839-1842 (1964).

25



30

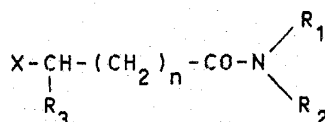
dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, et n ont les mêmes significations que dans la formule I et R représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, sur lesquels on fait réagir l'amine HN R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>, pour donner le composé de formule V :



5

(dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , et  $n$  ont la même signification que dans la formule I et R est un alkyle), avant d'éliminer le groupement carboxylique protégeant l'amine terminale par action d'un acide tel que les acides trifluoroacétique, sulfurique ou chlorhydrique;

10 - à partir d'amides de formule VI



15

(dans laquelle X représente Cl ou Br, et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $n$  ont les mêmes significations qu'à la formule I) qui peuvent être préparés selon le procédé décrit dans Synthetic Organic Chemistry - chap. 19; R.B. Wagner et H.D. Zook (1953), publié par J. Wiley et Sons.

20

On fait réagir le composé de formule VI avec l'amine  $R_4-NH_2$ , à une température comprise entre  $60^\circ C$  et  $130^\circ C$ , en solution dans un alcool ou un éther, à pression atmosphérique ou entre  $5$  et  $40 \times 10^5$  Pa.

25

Certaines quinoléines de départ ou les dérivés hydroxylés en 4 correspondent (formule III :  $A = B = C = D = CH$ ;  $X = OH$  ou  $Cl$ ) sont des composés connus décrits notamment dans J. Med. Chem. 22, 7 p. 816-823 (1979) ou dans FR-A-2 581 382, précédemment cité; et celles dans lesquelles  $R_8$  est différent de H, peuvent être préparées par la méthode décrite par R.P. Staiger et E.B. Miller dans J. Org. Chem. 24, p. 1214 (1959).

30

Les naphtyridines de formule III, dans lesquelles X = OH sont préparées par des méthodes classiques, précédemment décrites, par exemple dans Heterocyclic compounds - vol. 7 (1961) : naphtyridines (Chap. 2) Ed. J. Wiley.

Les composés de formule III dans lesquels X = halogène sont préparés, par exemple par action de  $POX_3$  ou  $PX_3$  sur les dérivés hydroxylés correspondants, suivant une technique classique.

L'invention concerne aussi les médicaments comprenant au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés ont, en effet, une affinité, in vitro et in vivo, pour les récepteurs des benzodiazépines de type périphérique sans présenter d'affinité spécifique pour les récepteurs centraux et leurs activités pharmacologiques seront celles des ligands des récepteurs de type périphérique des benzodiazépines c'est-à-dire anxiolytiques, vasodilatatrices ou immunomodulatrices.

Les médicaments de l'invention seront administrés par exemple par voie orale, sous forme de comprimés, gélules ou granulés, ou par voie rectale sous forme de suppositoires ou par voie parentérale sous forme de solution injectable, à raison de 1 mg à 400 mg par jour, en une ou plusieurs prises selon la structure du composé, l'âge du malade et la nature et la gravité de la maladie.

Les composés de formule I, ou leurs sels, seront associés aux excipients usuels compatibles avec leur structure chimique.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Les analyses élémentaires des produits isolés



répondent aux normes habituelles. Les produits sont caractérisés par leurs points de fusion instantanés éventuellement par leur spectre RMN (m signifie massif, d doublet, s singulet, t triplet et (x H) que la bande correspond à x protons) la référence interne est  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ); les spectres infra rouge présentent les bandes caractéristiques des structures attendues.

Préparation des amines de formule II :

a) N,N-dipropyl (amino-2) propanamide

(formule II :  $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $n = 1$ )

58g de N-(terbutoxycarbonyl) alanine, préparée à partir d'alanine racémique, 33g de N-hydroxysuccinimide et 59g de dicyclohexylcarbodiimide, en solution dans 1400 ml de dioxanne, sont maintenus sous agitation pendant 6 heures. On sépare alors le précipité et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est lavé par une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 5%.

Après séchage, on isole 81g de composé de formule IV :

( $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n = 1$ ) qui fond à  $143^\circ\text{C}$ . (A partir de L-alanine, on obtient dans les mêmes conditions un produit fondant à  $168^\circ\text{C}$ ).

