



(11)

EP 3 359 538 B9

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN CORRIGE

(15) Information de correction:

**Version corrigée no 1 (W1 B1)
Corrections, voir
Revendications FR 13**

(51) Int Cl.:

**C07D 471/04^(2006.01) A61K 31/498^(2006.01)
A61K 31/4985^(2006.01) A61P 25/16^(2006.01)
A61P 25/28^(2006.01)**

(48) Corrigendum publié le:

16.06.2021 Bulletin 2021/24

(86) Numéro de dépôt international:

PCT/EP2016/074235

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:

25.03.2020 Bulletin 2020/13

(87) Numéro de publication internationale:

WO 2017/060530 (13.04.2017 Gazette 2017/15)

(21) Numéro de dépôt: **16778417.2**

(22) Date de dépôt: **10.10.2016**

(54) **DERIVÉS DE 1,4,8-TRIAZAPHÉNANTHRÈNE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES
NEURODÉGÉNÉRATIVES**

1,4,8-TRIAZAPHENANTHREN-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON EURODEGENERATIVEN
ERKRANKUNGEN

1,4,8-TRIAZAPHENANTHRENE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF
NEURODEGENERATIVE DISORDERS

(84) Etats contractants désignés:

**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

• **Université Paris-Saclay
91190 Saint-Aubin (FR)**

(30) Priorité: **09.10.2015 FR 1559639**

(43) Date de publication de la demande:

15.08.2018 Bulletin 2018/33

(72) Inventeurs:

• **FIGADERE, Bruno
91530 Saint Cheron (FR)**
• **FERRIE, Laurent
91120 Palaiseau (FR)**
• **LE DOUARON, Gael
91370 Verrieres Le Buisson (FR)**
• **RAISMAN-VOZARI, Rita
75013 Paris (FR)**
• **MICHEL, Patrick
75004 Paris (FR)**
• **SEPULVEDA, Julia
75005 Paris (FR)**

(73) Titulaires:

• **Institut du Cerveau et de la Moelle Epiniere
75013 Paris (FR)**
• **Centre National de la Recherche Scientifique
(CNRS)
75016 Paris (FR)**
• **Sorbonne Université
75006 Paris (FR)**
• **Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
75004 Paris (FR)**
• **Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale (INSERM)
75013 Paris (FR)**

(74) Mandataire: **Regimbeau**

**20, rue de Chazelles
75847 Paris Cedex 17 (FR)**

(56) Documents cités:

WO-A1-2012/131080

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 3 359 538 B9

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • LINSKER ET AL.: "Pyridoquinoxalines", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 68, 1 janvier 1946 (1946-01-01), pages 874-876, XP002752955, • SUGURU KONDO ET AL: "Formation of Pyrido(3,2-f)quinoxalines by Reaction of 6-Amino-2,3-dimethylquinoxaline with Aldehydes", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 45, no. 4, 1 janvier 1997 (1997-01-01), pages 722-724, XP009187946, ISSN: 0009-2363 • AKIHIRO OHTA ET AL: "Photocyclization of Styrylpyrazines", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 27, no. 11, 1 janvier 1979 (1979-01-01), pages 2596-2600, XP009187945, ISSN: 0009-2363 | <ul style="list-style-type: none"> • HUISGEN ET AL.: "Beiträge und Deutungsversuche zur reaktionsweise aromatischer Bicyclen", JUSTUS LIEBIGS ANNALENE DER CHEMIE, vol. 559, 1 janvier 1948 (1948-01-01), pages 101-152, XP002752956, |
|---|--|

Description

[0001] La présente invention concerne des dérivés 1,4,8-triazaphénanthrène, ainsi que leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation comme médicament, notamment dans le traitement de maladies neurodégénératives.

[0002] De plus en plus de personnes souffrent de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, en raison de l'allongement de l'espérance de vie.

[0003] Une maladie qui affecte le fonctionnement du système nerveux, et en particulier du cerveau, et de façon progressive, est appelée maladie neurodégénérative. Elle peut évoluer plus ou moins rapidement (quelques semaines à plusieurs années), et souvent de façon irréversible. Ainsi, le fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, se trouve altéré, ce qui peut conduire à leur mort cellulaire. Selon la région du système nerveux atteint par la maladie, différents neurones, et donc différentes fonctions, pourront être affectés comme la motricité, le langage, la mémoire, la perception, l'humeur ou encore la cognition. Parmi les maladies neurodégénératives les plus fréquemment rencontrées, on peut citer en particulier la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

[0004] La maladie d'Alzheimer est une maladie du tissu cérébral entraînant la perte progressive et irréversible des fonctions cognitives, et touche environ 24 millions de personnes dans le monde entier. Le premier symptôme est la perte du souvenir des événements récents (amnésie), puis les déficits cognitifs s'étendent aux domaines du langage (aphasie), de l'organisation des mouvements (apraxie), de la reconnaissance visuelle (agnosie) et des fonctions exécutives (telles que la prise de décision et la planification).

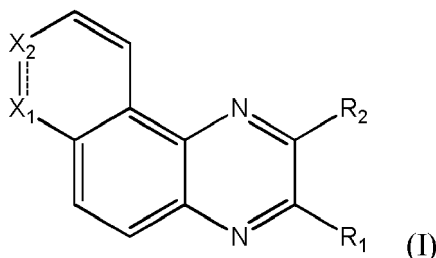
[0005] La maladie de Parkinson affecte également le système nerveux central mais provoque des troubles moteurs d'évolution progressive et irréversible, avec notamment des déficits de l'organisation des mouvements et des tremblements du corps.

[0006] Aujourd'hui, les médicaments prescrits pour ces deux maladies sont symptomatiques et contribuent à retarder l'évolution de la maladie ; aucun ne permet de guérir la maladie, ni même d'arrêter son évolution, d'où la nécessité de trouver de nouvelles entités chimiques plus actives pour le traitement de ces maladies neurodégénératives.

[0007] Les inventeurs de la présente invention ont déjà mis en évidence le potentiel de composés hybrides possédant un noyau amino-quinoline dans le traitement de maladies neurodégénératives (WO 2012/131080).

[0008] Les inventeurs ont découvert de manière surprenante que les dérivés 1,4,8-triazaphénanthrènes possédaient également une activité neuroprotectrice et étaient capables de passer la barrière hémato-encéphalique.

[0009] La présente invention a donc pour objet un composé de formule (I) suivante :



ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique, dans laquelle :

- ----- représente une liaison simple ou double, de préférence une liaison double,
- X_1 représente :
 - NR_{1a} lorsque ----- représente une liaison simple, et
 - N lorsque ----- représente une liaison double,
- X_2 représente :
 - $CR_{2a}R_{2b}$ lorsque ----- représente une liaison simple, et
 - CR_{2c} lorsque ----- représente une liaison double,
- R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore, brome ou fluor ; une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée,

comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué,

- R_{1a} et R_{2c} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, et
- R_{2a} et R_{2b} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe (C_1-C_6) alkyle.

[0010] Le composé de formule (I) pourra se présenter sous la forme d'un ou plusieurs stéréoisomères plus particulièrement lorsque $X_1 = CR_{2a}R_{2b}$ avec R_{2a} et R_{2b} représentant deux groupes différents et/ou lorsque au moins un groupe parmi R_1 , R_2 , R_{1a} , R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} est un groupe chiral.

[0011] Selon un mode de réalisation particulier, le composé de formule (I) n'est pas :

- la pyrido[3,2-f]quinoxaline,
- la 2,3-diméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline,
- la 2,3,8-triméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, et
- la 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline,

composés décrits dans la littérature (Linsker et al. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 874-876 ; Kondo et al. Chem. Pharm. Bull. 1997, 45(4), 722-724 ; Ohta et al. Chem. Pharm. Bull. 1979, 27(11), 2596-2600 ; et Huisgen Justus Liebigs Annalene der Chemie 1948, 559, 101-152), dans des articles de synthèse chimique, aucune activité biologique n'étant reportée pour ces composés.

[0012] Dans la présente invention, on entend désigner par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

[0013] Par « sel pharmaceutiquement acceptable » d'un composé, on entend désigner la présente invention des sels qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :

(1) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphresulfonique, l'acide citrique, l'acide éthane-sulfonique, l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique, l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; et

(2) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin (Na^+ , K^+ ou Li^+ par exemple), un ion de métal alcalino-terreux (comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}) ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.

[0014] Des solvates acceptables pour l'utilisation pharmaceutique des composés selon la présente invention incluent des solvates conventionnels tels que ceux formés, durant la dernière étape du procédé de préparation des composés selon l'invention, avec le(s) solvant(s) de réaction. A titre d'exemple, il peut être fait mention des solvates formés avec l'eau (appelés communément hydrates) ou avec l'éthanol.

[0015] Par groupement « (C_1-C_6) alkyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant 1 à 6, de préférence 1 à 4, atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle ou encore hexyle.

[0016] Par groupement « (C_1-C_6) alcoxy », on entend, au sens de la présente invention, un groupe (C_1-C_6) alkyle tel que défini ci-dessus, lié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou encore *tert*-butoxy.

[0017] Par groupement « (C_2-C_6) alcynyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comportant au moins une triple liaison et comportant 2 à 6 atomes de carbone. Le groupe (C_2-C_6) alcynyle comportera avantageusement une et une seule triple liaison. A titre d'exemple, on peut citer les groupes éthyne ou propyne.

[0018] Par groupement « aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné aromatique, comportant de préférence de 6 à 10 atomes de carbone et comprenant un ou plusieurs cycles accolés. Il s'agira

avantageusement d'un groupement phényle ou naphthyle.

[0019] Lorsque le groupement aryle est substitué, il pourra avantageusement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle.

[0020] Par « hétéroaryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe aromatique comprenant un ou plusieurs, notamment 1 ou 2, cycles hydrocarbonés accolés, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone, avantageusement 1 à 4 et encore plus avantageusement 1 ou 2, sont chacun remplacés par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'azote et d'oxygène et dans lequel chaque cycle comprend avantageusement 5 à 7 chaînons, de préférence 5 ou 6 chaînons. Avantageusement, il s'agira d'un groupe aromatique comprenant 1 ou 2 cycles hydrocarbonés accolés, chaque cycle étant de 5 ou 6 chaînons, dans lequel 1 ou 2 atomes de carbone sont chacun remplacés par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'azote et d'oxygène, de préférence choisis parmi les atomes d'azote et d'oxygène, tel que l'azote.

[0021] Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, thiényle, pyrrolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, quinoxalyle ou encore indyle. Il s'agira notamment d'un groupe pyridyle, quinoxalyle ou quinolyne, en particulier pyridyle ou quinolyne.

[0022] Lorsque le groupement hétéroaryle est substitué, il pourra avantageusement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle.

[0023] Par « atome d'halogène », on entend, au sens de la présente invention, les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence de fluor, de chlore et de brome.

[0024] Par « insaturée », on entend, au sens de la présente invention, que la chaîne hydrocarbonée peut comporter une ou plusieurs insaturation(s), avantageusement une.

[0025] Par « insaturation », on entend, au sens de la présente invention, une double ou une triple liaison carbone-carbone (C=C ou C≡C).

[0026] Par « stéréoisomère », on entend, au sens de la présente invention, un isomère géométrique ou un isomère optique.

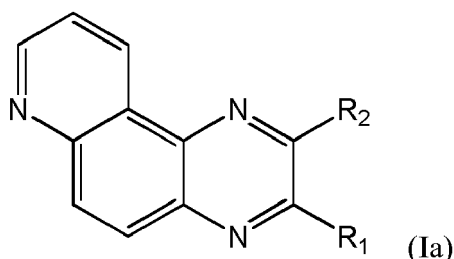
[0027] Les isomères géométriques résultent de la position différente des substituants sur une double liaison qui peut avoir alors une configuration Z ou E.

[0028] Les isomères optiques résultent notamment de la position différente dans l'espace des substituants sur un atome de carbone comprenant 4 substituants différents. Cet atome de carbone constitue alors un centre chiral ou asymétrique. Les isomères optiques comprennent les diastéréoisomères et les énantiomères. Les isomères optiques qui sont des images l'un de l'autre dans un miroir mais non superposables sont désignés par « énantiomères ». Les isomères optiques qui ne sont ni superposables, ni images l'un de l'autre dans un miroir sont désignés par « diastéréoisomères ».

[0029] Un mélange contenant des quantités égales de deux formes énantiomères individuelles de chiralité opposée est désigné par « mélange racémique ».

[0030] Par « groupe chiral », on entend, au sens de la présente invention, un groupe qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. Un tel groupe chiral pourra comprendre en particulier un atome de carbone chiral, c'est-à-dire un atome de carbone substitué par quatre substituants (incluant l'hydrogène) différents.

[0031] Selon un mode de réalisation préféré, ----- représente une liaison double. En conséquence, X₁ représente N et X₂ représente un groupe CR_{2c} dans ce mode de réalisation préféré. R_{2c} représentera avantageusement un atome d'hydrogène. Un composé selon la présente invention sera ainsi avantageusement un composé de formule (Ia) suivante :



ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique, dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus ou ci-dessous.

[0032] Dans la définition de R_1 et R_2 , le terme « chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone » représentera plus particulièrement :

- une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone, et plus particulièrement un groupe (C_1-C_6) alkyle tel que défini ci-dessus, ou
- une chaîne hydrocarbonée insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone et comportant au moins une triple liaison, et avantageusement comportant une et une seule triple liaison comme insaturation, et plus particulièrement un groupe (C_2-C_6) alkynyle tel que défini ci-dessus.

[0033] Avantageusement, R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène tel que le chlore, le fluor et le brome,
- une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH, ou
- un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

[0034] En particulier, R_1 et R_2 pourront représenter chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène tel que le chlore, le fluor et le brome,
- un (C_1-C_6) alkyle,
- un (C_2-C_6) alkynyle, comportant avantageusement une et une seule triple liaison,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH, ou
- un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

[0035] De préférence, R_1 et R_2 représenteront chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un (C_1-C_6) alkyle,
- un (C_2-C_6) alkynyle, comportant avantageusement une et une seule triple liaison,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH, ou
- un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, $(C_1-C_6)alkyle$, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

[0036] Avantageusement, R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C_1-C_6) alkyle ; ou un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

[0037] En particulier, R_1 et R_2 pourront représenter chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C_1-C_6) alkyle ; ou un groupe phényle, naphtyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolyle, notamment phényle, naphtyle, pyridyle ou quinolyle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

[0038] Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, R_1 représentera un atome d'hydrogène ou un groupe

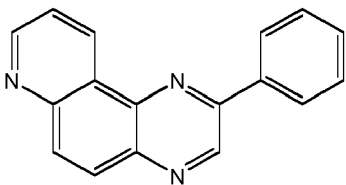
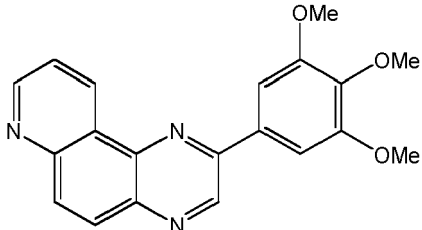
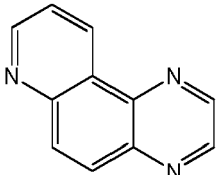
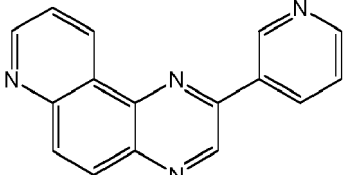
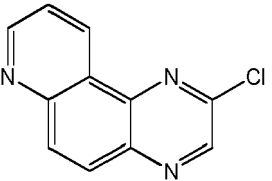
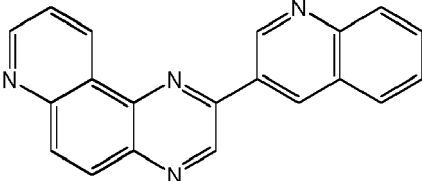
(C₁-C₆)alkyle tel que méthyle, notamment un atome d'hydrogène.

[0039] Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, R₂ représentera un groupe aryle ou hétéroaryle, de préférence aryle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH. R₂ pourra représenter en particulier un groupe phényle, naphthyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolyle, notamment phényle, naphthyle, pyridyle ou quinolyle, de préférence phényle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

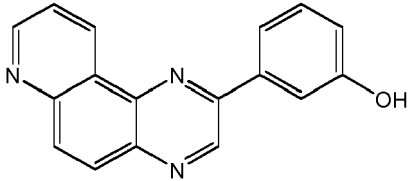
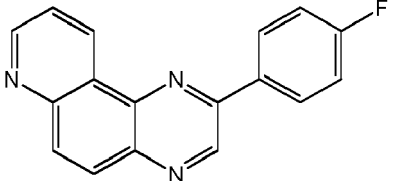
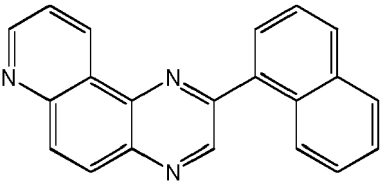
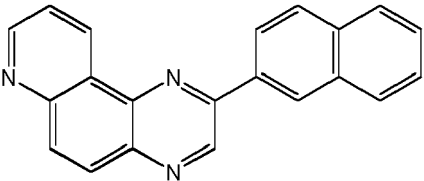
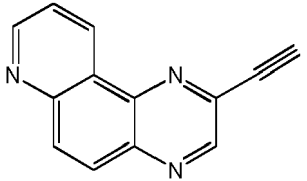
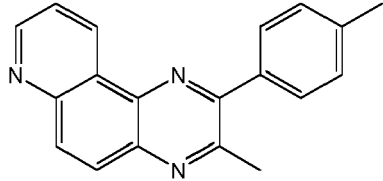
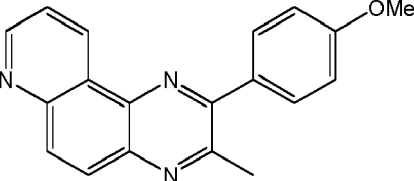
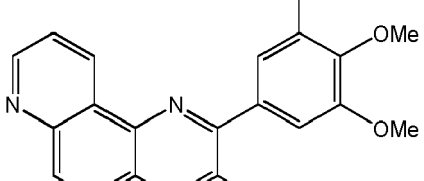
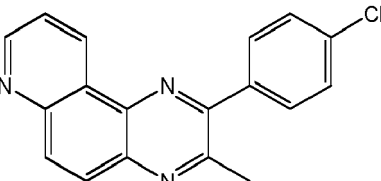
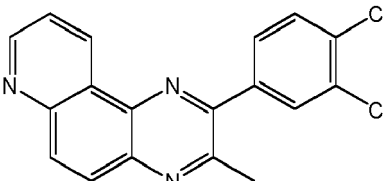
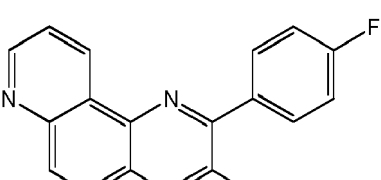
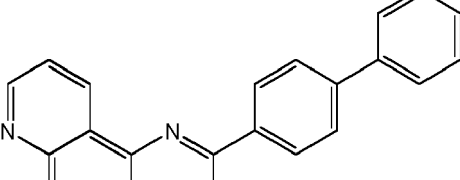
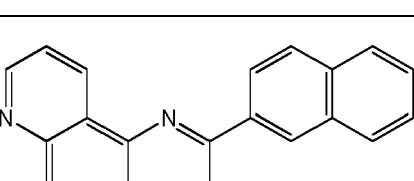
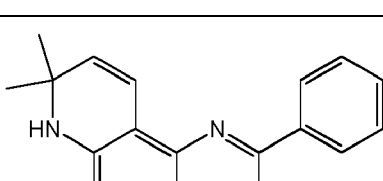
[0040] Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, R₁ représentera un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle tel que méthyle, notamment un atome d'hydrogène, et R₂ représentera un groupe aryle ou hétéroaryle, de préférence aryle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH. R₂ pourra représenter en particulier un groupe phényle, naphthyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolyle, notamment phényle, naphthyle, pyridyle ou quinolyle, de préférence phényle, éventuellement substitué, notamment par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, OH, NH₂, et -NH-((C₁-C₆)alkyle) ; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C₁-C₆)alcoxy et OH.

[0041] Dans les définitions de R₁ et R₂ ci-dessus, le groupe (C₁-C₆)alkyle pourra être plus particulièrement un groupe méthyle, *n*-butyle, *s*-butyle, *t*-butyle ou *n*-hexyle, tel que méthyle ; le groupe (C₂-C₆)alkynyle pourra être plus particulièrement un groupe éthynyle ; le groupe aryle éventuellement substitué pourra être plus particulièrement un groupe phényle ou naphthyle, de préférence phényle, éventuellement substitué, tel qu'un groupe phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, *m*-hydroxyphényle, *m*-méthoxyphényle, *p*-méthoxyphényle, *p*-chlorophényle, *p*-fluorophényle, *p*-méthylphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 3,4-dichlorophényle, ou biphenyle ; le groupe hétéroaryle éventuellement substitué pourra être plus particulièrement un groupe pyridyle, quinoxalyle ou quinolyle, notamment pyridyle ou quinolyle, éventuellement substitué et notamment non substitué, tel qu'un groupe 3-pyridyle ou 3-quinolyle.

[0042] Les composés de formule (I) pourront notamment être choisis parmi les composés suivants :

lac		laf	
laa		lag	
lad		lam	

(suite)

5	lae		lah	
10	lai		laj	
15	lak		lbn	
20	lbi		lbf	
25	lbo		lbp	
30	lbh		lbq	
35	lbj		Xbc	

et leurs sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

[0043] La présente invention a également pour objet un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que médicament, notamment en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus

particulièrement pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie neurodégénérative.