On dissout 80g de ce produit dans 700 ml de tétrahydrofurane contenant 140 ml de dipropylamine et on laisse 48 heures sous agitation. On évapore alors le solvant sous pression réduite et on obtient après lavage à l'eau et séchage 80g de composé de formule V dans laquelle  $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n = 1$ , qui fond à  $92^\circ\text{C}$ .

(Le produit préparé à partir du produit IV dérivé de L-alanine ne cristallise pas).

Ce composé est dissous dans 400ml de chloro-

forme; on y ajoute, à 5°C, 160ml d'acide trifluoroacétique en solution dans 200ml de chloroforme et après 3 heures d'agitation, on évapore le solvant sous pression réduite. On verse de l'eau sur le résidu et neutralise par addition de NaOH avant d'extraire le produit attendu dans le dichlorométhane. On obtient ainsi

5 29g d'huile jaune. Spectre (H-RMN : 60 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  (ppm) : 0,6 - 1,2 (m, 9H); 1,2 - 1,8 (m, 4H); 2,2 - 2,6 (s, 2H échangeables); 3 - 3,4 (m, 5H).

10 (On isole de la même façon l'amine dérivée de la L-alanine ou son trifluoroacétate après évaporation du chloroforme).

b) N,N-dibutyl (amino-2) propanamide :

15 7g du composé de formule IV, préparé en a) sont dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane contenant 30 ml de N,N-dibutylamine; après 30 heures sous agitation, le solvant est éliminé par distillation et le résidu est lavé à l'eau pour donner 7,5g de produit de formule V, dans laquelle  $R_1 = R_2 = C_4H_9$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  
20  $R_4 = H$ ,  $R = C_2H_5$  et  $n = 1$ , qui fond à 80°C.

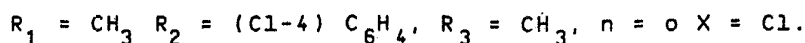
Ce produit est dissous dans 100 ml de  $CHCl_3$  contenant 28 ml de  $CF_3-COOH$  à 0°C; et traité comme son analogue.

25 c) N-méthyl N-(chloro-4)phényl (amino-2)propanamide :

On introduit lentement, à 5°C, 17,6ml de chlorure de chloro-2propionyle dans une solution, dans 50ml d'éther éthylique, de 24,2ml de N-méthyl (chloro-4)phénylamine et 30ml de triéthylamine; on laisse  
30 le mélange revenir à température ambiante, sous agitation; 5 heures après la fin de l'addition le précipité est séparé, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans l'éther éthylique; la solution organique est lavée par une solution

10

aqueuse de HCl (0,5 N) puis à l'eau avant élimination du solvant pour donner, avec 55% de rendement, le produit de formule VI, dans laquelle



5                    5g de ce composé sont maintenus à 100°C, pendant 3 heures, dans un autoclave de 100ml contenant 60ml d'ammoniac liquide. Après 12 heures, au cours desquelles le milieu revient à température ambiante, on élimine l'ammoniac et on extrait l'amine cherchée dans l'éther éthylique.

On obtient ainsi 2,5 g d'huile.

$^1\text{H}$  RMN (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1,1 - 1,2 (d, 6H);  
2 - 2,3 (m, 2H échangeables); 3,2 (s, 3H); 3,3 - 3,6 (m, 1H); 6,9 - 7,5 (m, 4H).

15                    d) N,N-dipropyl (amino-2)-phényl-3 propanamide

(formule II :  $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_3 = \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $n = 0$ )

20                    26,5g de N-(tert-butoxycarbonyl) phényl alanine (F = 110°C), préparée par action du ditert-butyl dicarbonate sur la phényl alanine racémique, 11,5g de N-hydroxysuccinimide, 20,6g de dicyclohexylcarbodiimide sont introduits dans 500ml de dioxanne; après 4 heures d'agitation, l'insoluble est séparé et le solvant évaporé sous pression réduite. On obtient le produit de formule IV correspondant, fondant à 138°C.

25                    Après réaction avec 12g de dipropylamine on obtient le produit de formule V correspondant, fondant à 94°C, qui par action de l'acide trifluoroacétique dans le chloroforme, donne le trifluoroacétate de l'amide de formule II recherché, fondant à 108°C, avec un rendement global de 40%.