[0044] La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la fabrication d'un médicament, notamment d'un médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie neurodégénérative.

[0045] La présente invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention d'une maladie neurodégénérative comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus à un patient en ayant besoin.

[0046] La maladie neurodégénérative pourra être plus particulièrement la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA) encore appelée maladie de Charcot, et en particulier la maladie de Parkinson.

[0047] La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et un véhicule pharmaceutiquement acceptable, à l'exclusion d'une solution de pyrido[3,2-f]quinoxaline dans l'eau.

[0048] Par « composition pharmaceutique », on entend, au sens de la présente invention, une composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies, telles les maladies neurodégénératives dans le cas d'espèce, destinée à être administrée à un animal, notamment un mammifère tel que l'homme.

[0049] Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être formulées pour une administration parentérale (par exemple sous-cutanée, intra-péritonéale, intramusculaire, intraveineuse, intracrânienne, intrathécale, etc.), orale, sublinguale, transdermique, locale ou rectale, destinée aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause.

[0050] Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains.

[0051] Les formes unitaires d'administration par voie orale appropriées comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, et les formes d'administration parentérale, notamment intra-péritonéale.

[0052] Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

[0053] On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

[0054] Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

[0055] Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs de goût ou des édulcorants.

[0056] Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmaceutiquement compatibles.

[0057] Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

[0058] Les composés de l'invention peuvent être utilisés à des doses comprises entre 0,01 mg et 1000 mg par jour, donnés en une seule dose une fois par jour ou administrés en plusieurs doses tout au long de la journée, par exemple deux fois par jour en doses égales. La dose administrée par jour est avantageusement comprise entre 5 mg et 500 mg, encore plus avantageusement entre 10 mg et 200 mg. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses sortant de ces gammes ce dont l'homme du métier pourra se rendre compte lui-même.

[0059] Selon un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus pourra comprendre en outre un autre principe actif, utile notamment dans le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives, et avantageusement choisi parmi des inhibiteurs d'acétylcholinestérase tels que le donépézil, la galanthamine, la rivastigmine, la mémantine et la tacrine ; des inhibiteurs de monoamines oxydase tels que la sélégiline ou rasagiline ; des inhibiteurs de catécholamines O-méthyltransférase tels que l'entacapone ; des inhibiteurs glutamatergiques tels que l'amantadine et le baclofène ; des agonistes cholinergiques tels que la sabcoméline ; des agonistes dopaminergiques tels que le pergolide, le cabergoline, le ropirinoles et le pramipexole ; des analogues ou précurseurs de neuromédiateurs tels que la L-3,4-dihydroxyphénylalanine ; et des anticholinergiques tels que le trihexyphénidyl et la tropatépine.

[0060] La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique selon l'invention pour son

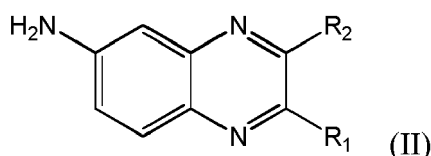
utilisation en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie neurodégénérative, notamment telle que définie précédemment.

[0061] La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'invention pour la fabrication d'un médicament neurotrophique ou neuroprotecteur, et plus particulièrement pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie neurodégénérative, notamment telle que définie précédemment.

[0062] La présente invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention d'une maladie neurodégénérative, notamment telle que définie précédemment, comprenant l'administration d'une quantité efficace d'une composition pharmaceutique selon l'invention à un patient en ayant besoin.

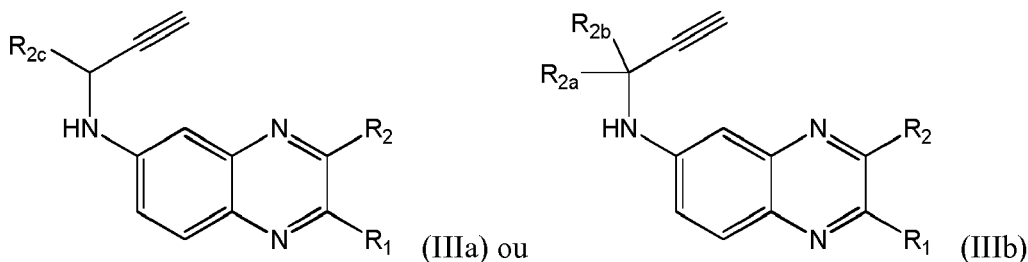
[0063] La présente invention a également pour objet un premier procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus comprenant les étapes successives suivantes :

(a1) couplage entre une amino-quinoxaline de formule (II) suivante :



pour laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

avec un halogénure propargylique de formule $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{2c}\text{Hal}$ ou $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}\text{Hal}$ dans laquelle R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, notamment Br ou Cl, pour donner un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) suivante :



pour laquelle R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis précédemment,

(b1) cycloisomérisation du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) obtenu à l'étape précédente et aromatisation lorsque ----- représente une liaison double pour donner un composé de formule (I), et

(c1) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

Etape (a1) :

[0064] Les produits de départ utilisés pour cette étape (aminoquinoxaline de formule (II)) sont disponibles dans le commerce ou peuvent être facilement préparés par des méthodes bien connues de l'homme du métier. Leur synthèse est notamment décrite dans les précédentes demandes internationales WO 2010/007179 et WO 2012/131080. Des procédés de synthèse sont également illustrés dans la partie expérimentale ci-après.

[0065] Cette réaction de couplage sera avantageusement réalisée en présence d'une base telle que K_2CO_3 ou K_3PO_4 , et notamment un iodure tel que KI, NaI ou $n\text{Bu}_4\text{NI}$.

[0066] Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant tel que le diméthylfomamide (DMF), le dioxane, la NMP (N-méthyl pyrrolidinone), le DMSO (diméthylsulfoxyde), la DMPU (1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone), l'HMPA (hexaméthylphosphoramide), le DMA (diméthylacétamide) ou un mélange de ceux-ci, et en particulier le DMF, notamment à une température comprise entre 50 et 140°C, notamment d'environ 80°C.

Etape(b1) :

[0067] La réaction de cycloisomérisation sera avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur tel qu'un dérivé de cuivre (I) (par ex. CuCl , Cu_2O , CuOTf , CuPF_6 ou CuBF_4) ou encore un sel d'argent (par ex. AgNO_3 , Ag_2CO_3 , AgF ,

AgPF₆, AgOTf, AgBF₄ ou CF₃C(O)OAg). Le catalyseur sera plus particulièrement CuCl.

[0068] Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO), le chloroforme, le toluène, le DMF, le dioxane, la NMP, la DMPU, l'HMPA, le DMA ou un mélange de ceux-ci, et en particulier le DMSO ou le toluène, notamment à une température comprise entre 70 et 160°C, notamment d'environ 120°C.

[0069] Cette réaction de cycloisomérisation s'accompagne spontanément d'une aromatisation du système tricyclique lorsque l'étape (bl) est effectuée à partir d'un composé de formule (IIIa) pour donner un dérivé de type 1,4,8-triazaphé-nanthrène.

Etape(c1) :

[0070] L'étape de salification pourra être réalisée dans des conditions bien connues de l'homme du métier, en présence d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable, notamment tel(le) que défini(e) précédemment.

[0071] Lorsque le composé se trouve sous une forme solvatée, cette solvatation a généralement lieu dans la dernière étape du procédé, le solvant de la forme solvatée étant dans ce cas le solvant du milieu réactionnel.

[0072] La présente invention a également pour objet un second procédé de préparation d'un composé de formule (I) ci-dessus pour lequel au moins l'un de R₁ et R₂ représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué comprenant les étapes successives suivantes :

(a2) couplage d'un composé de formule (I) selon l'invention pour lequel au moins l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'halogène, tel que Cl, Br ou I, notamment Cl, avec un dérivé d'acide boronique de formule R₃-B(R₄)₂ ou R₃-BF₃-K⁺ pour lequel R₃ représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué, et R₄ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, OH ou (C₁-C₆)alcoxy,

ou avec un dérivé zincique de formule R₃-Zn-Hal pour lequel R₃ est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, notamment Cl, ou avec un dérivé stannique de formule R₃-SnA₁A₂A₃ pour lequel R₃ est tel que défini ci-dessus et A₁, A₂ et A₃, identiques ou différents, représentent chacun un groupe (C₁-C₆)alkyle,

ou avec un dérivé magnésien de formule R₃-Mg-Hal pour lequel R₃ est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, notamment Br,

ou avec un dérivé silicié de formule R₃-SiMe₂OH, R₃-SiF₃ ou R₃-Si(OA₁)(OA₂)(OA₃) pour lequel R₃, A₁, A₂ et A₃ sont tels que définis ci-dessus, ou avec un alcyne de formule R'-C≡CH pour lequel R' représente un groupe protecteur ou une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 8 atomes de carbone,

(b2) lorsque l'étape (a2) a été réalisée avec un alcyne de formule R'-C≡CH pour lequel R' représente un groupe protecteur, déprotection du groupe protecteur de la fonction alcyne, et

(c2) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

Etape (a2) :

Couplage avec un acide boronique de formule R₃-B(R₄)₂ ou R₃-BF₃-K⁺ :

[0073] Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Suzuki bien connues de l'homme du métier.

[0074] Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf) ou PdCl₂(PPh₃)₂, notamment PdCl₂(PPh₃)₂.

[0075] Elle pourra être réalisée en présence d'une base telle que K₂CO₃, K₃PO₄, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, CsOH ou NaOH, notamment K₂CO₃.

[0076] Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant choisi parmi le dioxane, l'eau et leurs mélanges, plus particulièrement dans un mélange eau/dioxane, notamment au reflux.

[0077] Le dérivé d'acide boronique utilisé pourra être plus particulièrement un acide boronique de formule R₃-B(OH)₂.

Couplage avec un dérivé zincique de formule R₃-Zn-Hal :

[0078] Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Negishi bien connues de l'homme du métier.

[0079] Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que Pd(PPh₃)₄. Un catalyseur au nickel peut aussi être envisagé.

[0080] Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant tel que le tétrahydrofurane (THF).

Couplage avec un dérivé stannane de formule $R_3-SnA_1A_2A_3$:

[0081] Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Stille bien connues de l'homme du métier.

[0082] Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$. L'ajout de sels de cuivre tel que $CuTC$, $CuDPP$, ou $CuCl$ pourra être utilisé pour faciliter la réaction.

[0083] A_1 , A_2 et A_3 seront avantageusement identiques, et représenteront notamment Me ou Bu, notamment Bu.

Couplage avec un dérivé magnésien de formule $R_3-Mg-Hal$:

[0084] Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Kumada bien connues de l'homme du métier.

[0085] Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(dppf)$ ou d'un catalyseur au nickel tel que $Ni(acac)_2$, $NiCl_2(dppp)$, $NiCl_2(dppe)$ ou $NiCl_2(dppb)$.

Couplage avec un dérivé silicié de formule R_3-SiMe_2OH , R_3-SiF_3 ou $R_3-Si(OA_1)(OA_2)(OA_3)$:

[0086] Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Hiyama bien connues de l'homme du métier.

[0087] Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $PdCl_2$, Pd_2dba_3 , $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(dppf)$ ou d'un catalyseur au nickel tel que $Ni(acac)_2$, $NiCl_2(dppp)$, $NiCl_2(dppe)$, $NiCl_2(dppb)$, $NiBr_2.diglyme$ ou $NiCl_2.glyme$.

[0088] Cette réaction de couplage sera également avantageusement réalisée en présence d'une source de fluorure tel que TBAF (fluorure de tétra-*n*-butylammonium), TASF (difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium) ou CsF , ou bien d'hydroxyde tel que $NaOH$ ou KOH .

[0089] A_1 , A_2 et A_3 seront avantageusement identiques, et représenteront notamment Me ou Et.

Couplage avec un alcyne de formule $R'-C\equiv CH$:

[0090] Ce couplage pourra être réalisé dans les conditions de la réaction de Sonogashira bien connues de l'homme du métier.

[0091] Cette réaction de couplage sera ainsi avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(PPh_3)_2$, notamment $PdCl_2(PPh_3)_2$, et d'un sel de cuivre (I) tel que CuI ou $CuBr$, notamment CuI .

[0092] Elle pourra être réalisée en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire ou secondaire, par exemple $NHEt_2$, NEt_3 ou $NEt(iPr)_2$, notamment NEt_3 .

[0093] Cette réaction peut être avantageusement réalisée dans un solvant choisi parmi le THF (tétrahydrofurane), l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle et leurs mélanges, plus particulièrement dans du THF, notamment au reflux.

[0094] Le couplage de l'étape (a2) sera avantageusement réalisée par une réaction de Suzuki ou de Sonogashira.

Etape(b2) :

[0095] Le groupe protecteur de la fonction alcyne pourra être un groupement silylé tel que $SiA_4A_5A_6$ où A_4 , A_5 et A_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un groupe $(C_1-C_6)alkyle$. Il pourra s'agir plus particulièrement d'un groupe triméthylsilyle (TMS).

[0096] Il peut être déprotégé dans des conditions bien connues de l'homme du métier, et notamment en présence d'une base telle K_2CO_3 dans le méthanol comme solvant ou bien en présence d'une source de fluorure tel que TBAF dans le THF comme solvant. Une telle déprotection pourra être réalisée à température ambiante ou en chauffant à une température pouvant aller jusqu'au reflux du solvant.

[0097] Un composé de formule (I) avec au moins l'un de R_1 et R_2 représentant un groupe $-C\equiv CH$ est ainsi obtenu.

Etape(c2) : voir étape (c1) précédente.

[0098] Le composé obtenu par l'un des deux procédés ci-dessus pourra être séparé du milieu réactionnel par des méthodes bien connues de l'homme du métier, comme par exemple par extraction, évaporation du solvant ou encore par précipitation et filtration.

[0099] Il pourra également être purifié si nécessaire par des techniques bien connues de l'homme du métier, comme par recristallisation si le composé est cristallin, par distillation, par chromatographie sur colonne sur gel de silice ou alumine ou encore par chromatographie liquide haute performance (HPLC).

[0100] La présente invention sera mieux comprise à la lumière des exemples non limitatifs qui suivent.

EXEMPLES

[0101] Les abréviations suivantes ont été utilisées dans cette partie.

5	AMP	: Adénosine 3',5'-monophosphate
	dbc-AMP	: Dibutyryl adénosine 3',5'-monophosphate cyclique
	BHE	: Barrière hémato-encéphalique
10	DCM	: Dichlorométhane
	DMSO	: Diméthylsulfoxyde
15	équiv.	: Equivalent
	ESI	: Ionisation par électrospray
	HPLC	: Chromatographie Liquide Haute Performance
20	HPLC-	: Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à deux
	MS/MS	spectrométries de masse
25	IR	: Infrarouge
	MRM	: Multiple Reaction Monitoring
	MS	: Spectre de masse
30	RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
	THF	: Tétrahydrofurane
35	UHPLC	: Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance
	UV	: Ultraviolet

[0102] Les composés selon l'invention ont été nommés sous la forme Ixy (lorsque----- représente une liaison simple et $R_{2c} = H$) ou Xxy (lorsque ----- représente une liaison double et $R_{2a} = R_{2b} = Me$) où :

- le premier suffixe x correspond à R_2 ,
- le second suffixe y correspond à R_1 ,

45 avec pour les suffixes : **a** = H, **b** = Me, **c** = Ph, **d** = Cl, **e** = *m*-hydroxyphényle, **f** = 3,4,5-triméthoxyphényle, **g** = 3-pyridyle, **h** = *p*-fluorophényle, **i** = 1-naphthyle, **j** = 2-naphthyle, **k** = 1-ethynyle, **l** = *p*-méthoxyphényle, **m** = 3-quinolyne, **n** = *p*-méthylphényle, **o** = *p*-chlorophényle, **p** = 3,4-dichlorophényle, **q** = biphenyle.

[0103] La même nomenclature a été utilisée pour les intermédiaires de synthèse de formule (II) ou (IIIa) (avec $R_{2c} = H$) sous la forme IIxy et IIIxy respectivement.

50 **[0104]** La synthèse des aminoquinoxalines de formule (II) utilisées dans les exemples est soit décrite ci-dessous, soit décrite dans WO 2010/007179 ou WO 2012/131080.

I. Synthèse des composés selon l'invention

55 **Exemple 1** : synthèse du composé Ibl

[0105] Etape 1 : A une solution de composé IIbl (343 mg, 1,29 mmol, 1 equiv.) dans le diméthylformamide anhydre

sont ajoutés 178 mg de K_2CO_3 (1,29 mmol, 1 equiv.), 214 mg de KI (1,29 mmol, 1 equiv.) et 0,288 ml de bromure de propargyle (1,7 mmol, 2 equiv., 80% dans le toluène). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 80°C pendant 24 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de K_2CO_3 , puis extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle en proportions 7:3 puis 6:4 a permis d'obtenir le composé **IIbI** (71%, 280,0 mg) ainsi que le composé disubstitué (14%, 64,1 mg). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm** : 2.24 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.44 (brs, 1H, NH), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm** : 23.9, 33.4, 55.3, 71.8, 80.0, 105.3, 113.8 (2C), 121.4, 128.9, 130.4 (2C), 131.9, 136.1, 142.9, 147.2, 148.1, 154.4, 160.0. **MS (ESI) m/z** : 304.3 ($[M+H]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{19}H_{18}N_3O$: 304.1450 ; m/z mesuré : 304.1458. **Pureté (HPLC/UV λ à 260 nm)** : 100 %. **Etape 2** : A une solution du composé **IIbI** (50 mg, 0.166 mmol, 1 equiv.) dans le DMSO (mL) est additionné du CuCl (26 mg, 0.183 mmol, 1.1 equiv.). Après 8 h à 120°C, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis est additionné NH_3 à 28% (5mL), de CH_2Cl_2 (10 mL) et H_2O (10 mL). La phase aqueuse est extraite 3 fois au CH_2Cl_2 , puis phases organiques rassemblés sont lavés 2 fois avec une solution aqueuse de NaCl séchés sur $MgSO_4$, puis concentrés. Après purification sur silice (85:15 / DCM:AcOEt), le produit **IbI** est obtenu (30,2 mg, 62%). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm** : 2.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.03 (brs, 1H), 9.45 (dd, J = 8.0 et 0.8 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm** : 24.4, 55.4, 113.9 (2C), 122.0 (br), 126.4 (br), 129.8, 130.8 (2C), 131.2, 132.1, 132.5, 138.2, 139.7, 148.9 (br), 151.2 (br), 152.4, 152.8, 160.4. **MS (ESI) m/z** : 302.2 ($[M+H]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{19}H_{16}N_3O$: 302.1293 ; m/z mesuré : 302.1296. **Pureté (HPLC/UV λ à 260 nm)** : 100 %.

[0106] Les composés suivant ont également été synthétisés selon cette procédure :

Iaa : **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ** 9.47 (ddd, J = 8.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.3, 0.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H).

Ibn : **Rendement**: 61% (30.5 mg). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ** 9.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ** 153.31, 152.55, 151.32, 148.88, 139.88, 139.13, 138.21, 136.06, 132.55, 132.24, 129.84, 129.28 (2C), 129.14 (2C), 126.41, 121.98, 24.23, 21.35. **MS (ESI) m/z**: 286.2 ($[M+H]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{19}H_{16}N_3$: 286.1344; m/z mesuré : 286.1344. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

Ibf : **Rendement**: 51% (25.2 mg). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ** 9.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.89 (s, 9H), 2.82 (s, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ** 153.23, 153.11, 152.47, 151.42 (br), 148.90 (br), 140.06, 138.87, 138.02, 134.27, 132.54 (2C), 129.80, 126.29 (br), 122.06, 106.67 (2C), 60.96, 56.31 (2C), 24.27. **MS (ESI) m/z**: 362.2 ($[M+H]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{21}H_{20}N_3O_3$: 362.1505; m/z mesuré : 362.1503. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

Ibo : **Rendement**: 64% (30.4 mg). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ** 9.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** 152.29, 152.05, 151.78 - 149.58 (br), 149.59 - 148.60 (br), 140.28, 138.33, 137.35, 135.39, 132.85, 132.48, 130.76 (2C), 128.75 (2C), 123.16 - 121.57 (br), 24.15. **MS (ESI) m/z**: 306.1, ($[M+H]^+$, 100), 308.1 ($[M+H]^+$, 40). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{18}H_{13}ClN_3$: 306.0798; m/z mesuré : 306.0800. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

Ibp : **Rendement**: 50% (196.0 mg). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** 9.46 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 2.88 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ** 152.09, 151.69, 150.71, 149.01, 140.53, 138.80, 133.60, 133.16, 132.94, 132.53, 131.44, 130.45, 129.78, 128.56, 126.29, 122.30, 24.09. **MS (ESI) m/z** : 242.1 ($[M+H]^+$, 100) et 344.1 ($[M+H]^+$, 50). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{18}H_{12}Cl_2N_3$: 340.0408; m/z mesuré : 340.0405. **Purity (HPLC/UV λ at 264 nm)**: 94%.