30

Exemple 1 :

{[N,N-dipropylcarbamoyl]-1 éthylamino]-4 trifluorométhyl-7 quinoléinyl-3} carboxylate d'éthyle

(formule I :  $R_1 = R_2 = C_3H_7$ ;  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = H$ ,  $n = 0$ ,  
 5  $R_5 = H$ ,  $R_6 = 7-CF_3$ ,  $R_8 = H$ ,  $R_7 = C_2H_5$ ,  $A = B = C = D = CH$ ) numéro de référence : SR 26241.

On chauffe 6 heures à sa température de reflux, une solution dans 100ml d'éthanol, de 2,6g de N,N-dipropyl(amino-2) propanamide, 3g de (chloro-4  
 10 trifluorométhyl-7 quinoléinyl-3)carboxylate d'éthyle ( $F = 60^\circ C$ ) et 2ml de triéthylamine.

Après élimination du solvant le résidu est repris dans l'eau et le dichlorométhane. La phase organique est décantée, le solvant évaporé et le résidu  
 15 purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant à l'éther isopropylique. Après recristallisation dans l'hexane, on obtient avec 32% de rendement le produit recherché;  $F = 100^\circ C$ .

$^1H$  RMN (80 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,6-1 (m, 6H); 1,3-1,8 (m, -  
 20 10H); 2,9-3,8 (m, 4H); 4,3-4,7 (q, 2H); 4,9-5,3 (m, 1H); 7,5-8,35 (m, 3H); 9,2 (s, 1H); 9,5-9,7 (d, 1H échangeable).

Exemples 2 à 24 : Dérivés de quinoléine

Ces exemples de composés de formule I dans laquelle  $A = B = C = D = CH$  et  $n = 0$ , figurent dans le  
 25 tableau I; les produits ont été préparés en appliquant la méthode décrite à l'exemple 1.

Exemple 25 :

{[Chloro-6 (N,N-dipropylcarbamoyl)-1 éthylamino)-4 naphtyridine-1,5]yl-3} carboxylate d'éthyle.

(formule I :  $R_1 = R_2 = C_3H_7$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_6 = 6-Cl$ ,  
 30  $R_7 = C_2H_5$ ,  $R_8 = H$ ,  $A = N$ ,  $B = C = D = CH$   $n = 0$ )  
 Référence : SR 26293

On maintient 1 heure, à sa température de reflux, une solution dans 30 ml d'éthanol de 2,7 g de [dichloro-4,6 naphthyridine-1,5]yl-3] carboxylate d'éthyle F = 114°C, 2,2 g d'hémisulfate de N,N-dipropyl(amino-2)propanamide et 3,1 ml de triéthylamine.

Le solvant est alors éliminé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 50ml de dichlorométhane; la solution organique est lavée par 2 fois 10ml d'eau, puis le solvant est éliminé, après séchage.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène et d'éthanol (99/1).

Après recristallisation dans le cyclohexane, le produit attendu fond à 133°C.

$^1\text{H}$  RMN (60MH,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,6-1 (t, 6H); 1,1-1,8 (m, 10H); 2,8-3,8 (m, 4H); 4,1-4,6 (q, 2H); 6,1-6,5 (m, 1H); 7,2-7,5 (d, 1H); 7,7-8 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 10,4-10,7 (d, 1H échangeable).

Exemple 26 :

{[chloro-6(N,N-dipropylcarbamoylméthyl)-1 éthylamino]-4 naphthyridine-1,5]-yl-3} carboxylate d'éthyle  
(formule I :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ;  $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$ ;  $\text{R}_6 = 6\text{-Cl}$ ;  $\text{R}_7 = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}_8 = \text{H}$ ; A = N, B = C = D = CH; n =

1) Référence : SR 26331.