Ibh : **Rendement**: 52% (19.0 mg). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ** 9.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.6

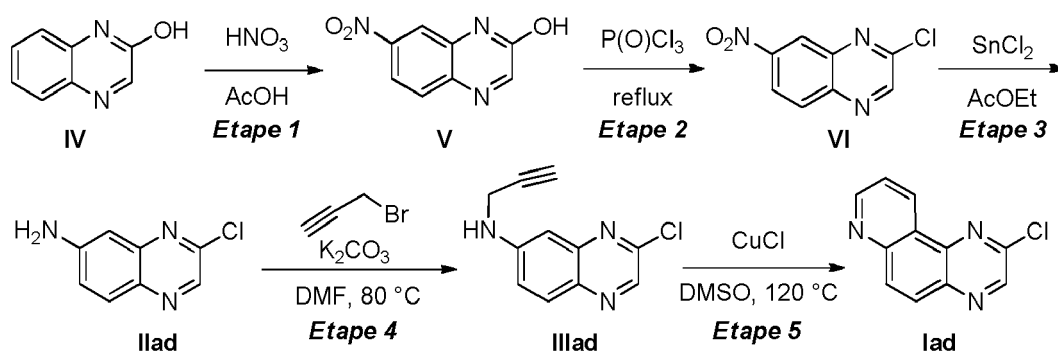
Hz, 2H), 2.87 (s, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 163.28 (d, $J = 249.5$ Hz), 152.32, 152.18, 151.49, 148.91, 140.10, 138.20, 134.93 (d, $J = 3.3$ Hz, 2C), 132.60, 132.50, 131.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2C), 129.80, 126.31, 122.11, 115.55 (d, $J = 21.7$ Hz), 24.21. **MS (ESI) m/z**: 290.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{F}$: 290.1094; m/z mesuré: 290.1094. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

lbq : Rendement: 63% (34.5 mg). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 9.52 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 4.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 152.93, 152.57, 151.46, 148.97, 142.01, 140.40, 140.11, 138.33, 137.79, 132.60, 132.53, 129.88 (3C), 128.92 (2C), 127.75, 127.20 (4C), 126.45, 122.09, 77.00, 24.30. **MS (ESI) m/z**: 348.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3$: 340.0408; m/z mesuré: 340.0405. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

lbj : Rendement: 61% (30.1 mg). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 9.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 9.42 - 8.68 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 6.4$ and 5.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 6.4$ and 5.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 2.95 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 153.35, 152.81, 140.17, 136.34, 133.40, 133.04, 129.82, 129.08, 128.50, 128.24, 127.81, 127.02, 126.72, 126.66, 24.32. **MS (ESI) m/z**: 322.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)**: m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3$: 348.1501; m/z mesuré: 348.1499. **Pureté (HPLC/UV λ at 260 nm)**: 100%.

Exemple 2 : Synthèse du composé lad

[0107]



Etape 1 : A une solution de 2-quinoxalinol (20,0 g, 0,137 mol, 1 equiv.) commerciale dans l'acide acétique (200 mL) placé à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution d'acide nitrique à 70 % (17,4 mL, 0,274 mol, 2 equiv.) diluée dans 20 mL d'acide acétique. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 3 h à température ambiante, la couleur du milieu réactionnel passe de marron à jaune-orangé. précipité est récupéré par filtration et lavé à l'eau. Le solide de couleur jaune-orangé est séché sous vide pendant 48 h pour donner 17,57 g de composé **V** (67%). **RMN ^1H MHz, Acetone- d_6** δ ppm 9.14 (s, 2H), 8.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

Etape 2 : A une solution du composé **V** (17,570 g, 91,50 mmol, 1 equiv.) dans 80 mL de POCl_3 sont ajoutées 30 gouttes de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est ensuite placé pendant 3 h à reflux. La couleur du milieu réactionnel devient noire. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé lentement dans un b cher de 500 mL rempli de glace pil e. Le précipité est récupéré par filtration et lavé à l'eau. Le solide obtenu est séché sous vide pendant 48 h pour donner le composé **VI** sous forme d'un solide gris (17,02 g, 88%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 8.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 123.7, 124.8, 131.1, 141.1, 143.2, 148.0, 148.7, 149.8.

Etape 3 : A une suspension de composé nitré **VI** (14,36 g, 68,5 mmol, 1 equiv.) dans l'AcOEt (300 mL) est ajouté $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (45,5g, 239,9 mmol, 3,5 equiv.), puis le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 2h. Après refroidissement, NaOH 50% (6 equiv., 480 mmol) est additionné lentement à 0°C et le milieu réactionnel est filtré sur un pad de gel de silice, puis on élue avec de l' c tone à chaud. Après concentration, le résidu est purifié par recristallisation avec CHCl_3 / Ether de pétrole pour fournir le composé **IIad** sous forme d'un solide jaune (9,65g, 78%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 4.30 (brs, 2H), 7.03 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 107.2, 121.7, 130.3, 135.98, 140.3, 144.2, 147.7,

149.1. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+$ $C_8H_7N_3Cl$: 180.0329 ; m/z mesuré : 180.0326.

Etape 4 : Le composé **IIlad** a été préparé à partir du composé **IIad** selon la procédure décrite à l'exemple 1.

Etape 5 : Le composé **Iad** a été préparé à partir du composé **IIlad** selon la procédure décrite à l'exemple 1. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.40 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.12 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 152.52, 149.36, 147.42, 144.95, 140.28, 140.13, 133.10, 132.92, 129.73, 125.43, 122.53. **IR** : 3049, 1493, 1207, 1146, 900, 841.

Exemple 3 : Synthèse du composé **Iaj**

[0108] Une suspension du composé chloré **Iad** (100 mg, 0,464 mmol, lequiv.), de K_2CO_3 (16,8 mg, 1,186 mmol, 2,6 equiv.), d'acide 2-naphtyl-boronique (102 mg, 0,593 mmol, 1,3 equiv.) et de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,0139 mmol, 0,03 equiv.) dans un mélange dioxane / H_2O (4 mL/1 mL) est chauffé à reflux pendant 1h. Après refroidissement le milieu réactionnel est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle, lavé une fois avec une solution de 10% de K_2CO_3 . Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et concentration, le résidu est purifié sur colonne de silice (eluant CH_2Cl_2 : AcOEt, 77 : 33) pour donner le composé **Iaj** sous forme d'un solide jaune pale (121 mg, 85%). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ ppm: 7.58 (dd, $J = 3.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 3.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.2, 4.3$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.05 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.76 (brs, 1H), 9.13 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.70 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)** δ ppm: 122.2, 124.4, 126.6, 126.8, 127.4, 127.8, 128.9, 129.1, 130.3, 132.9, 133.4, 133.9, 134.2, 140.0, 140.7, 143.1, 149.5, 150.7, 151.97, 152.0. **IR** : 1728, 1701, 1539, 1499, 1380 1287, 1237, 1210, 1090, 1016, 845, 825, 791, 751, 732. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{21}H_{14}N_3$: 308.1188 ; m/z mesuré : 308.1188.

[0109] Les composés suivant ont également été synthétisés selon cette procédure :

Iac : **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ et 1.5 Hz, 2H), 8.26 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (brm, 1H), 7.61 (m, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 122.3 (br), 126.8 (br), 127.5 (2C), 129.2 (2C), 130.2, 130.3, 132.4, 132.8, 136.5, 140.1, 140.7, 142.9, 149.7 (br), 150.7, 151.9 (br). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{17}H_{12}N_3$: 258.1031 ; m/z mesuré : 258.1028.

Iae : **RMN 1H (300 MHz, DMSO)** δ 9.80 (brs, 1H, OH), 9.65 (s, 1H), 9.56 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 9.14 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 8.2, 2, 1$ Hz 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO)** δ 158.14, 152.20, 150.10, 148.75, 143.50, 140.15, 138.90, 137.17, 132.07, 131.99, 130.26, 130.03, 125.76, 122.78, 118.26, 117.67, 114.04, 39.52. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{17}H_{12}N_3O$: 274.0980 ; m/z mesuré : 274.0978.

Iaf : **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.59 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.5$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.12 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 9.4, 0.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.06 (s, 6H), 3.97 (s, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 154.11, 152.12, 150.63, 149.67, 142.97, 140.79, 140.66, 139.96, 132.91, 132.47, 132.16, 130.44, 126.63, 122.31, 105.11, 61.22, 56.62. **IR** 3000-2837, 1588, 1494, 1343, 1235, 1127, 853. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{20}H_{18}N_3$: 348.1348; m/z mesuré : 348.1353.

Iah : **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.58 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.10 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 2H), 8.27 (dd, $J = 9.3, 0.6$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 164.35 (d, $J = 251.1$ Hz), 152.00, 149.58 (d, $J = 14.0$ Hz), 142.49, 140.64, 139.84, 132.74, 132.48, 130.19, 129.40 (d, $J = 8.5$ Hz), 126.47, 122.18, 116.30 (d, $J = 21.7$ Hz). **RMN ^{19}F (188 MHz, $CDCl_3$)** δ 110.66 (tt, $J = 8.5, 5.4$ Hz). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{17}H_{11}N_3F$: 276.0937 ; m/z mesuré : 276.0937.

Iam : **RMN 1H (300 MHz, DMSO)** δ 10.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.71 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.74 (ddd, $J = 7.9, 6.9, 0.9$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO)** δ 152.40, 149.21, 148.80, 148.27, 148.09, 143.86, 140.47, 139.10, 135.05, 132.57(2C), 130.97, 130.05, 129.08, 128.88, 128.67, 127.49, 127.33, 125.76, 122.94, 39.52. **IR** : 3048, 1572, 1498, 1300, 1090, 1066, 904, 847, 790, 753. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[M+H]^+ C_{20}H_{13}N_4$: 309.1140 ; m/z mesuré : 309.1140.

Iai : **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.57 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.12 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 9.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.05 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.9$,

2.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 153.32, 152.00, 149.43, 146.47, 140.46, 139.92, 134.98, 134.12, 132.97, 132.79, 131.21, 130.32, 130.27, 128.86, 128.69, 127.17, 126.61, 126.36, 125.41, 125.13, 122.32. IR 3000-2800, 1755, 1586, 1574, 1495, 1377, 1317, 1303, 1088, 1055, 899, 844, 795, 775, 732. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3$: 308.1188; m/z mesuré : 308.1187.

lag : **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 9.61 (ddd, $J = 8.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 9.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.13 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.61 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 9.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 152.21, 151.12, 149.52, 148.76, 148.38, 142.45, 141.28, 140.12, 134.67, 133.17, 132.78, 132.26, 130.18, 126.43, 123.90, 122.40. IR : 3040, 1614, 1589, 1496, 1477, 1391, 1304, 1289, 1095, 1075, 845, 790, 702. **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4$: 259.0984; m/z mesuré : 259.0984.

Exemple 4 : Synthèse du composé **lak**

[0110] A une solution du composé chloré **lad** (100 mg, 0,464 mmol, 1equiv.) dans le THF 5 mL, est additionné du trimethylsilylacétylène (260 μL , 1,85 mmol, 4 equiv.), du CuI (4,3mg, 0,0232 mmol, 0,05 equiv.), du $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6,5 mg, 0,0093mmol, 0,02 equiv) puis de la triéthylamine (3 mL). Le mélange réactionnel est porté à reflux sous atmosphère d'argon pendant 48 h, puis refroidit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur pad de silice, et élué à l'acétate d'éthyle. Après concentration, le résidu est repris dans le méthanol (10 mL), du carbonate de potassium est ajouté (500 mg) et le mélange est porté 10 min à reflux. Après refroidissement le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (20 mL), extrait à l'AcOEt trois fois (30 mL) et lavé avec de la saumure deux fois (30 ml). Après séchage sur MgSO_4 et filtration, le mélange réactionnel est purifié sur gel de silice pour donner un solide brun correspondant au composé **lak** (48 mg, 50%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 3.50 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.11 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 9.50 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 81.0, 81.6, 122.6, 125.9, 130.1, 133.0, 133.9, 137.4, 140.2, 140.8, 147.7, 149.3, 152.3.

Exemple 5 : Synthèse du composé **Xbc**

[0111]

Etape 1 : A une solution de composé **IIbc** (500.0 mg, 2.13 mmol, 1 equiv.) dans un mélange THF/eau (10.5 / 1 mL) en présence de 10 mg de CuCl_2 (quantité catalytique) et 10 mg de cuivre (quantité catalytique) sous atmosphère inerte d'azote sont ajoutés 0,41 mL de triéthylamine (2,98 mmol, 1,4 equiv.) et 0,34 mL de 3-chloro-3-méthyl-1-butyne (2,98 mmol, 1,4 equiv.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h, hydrolysé par 15 mL d'une solution saturée de K_2CO_3 , puis extrait 3 fois au DCM. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange DCM : acétate d'éthyle en proportions 85 : 15 a permis d'obtenir le composé *N*-alkylé correspondant (**9bc**). **Rendement** : 65 % (414.0 mg). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 1.68 (s, 6H), 2.40 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 4.32 (brs, 1H, NH), 7.16 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 23.6, 30.0 (2C), 47.8, 71.2, 86.4, 108.0, 123.2, 128.4 (2C), 128.5, 128.6, 128.8 (2C), 136.1, 139.6, 142.6, 145.8, 147.8, 154.6. **MS (ESI) m/z** : 302,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **Masse haute résolution (ESI)** : m/z calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3$: 302.1657 ; m/z mesuré : 302.1656. **Pureté (HPLC/UV λ à 254 nm)** : 95 %.

Etape 2 : Une solution de composé **9bc** (300,0 mg, 1,00 mmol, 1 equiv.) en présence de mg de CuCl dans le toluène (5 mL) est mise au reflux sous atmosphère inerte d'azote pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par 10 mL d'une solution saturée de K_2CO_3 puis extrait au DCM. Les phases organiques rassemblées, sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , puis évaporées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice dans un mélange DCM : AcOEt en proportions 10 : 0 jusque 8 : 2 a permis d'obtenir le composé **Xbc**. **Rendement** 64 % (191.0 mg). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 1.38 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 4.07 (brs, NH, 1H), 5.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ ppm : 23.8, 31.4 (2C), 52.6, 111.7, 118.8, 119.9, 128.0, 128.2 (2C), 128.6, 128.7, 129.2 (2C), 135.7, 138.3, 139.9, 143.0, 147.0, 153.7. **MS (ESI) m/z** : 302.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

II. Evaluation biologique

[0112] Les composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés neuroprotectrices et neurodifférentiatrices

(ou neurogéniques).

II.1 Effet des composés sur la neuroprotection et la différenciation des neurones dopaminergiques issus de cultures primaires de mésencéphale ventral embryonnaire.

[0113] Les composés selon l'invention ont été testés dans un modèle de dégénérescence des neurones dopaminergiques issus de cultures primaires de mésencéphale ventral embryonnaire selon le protocole décrit dans l'article de S. Guerreiro *et al.* (2008). Les cultures primaires de mésencéphale ventral embryonnaire ainsi obtenues sont des cultures mixtes contenant environ 50 % de cellules neuronales et 50 % de cellules gliales. Parmi cellules neuronales, les neurones dopaminergiques représentent 3% des neurones totaux, majorité des neurones issus de ces cultures étant GABAergiques. Concernant les cellules gliales, elles sont principalement représentées par des astrocytes (> de 95 % des cellules gliales). Ces cultures sont caractérisées par la mort spontanée, progressive et sélective des neurones dopaminergiques en conséquence d'un mécanisme impliquant des astrocytes immatures et une dyshoméostasie calcique (E. Rousseau *et al.* (2013), D. Toulorge *et al.* (2011)). L'effet neuroprotecteur des composés selon l'invention a été évalué par comptage des neurones dopaminergiques (TH+) marqués par immunohistochimie de la tyrosine hydroxylase (TH) après 10 jours de culture (DIV 10). L'observation à DIV 10 est directement liée au fait que, d'après la littérature, une grande diminution du nombre de neurones TH+ est observé après 10 jours de cultures en l'absence de traitement neuroprotecteur.

[0114] Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Activité neuroprotectrice de composés selon l'invention sur la survie des neurones dopaminergiques issus de mésencéphale ventral embryonnaire.

Composés	% relatif par rapport au contrôle \pm erreur standard		
	Neurones TH ⁺ a 100 nM	Neurones TH ⁺ a 1 μ M	Neurones TH ⁺ a 10 μ M
Contrôle		26,0 \pm 0,5	
db-AMPC ^b		100,0 \pm 1,4	
lac	46,6 \pm 2,8	64,7 \pm 2,9*	91,0 \pm 3,7*
laa	25,7 \pm 1,6	26,2 \pm 1,7	30,6 \pm 2,3
lad	27,4 \pm 1,6	26,5 \pm 1,6	33,8 \pm 1,8
lae	24,7 \pm 1,6	47,7 \pm 2,6*	99,3 \pm 4,4*
laf	27,7 \pm 1,6	46,8 \pm 2,3*	70,8 \pm 3,5*
lag	31,4 \pm 1,7	48,3 \pm 2,4*	96,6 \pm 4,5*
lam	27,6 \pm 2,0	46,7 \pm 2,7*	97,3 \pm 3,6*
lah	24,4 \pm 1,4	32,8 \pm 1,8	42,8 \pm 2,2*
laj	28,9 \pm 1,8	42,8 \pm 2,1*	94,9 \pm 3,5*
lak	38,2 \pm 2,1*	40,7 \pm 2,6*	7,0 \pm 1,3*
lbj	58,1 \pm 2,8	59,2 \pm 2,2	67,3 \pm 2,5*

^aNombre de neurones TH⁺ par puits exprimé en pourcentage par rapport aux cultures traitées avec le db-AMPC à 1 mM. L'écart standard à la moyenne est obtenu sur trois expériences indépendantes pour les composés actifs dont les conditions sont répliquées trois fois.

^bdb-AMPC utilisé à une concentration de 1 mM.

Analyses statistiques : *P<0,05, vs contrôle, analyse de variance à un facteur (one-way ANOVA) suivi d'une analyse *post hoc* de Dunnett.

[0115] Les résultats montrent une activité particulièrement importante des composés **lac**, **lae**, **lag**, **laj** et **lam** avec un pourcentage de survie quasiment égal à 10 μ M à celui induit par la db-AMPC à 1 mM.

II.2 Etude du passage de la barrière hémato-encéphalique du composé **lac**

[0116] Le composé **lac** est une 3-phényl-1,4,8-triazaphénanthrène. *In vitro*, il possède une activité neuroprotectrice à une concentration de 1 μ M pour une activité optimal à 10 μ M.

[0117] Les propriétés physicochimiques du composé **lac** ont été comparées aux propriétés physicochimiques théoriques attendues pour un composé actif au niveau central puis le passage de la barrière hémato-encéphalique a été évalué.

II.2.1 Prédiction de la capacité d'une molécule à traverser passivement la BHE du SNC (QSARs)^a

[0118] Une comparaison des propriétés physico-chimiques de **lac** avec celles des composés actifs sur le SNC est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Comparaison des propriétés physico-chimiques de **lac** avec celles des composés actifs sur le SNC.

Propriétés physicochimiques	Médicaments du SNC ^a	Composé lac
Activité	< nM	1 μ M
Sélectivité	Élevée	Inconnue
Poids moléculaire	< 450 g.mol ⁻¹	257 g.mol ⁻¹
logP	< 5	2,4 ^b
Donneur de liaisons H	< 3	0
Accepteur de liaisons H	< 7	3
Liaisons rotatives	< 8	1
pKa	7,5-10,5 (éviter les acides)	indéterminé
Aire polaire de surface (PSA)	< 60-70 Å ²	39 Å ² ^c
Solubilité aqueuse	> 60 μ g.mL ⁻¹	< 10 μ g.mL ⁻¹
^a Voir Pajouhesh et Lenz (2005). ^b Les prédictions des logP ont été réalisées avec l'application en ligne gratuite ALOGP Computational Chemistry Laboratory, http://www.vcclab.org , 2005. ^c Valeur calculée à l'aide de molinspiration (www.molinspiration.com)		

[0119] Le composé **lac** possède, en termes de propriétés physicochimiques, la plupart des caractéristiques nécessaires à sa diffusion à travers la BHE. Cependant ce type de prédiction est limité à la diffusion passive de la molécule et ne prend pas en compte d'éventuelles interactions avec la barrière, telles que la métabolisation par les cytochromes de la BHE, ainsi que les phénomènes de pompes à efflux ou de transport actif. Une étude *in vivo* de passage de la BHE est donc indispensable pour confirmer cette prédiction.

II.2.2 Étude *in vivo* du passage de la BHE du composé **lac**

[0120] Le but de cette étude est de vérifier par HPLC couplée à une spectrométrie de masse, la présence du composé **lac** dans le parenchyme cérébral après un traitement sub-chronique par voie intraveineuse chez la souris.

Animaux :

[0121] L'étude est réalisée avec des souris CD-1.

[0122] Une solution du composé **lac** est préparée à 0,5 mg/mL dans du sérum physiologique contenant 10% de Cremophor EL®. Une même dose de cette solution est administrée à 6 souris par voie intraveineuse (2 μ L/g).

[0123] Après 5 min, 3 souris sont sacrifiées. Après 30 min, les 3 autres souris sont sacrifiées.

[0124] Le sang est prélevé et le plasma est séparé par centrifugation. Le cerveau est prélevé après perfusion intracardiaque. Les échantillons sont congelés et conservés à -80°C avant traitement.

Traitement des échantillons :

[0125] Plasma : 400 μ L de chaque échantillon de plasma sont mélangés avec 1 mL d'acétonitrile pour précipiter les protéines et extraire le composé **lac**.

[0126] Cerveau : Chaque cerveau est broyé dans 400 μ L de sérum physiologique. 800 μ L d'acétonitrile sont ajoutés pour extraire le composé **lac**.

Extraction :

[0127] Les échantillons traités sont agités à l'aide d'un vortex pendant 3 minutes, puis placés dans un sonicateur pendant 3 minutes également. Les protéines précipitées et les résidus solides sont sédimentées par centrifugation (15 000g, 5 minutes à 4°C). Les surnageants sont transférés dans une microplaque pour être analysés par HPLC-MS/MS.