TABLEAU I

EX N°	SR	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Caractéristiques physiques	
										F° C (sel)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
											(C. SOLVANT)
2	26399	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	94	
3	26058	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	59	
4	26274	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	170(HCl)	-19(1; H <sub>2</sub> O)
5	26310	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	83	
6	26378	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	160(HCl)	-0,9(1; CH <sub>3</sub> OH)
7	26422	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	175(HCl)	+1,9(1; CH <sub>3</sub> OH)
8	26351	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	8-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	98	
9	26377	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	160(HCl, H <sub>2</sub> O)	
10	26421	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	6-CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	170(HCl, H <sub>2</sub> O)	
11	26492	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	6-Cl	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	106	
12	26357	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	6-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	140(maléate)	
13	26522	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	102	
14	25552	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H		6,7-OCH <sub>2</sub> -O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	130(maléate H <sub>2</sub> O)	
15	26426	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	170(maléate)	
16	26487	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	6-cyclohexyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	100	
17	26449	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Cl	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	84	
18	26454	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	100	
19	26362	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	7-CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	140	
20	26423	CH <sub>3</sub>	(Cl-4)-	CH <sub>3</sub>	H	H	7-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	146	
21	26306	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></sup> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	7-CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	60	
22	26258	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	7-CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	95	
23	26319	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	huile	
24	26269	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	110	

En appliquant le mode opératoire décrit à l'exemple 25, on obtient avec 37% de rendement, le produit recherché qui fond à 102°C après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

5  $^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0,55-1,00 (E, 6H); 1,15-1,80 (m, 10H); 2,50-2,95 (m, 2H); 3,00-3,50 (m, 4H); 4,10-4,50 (q, 2H); 5,40-5,80 (m, 1H); 7,30-7,50 (d, 1H); 7,90-8,10 (d, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,40-9,60 (d, 1H).

Exemple 27 :

10 {[(bromo-7(N,N-dipropylcarbamoyléthylamino)-4 naphtyridine-1,5]yl-3} carboxylate d'éthyle

(formule I :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_8 = \text{H}$ ,  $\text{R}_6 = 7\text{-Br}$ ,  $\text{R}_7 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n = 0$ ,  $\text{A} = \text{N}$ ,  $\text{B} = \text{C} = \text{D} = \text{CH}$ ). Référence : SR 26579.

15 a) [(bromo-7 chloro-4 naphtyridine-1,5) yl-3]carboxylate d'éthyle

Préparé par action de  $\text{POCl}_3$  sur le (bromo-7 hydroxy-4 naphtyridine-1,5)yl-3 carboxylate d'éthyle. Ce produit fond à 130°C.

20 b) 3,01g de naphtyridine ainsi préparée, 2,86 de trifluoracétate de N,N-dipropylamino-2 propanamide et 2,7 ml de triéthylamine sont dissous dans 50ml d'éthanol et la solution est portée une heure au reflux. Le solvant est évaporé; une solution du résidu  
25 dans le chlorure de méthylène est lavée à l'eau et le solvant évaporé.

Le produit attendu, après recristallisation dans le cyclohexane fond à 96°C.

Exemple 28 :

30 {[(chloro-7(N,N-dipropylcarbamoylméthylamino)-4 naphtyridine-1,8]yl-3} carboxylate d'éthyle

(formule I :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_8 = \text{H}$ ,  $\text{R}_6 = 7\text{-Cl}$ ,  $\text{R}_7 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{A} = \text{B} = \text{C} = \text{CH}$ ,  $\text{D} = \text{N}$ ,  $n = 0$ ). Référence : SR 26493.

a) [(dichloro-4,7 naphtyridine-1,8) yl-3]carboxylate d'éthyle

10g de (chloro-7 hydroxy-4 naphtyridine-1,8) yl-3 carboxylate d'éthyle sont portés 1h au reflux dans 100ml de  $\text{POCl}_3$ . La réaction terminée, l'excès de  $\text{POCl}_3$  est éliminé et le résidu repris par le dichlorométhane est neutralisé par une solution de soude concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange de toluène et d'éthanol 98/2. Après recristallisation dans le cyclohexane, il fond à 134-136°C.

b) 3g de la naphtyridine précédemment obtenue, 2,5g d'hémisulfate de N,N-dipropyl (amino-2)propanamide et 3,6ml de triéthylamine sont introduits dans 30ml d'isopropanol et le mélange est maintenu 3h au reflux. Le solvant est évaporé; le résidu, en solution dans le chlorure de méthylène, est lavé à l'eau puis chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20). Après recristallisation dans l'éther éthylique, il fond à 93°C.

Les composés des exemples précédents sont peu toxiques, et chez la souris leur DL50 est en général supérieure à 1000 mg/kg, par voie orale; ainsi celle du composé de l'exemple 1 est de 1100 mg/kg.