Analyse par HPLC-MS/MS :

[0128] Les échantillons sont analysés avec la méthode décrite ci-dessous, la détection et la quantification, basées sur l'aire des pics, étant réalisées par HPLC-MS/MS en mode MRM. Les solutions des gammes étalons sont analysées dans la même série d'injections.

[0129] Pour le calcul du log [cerveau]/[plasma] permettant de déterminer le passage de la barrière hématoencéphalique, le volume de plasma moyen d'une souris est évalué à 1,5 mL.

[0130] Au préalable, une analyse FIA est réalisée comme décrit ci-dessous afin de choisir les conditions d'analyses pour la MS/MS. Elle est réalisée en injectant directement dans le spectromètre de masse le produit **lac** pur dilué dans un solvant. Il n'y a donc pas de séparation en HPLC puisqu'il s'agit d'une solution témoin et non d'un extrait de cerveau. Une solution du composé **lac** est injectée en flux continu dans le spectromètre masse, et tensions sont ajustées pour obtenir une intensité optimale pour l'ion moléculaire et un ou deux ions fils obtenus par fragmentation de l'ion moléculaire.

Analyse par injection en flux continu (Flow injection Analysis - FIA) :

[0131] Une solution du composé **lac** est préparée à 1 mg/mL dans l'acétonitrile. Cette solution est diluée au 1/100.

[0132] La mise au point de l'analyse est réalisée avec une UHPLC couplée à un triple quadripôle Shimadzu LC-MS 8030. Le système est utilisé en mode FIA. 1 µL de la solution diluée est injectée.

[0133] Les conditions d'analyse de l'ion moléculaire sont optimisées (source, ionisation). Le rapport m/z de l'ion moléculaire est ajusté. Les tensions sont ajustées (Q1, chambre de collision, Q3). Le ou les meilleurs fragments sont sélectionnés et leurs rapports m/z ajusté.

Méthode HPLC-MS/MS en mode MRM :

[0134] Une solution du composé **lac** à 10 mM dans le DMSO est diluée à une concentration de l'ordre du µM pour mettre au point la méthode d'analyse.

[0135] Les conditions chromatographiques sont optimisées (solvants, pH, mode d'élution, débit, etc.). Les chromatogrammes sont enregistrés en injectant de préférence 1 µL de solution.

Étalonnage pour dosage dans le plasma :

[0136] Une gamme étalon est réalisée à partir de 5 dilutions du composé **lac** dans du plasma de souris. Les échantillons dans le plasma sont traités et extraits comme indiqué précédemment.

Recouvrement (plasma) :

[0137] La concentration considérée est de 1 µM (n = 2).

[0138] Les échantillons sont préparés de manière identique à celle pour l'étalonnage mais dans ce cas, le plasma ne contient pas de composé **lac**. Ce dernier est présent dans l'acétonitrile en quantité suffisante pour arriver à une concentration équivalente à 1 µM dans du plasma. Étalonnage pour dosage dans le cerveau :

Une gamme étalon est réalisée à partir de 5 dilutions du composé **lac** dans des cerveaux de souris broyés dans 400 µL de solution saline. Les échantillons dans des cerveaux sont traités et extraits comme indiqué précédemment.

Recouvrement (cerveau) :

[0139] La quantité considérée est de 1 nmol (n = 2).

[0140] Les échantillons sont préparés de manière identique à celle pour l'étalonnage mais dans ce cas, le cerveau ne contient pas de composé **lac**. Ce dernier est présent dans l'acétonitrile en quantité suffisante pour arriver à une quantité équivalente à 1 nmol par cerveau :

Une fois les étapes d'étalonnage et de recouvrement effectuées, les échantillons prélevés sur les animaux traités, puis traités et extraits comme indiqué précédemment, sont analysés.

Résultat :

[0141] Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Délais pour l'euthanasie après injection IV de 1 mg/kg de lac	Concentration plasmatique (nmol/mL)	Quantité (nmol/cerveau)	Log [cerveau]/[plasma]
5 min	2,47 ± 0,24	5,19 ± 0,25	0,15 ± 0,05
30 min	0,32 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,02 ± 0,10

Conclusion :

[0142] Le composé **lac** est capable de traverser *in vivo* la BHE après administration intraveineuse. Ces résultats confirment les prédictions QSARs.

II.3 Essais in vivo.

[0143] Les effets neuroprotecteurs potentiels de **lac** ont été évalués en mesurant les niveaux de dopamine du striatum et le renouvellement de la dopamine dans le modèle de souris de la maladie de Parkinson traitées à la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), ainsi qu'en évaluant la quantité de neurones dopaminergiques sauvés dans la substantia nigra. Les souris ont été traitées avec **lac** (50 et 100 mg/kg, p.o., dans 1% carboxyméthylcellulose et 0.5% de tween 80) pendant 11 jours consécutifs. MPTP (20 mg/kg; voie intrapéritonéale) ou une solution saline pour les contrôles a été administré aux jours de traitement 4 à 8. Toutes les souris ont été tuées le jour 12 suivant l'administration finale du traitement, puis le tissu du striatum a été disséqué pour analyse. L'effet du traitement à la MPTP sur la déplétion de la dopamine du striatum a été analysé par chromatographie en phase liquide haute pression (HPLC) en combinaison avec une électrochimie pour la mesure des niveaux de dopamine monoamine (DA), d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et d'acide homovanillique (HVA).

[0144] **lac** (50 mg/kg et 100 mg/kg) a augmenté les niveaux de DA du striatum (64% et 78%, respectivement). Les niveaux de HVA du striatum ont également été augmenté (25%) mais seulement à la dose la plus élevée de **lac** (100 mg/kg). Une diminution du rapport (DOPAC + HVA) / DA a été observée aux doses de 50 mg/kg (30%) et 100 mg/kg (28%) de **lac**. Il n'y a pas eu d'effet significatif du traitement par **lac** sur les niveaux de DOPAC. A la dose de 2x25 mg/kg/j (*per os*), il a été observé la survie presque totale des neurones TH⁺. En effet, dans le groupe des souris traitées par MPTP/**lac**, la survie a été mesurée à 93 ± 4% par rapport aux contrôles. A une dose plus élevée (2x50 mg/kg/j), **lac** est un peu moins actif puisque la survie des neurones dopaminergiques est de 81 ± 4% par rapport aux contrôles.

[0145] Ces données suggèrent que le traitement à **lac** permet de neutraliser une partie de la perte de dopamine et d'atténuer l'augmentation du renouvellement de la dopamine, et de sauvegarder les neurones dopaminergiques de la substance noire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**[0146]**

S. Guerreiro, et al. (2008) : « Paraxanthine, the primary metabolite of caffeine, provides protection against dopaminergic cell death via stimulation of ryanodine receptor channels » Mol. Pharmacol. 2008, 74 (4), 980e989.

Mourlevat et al. (2003) : « Prévention of Dopaminergic Neuronal Death by Cyclic AMP in Mixed Neuronal/Glial Mesencephalic Cultures Requires the Repression of Presumptive Astrocytes » Molecular Pharmacology 2003, 64:578-586.

Pajouhesh et Lenz (2005) : « Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs » NeuroRx. 2005, 2: 541-553.

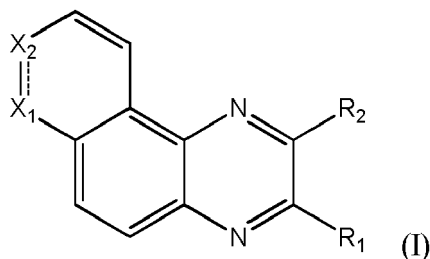
E. Rousseau, et al. (2013) : « The iron-binding protein lactoferrin protects vulnerable dopamine neurons from degeneration by preserving mitochondrial calcium homeostasis » Mol. Pharmacol. 2013, 84, 888e898. D. Toulorge, et al. (2011) : « Neuroprotection of midbrain dopamine neurons by nicotine is gated by cytoplasmic Ca²⁺ » FASEB J. 2011, 25, 2563e2573.

WO 2010/007179

WO 2012/131080

Revendications

1. Composé de formule (I) suivante :



ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoisomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique, dans laquelle :

- ----- représente une liaison simple ou double, de préférence une liaison double,

- X_1 représente :

- NR_{1a} lorsque ----- représente une liaison simple, et
- N lorsque ----- représente une liaison double,

- X_2 représente :

- $CR_{2a}R_{2b}$ lorsque ----- représente une liaison simple, et
- CR_{2c} lorsque ----- représente une liaison double,

- R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore, brome ou fluor ; une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10, de préférence 1 à 6 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué,

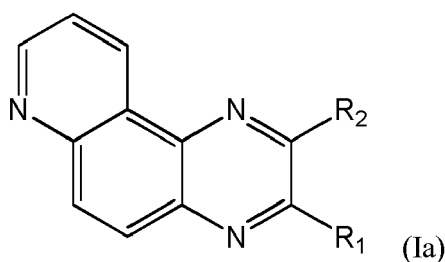
- R_{1a} et R_{2c} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, et

- R_{2a} et R_{2b} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe (C_1-C_6) alkyle,

à l'exclusion :

- de la pyrido[3,2-f]quinoxaline,
- de la 2,3-diméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline,
- de la 2,3,8-triméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, et
- de la 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline.

2. Composé selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'il** s'agit d'un composé de formule (Ia) suivante :



ou un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, un stéréoisomère, ou un mélange de stéréoi-

somères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomères, et notamment un mélange racémique, dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 1.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, **caractérisé en ce que** R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène tel que le chlore, le fluor et le brome,
- un (C_1-C_6) alkyle,
- un (C_2-C_6) alkynyle, comportant avantageusement une et une seule triple liaison,
- un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH, ou
- un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

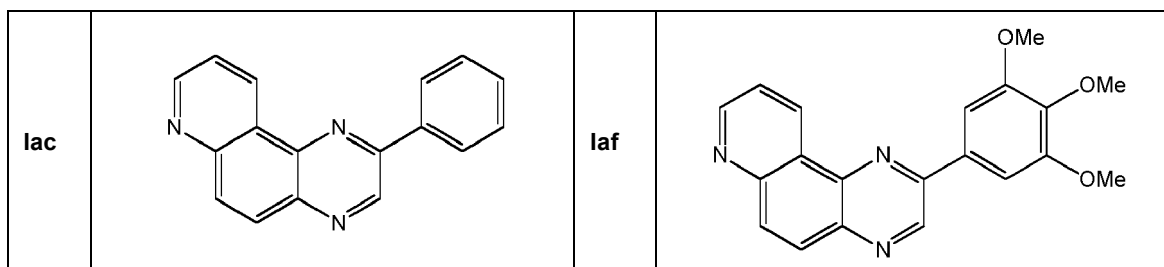
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C_1-C_6) alkyle ; ou un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe (C_1-C_6) alkyle ; ou un groupe phényle, naphtyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolye éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