On a aussi étudié leur affinité in vitro, pour les récepteurs centraux des benzodiazépines et ceux de type périphérique selon les méthodes décrites dans ce qui suit; les valeurs déterminées des concentrations du produit étudié inhibant 50% de la fixation spécifique du ligand marqué sur son récepteur (CI 50) figurent dans le tableau II; elles montrent que les produits de l'invention ont une affinité spécifique



pour les récepteurs périphériques mais ne se fixent pas sur les récepteurs centraux.

5 a) détermination de la concentration du produit étudié inhibant 50% de la fixation spécifique du récepteur de type périphérique du (chloro-2 phényl)-1N-méthyl N-(méthylpropyl)isoquinolyl-3 carboxamide (ou PK 11195)

10 La technique est analogue à celle décrite par J. Benavides et Coll. dans Brain Res. Bull. 13 p. 69-77 (1984).

Les suspensions de protéines membranaires de cerveau de chat ont été préparées comme décrit par J. Benavides.

15 Les essais d'inhibition de la fixation du  $^3\text{H}$ /PK11195 sur les récepteurs par les produits à tester ont été effectués à 4°C, sur 2ml de suspension contenant 0,05mg de protéine et 0,5nM de  $^3\text{H}$ /PK11195; les incubations ont duré 2h 30.

20 La fixation spécifique a été déterminée en remplaçant le produit de l'invention par 10  $\mu\text{M}$  de chloro-7 dihydro-1,3 méthyl-1 (chloro-4 phényl)-5 2H-benzodiazépine-1,4 one-2 ou RO 5-4864.

25 Les concentrations de produit à tester inhibant 50% de la fixation spécifique de PK11195 au récepteur (CI50), ont été calculées en appliquant la méthode logit-log décrite par Finney dans Probit analysis-Cambridge University Press. 1979.

30 b) détermination de la concentration du produit étudié inhibant 50% de la fixation spécifique du flunitrazépam sur le récepteur central.

Les cerveaux de rats, prélevés après décapitation, sont broyés puis mis en suspension dans une solution aqueuse de saccharose (0,32 M). Le mélange est centrifugé et le culot remis en suspension homo-

gène dans une solution tamponnée par TRIS-HCl (50mM; PH = 7,4). Des parties aliquotes de cette suspension sont incubées à 4°C après introduction de [ $^3$ H]flunitrazepam, seul ou avec des quantités croissantes du composé à tester. On détermine par scintillation liquide, la quantité de produit marqué fixé sur les membranes séparées du milieu d'incubation par fixation sur filtre de fibres de verre et calcule par la méthode logit-log la CI50; la fixation non spécifique du flunitrazepam est déterminée en introduisant 2  $\mu$ M de clonazepam.

TABLEAU II

5	SR	CI50nM (périphérique)	CI50nM (central)
	26241	3	>20000
10	26399	7	12700
	26310	1	>20000
	26351	6	30000
	26377	1	>20000
	26421	5	53000
15	26492	1	>20000
	26522	11	>20000
	26552	31	12400
	26487	39	>20000
	26378	1	>20000
20	26579	1	>20000
	26493	12	>20000
	26449	1	>20000
	26362	3	>20000
	26423	1	12600
25	26306	11	>20000
	26319	8	14000
	26269	16	>20000
	PK11195	1,3	21400
	R05-4864	44	inactif
30	DIAZEPAM	523	11
	CHLORDIAZE- POXIDE	inactif	654

On a aussi étudié l'affinité pour les récepteurs de type périphérique du composé de l'exemple 5, in vivo, chez la souris, en utilisant le ligand [ $^3\text{H}$ ] PK11195.

5 Les produits à tester, en suspension dans une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose (1% p/v) sont administrés, par voie orale à des groupes de 4 souris, 25mn avant l'injection intra-veineuse de [ $^3\text{H}$ ] PK11195, à raison de 200  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  (activité spécifique 66 Ci/mme). 5 mn après l'injection, les animaux sont sacrifiés par décapitation et les différents organes sont prélevés et broyés dans 10ml de tampon à base de Tris-HCl (50mM; pH = 7,4) pour donner des homogéants.

15 Les groupes témoins reçoivent la solution de carboxyméthylcellulose et l'injection de [ $^3\text{H}$ ]PK11195.

On détermine pour chaque organe par scintigraphie :

20 1 - la quantité de ligand radioactif présente dans un organe en mesurant la radioactivité d'une partie aliquote de l'homogénat.

25 2 - la quantité de ligand radioactif fixée sur les tissus membranaires d'un organe en mesurant la radioactivité fixée sur un filtre de fibres de verre par filtration d'une autre partie aliquote de l'homogénat.

30 3 - la quantité de ligand radioactif fixée non spécifiquement sur les tissus membranaires en incubant un homogénat témoin avec un excès de R05-4864, suivi de la fixation des membranes sur filtre et mesure de la radioactivité.

L'inhibition de la fixation spécifique, notée FS, est égale à la différence des radioactivités mesurées en 2 et 3 divisée par la mesure en 1.

20

Les pourcentages d'inhibition déterminés pour un composé de l'invention et les produits de référence figurent dans le tableau III; ils sont donnés par la formule :

$$100 \times \frac{\text{FS (témoin)} - \text{FS (produit)}}{\text{FS (témoin)}}$$

TABLEAU III

10

-----  
 PRODUIT DOSE % INHIBITION DE LA FIXATION SPECIFIQUE  
 DANS  
 mg/kg CERVEAU : RATE : THYMUS : REIN : COEUR  
 -----

15

SR26310 25 76 52 31 32 39

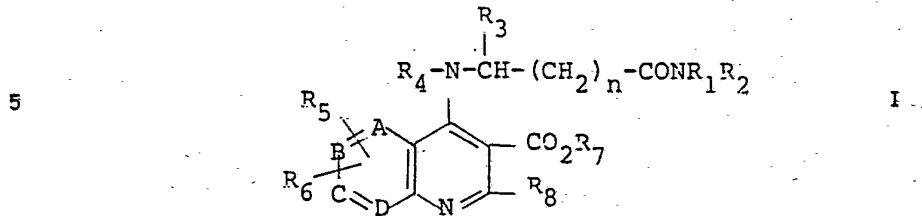
PK11195 15 71 29 30 54 27

20

Ro  
 5-4864 15 74 11 28 73 27  
 -----

REVENDEICATIONS

## 1. Composés de formule I



10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe phényle ou benzyle ou  $R_1$  et  $R_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé en  $C_4$  à  $C_8$ ,

15  $R_3$  représente un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  ou phényl-alkyle en  $C_7$  à  $C_9$ ,

$R_4$  et  $R_7$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ ,

20  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alkoxy en  $C_1$  à  $C_3$ , un groupe nitro, trifluorométhyle, cyclohexyle ou ensemble un groupe méthylènedioxy,

$R_8$  représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou groupe phényle ;

$n$  représente 0, 1 ou 2, et

25 l'un des symboles A, B, C, D représente N et les autres CH ou A, B, C, D représentent chacun CH,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.

30 2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle  $A = B = C = D = CH$ .

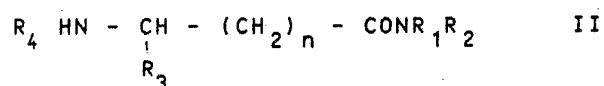
3. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle l'un parmi A, B, C, D représente N et les autres CH.

35 4. Composés selon la revendication 3 dans laquelle A est N.

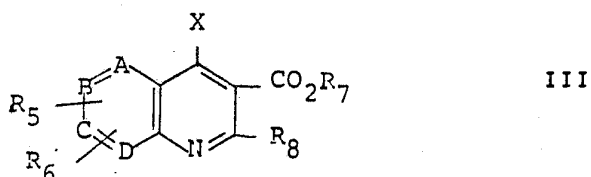
5. Composés de formule I, selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle  $R_7$  représente un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ .

5 6. Composés de formule I, selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle  $R_3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ ,  $R_4$  est l'atome d'hydrogène et  $n$  est 0.

10 7. Procédé de préparation des composés de l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'amine de formule



15 avec un dérivé de formule III



20

25 dans lesquelles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , A, B, C, D et  $n$  ont les mêmes significations que dans la formule I et X représente un halogène ou un groupe sulfonate.

8. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une des revendications 1 à 6.