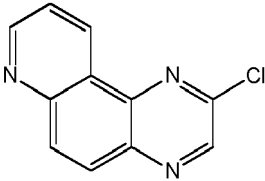
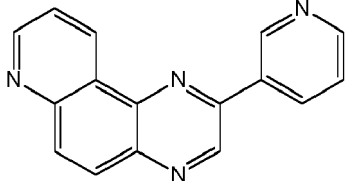
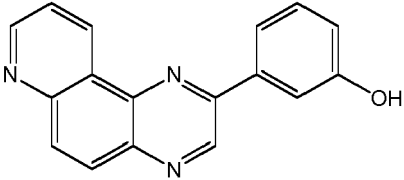
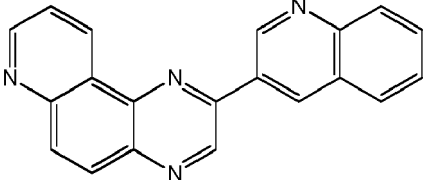
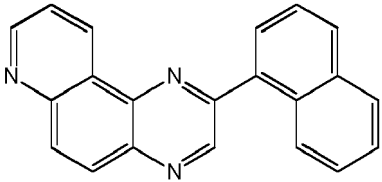
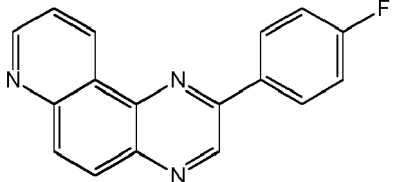
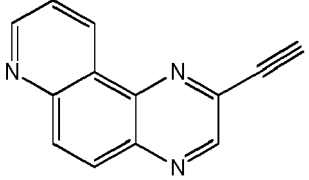
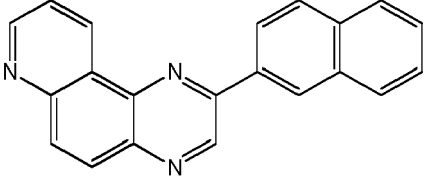
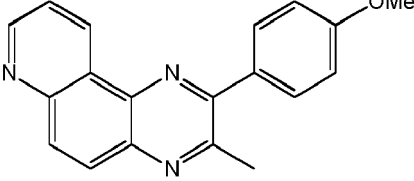
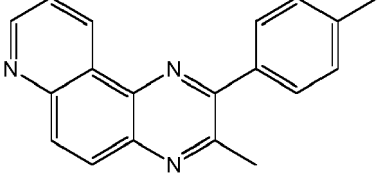
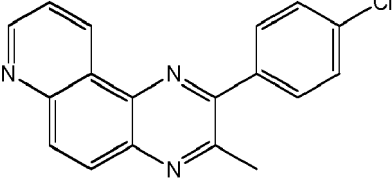
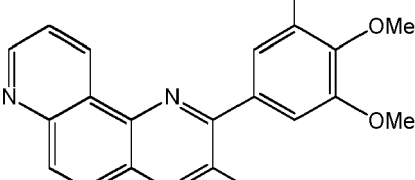
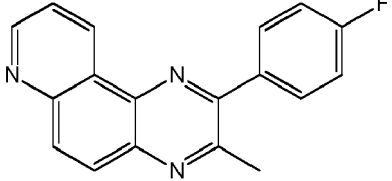
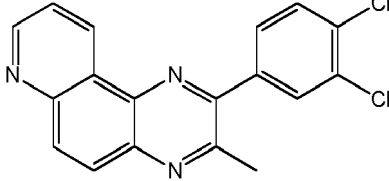
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** R_1 représente un hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle et R_2 représente un groupe aryle ou hétéroaryle, de préférence aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

7. Composé selon la revendication 6, **caractérisé en ce que** R_2 représente un groupe phényle, naphtyle, pyridyle, quinoxalyle ou quinolye, de préférence phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, aryle, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , et $-NH-((C_1-C_6)alkyle)$; de préférence choisis parmi un atome d'halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, OH et aryle ; notamment choisis parmi (C_1-C_6) alcoxy et OH.

8. Composé selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'il** est choisi parmi les composés suivants :

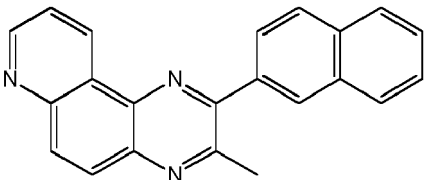
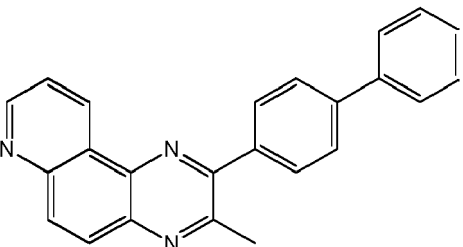
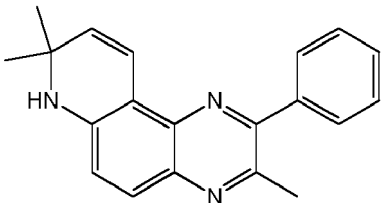


(suite)

5	lad		lag	
10	lae		lam	
15				
20	lai		lah	
25	lak		laj	
30				
35	lbi		lbn	
40	lbo		lbf	
45				
50	lbh		lbp	

55

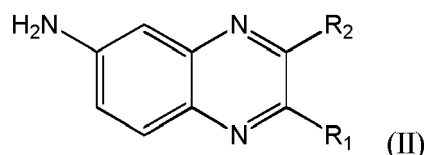
(suite)

Ibj		Ibq	
Xbc			

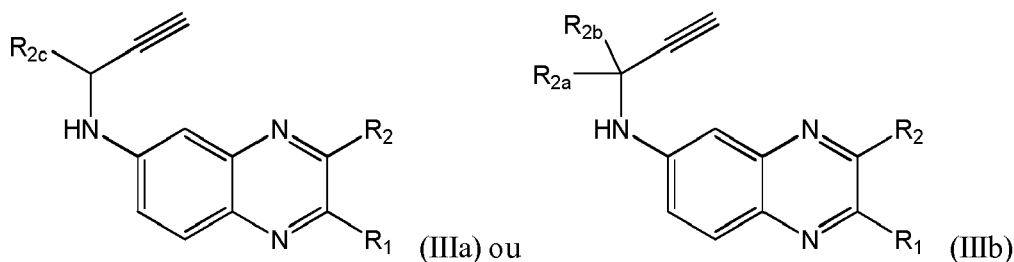
et leurs sels et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3 -diméthyl-pyrido [3,2-f] quinoxaline, 2,3,8 -triméthyl-pyrido [3,2-f]quinoxaline ou 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, pour son utilisation en tant que médicament, notamment en tant que médicament neurotrophique ou neuroprotecteur.
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3-diméthyl-pyrido[3,2-f] quinoxaline, 2,3,8-triméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline ou 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie neurodégénérative.
11. Composé pour son utilisation selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** la maladie neurodégénérative est la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique, et en particulier la maladie de Parkinson.
12. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, la pyrido[3,2-f]quinoxaline, la 2,3-diméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, la 2,3,8-triméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline et la 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline ; et un véhicule pharmaceutique acceptable, à l'exclusion d'une solution de pyrido[3,2-f]quinoxaline dans l'eau.
13. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de la pyrido[3,2-f]quinoxaline, de la 2,3-diméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, de la 2,3,8-triméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline ou de la 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, comprenant les étapes successives suivantes :

(a1) couplage entre une amino-quinoxaline de formule (II) suivante :



pour laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 1, avec un halogénure propargylique de formule $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{2c}\text{Hal}$ ou $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}\text{Hal}$ dans laquelle R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I, pour donner un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) suivante :



pour laquelle R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} et R_{2c} sont tels que définis à la revendication 1,

(b1) cycloisomérisation du composé de formule (IIIa) ou (IIIb) obtenu à l'étape précédente et aromatisation lorsque ----- représente une liaison double pour donner un composé de formule (I), et

(c1) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel au moins l'un de R_1 et R_2 représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué ; de la 2,3-diméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, de la 2,3,8-triméthyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline ou de la 2,3-diphényl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, comprenant les étapes successives suivantes :

(a2) couplage d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel au moins l'un de R_1 et R_2 représente un atome d'halogène, tel que Cl, Br ou I,

avec un dérivé d'acide boronique de formule $R_3-B(R_4)_2$ ou $R_3-BF_3 \cdot K^+$ pour lequel R_3 représente une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 10 atomes de carbone ; un aryle éventuellement substitué ; ou un hétéroaryle éventuellement substitué, et R_4 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, OH ou (C_1-C_6) alcoxy,

ou avec un dérivé zincique de formule $R_3-Zn-Hal$ pour lequel R_3 est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I,

ou avec un dérivé stannane de formule $R_3-SnA_1A_2A_3$ pour lequel R_3 est tel que défini ci-dessus et A_1 , A_2 et A_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe (C_1-C_6) alkyle,

ou avec un dérivé magnésien de formule $R_3-Mg-Hal$ pour lequel R_3 et Hal sont tels que définis ci-dessus,

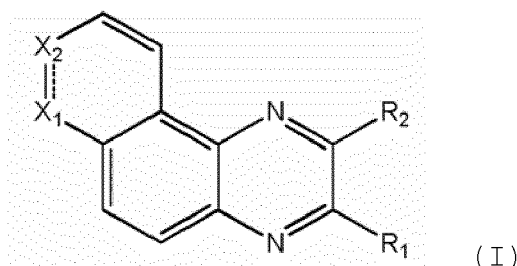
ou avec un dérivé silicié de formule R_3-SiMe_2OH , R_3-SiF_3 ou $R_3-Si(OA_1)(OA_2)(OA_3)$ pour lequel R_3 , A_1 , A_2 et A_3 sont tels que définis ci-dessus, ou avec un alcyne de formule $R'-C \equiv CH$ pour lequel R' représente un groupe protecteur ou une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 8 atomes de carbone,

(b2) lorsque l'étape (a2) a été réalisée avec un alcyne de formule $R'-C \equiv CH$ pour lequel R' représente un groupe protecteur, déprotection du groupe protecteur de la fonction alcyne, et

(c2) éventuellement salification et/ou solvatation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente pour donner un sel et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

Patentansprüche

1. Verbindung der folgenden Formel (I):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz und/oder Solvat davon, ein Stereoisomer, oder eine Mischung von

Stereoisomeren in allen Verhältnissen, insbesondere eine Mischung von Enantiomeren, und vor allem eine racemische Mischung, wobei:

- ----- für eine Einfach- oder Doppelbindung, vorzugsweise eine Doppelbindung steht,
- X_1 steht für:

- NR_{1a} , wenn ----- für eine Einfachbindung steht, und
- N, wenn ----- für eine Doppelbindung steht,

- X_2 steht für:

- $CR_{2a}R_{2b}$, wenn ----- für eine Einfachbindung steht, und
- CR_{2c} , wenn ----- für eine Doppelbindung steht,

- R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom; ein Halogenatom wie etwa ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom; eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette, die 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfasst; ein gegebenenfalls substituiertes Aryl; oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl stehen,

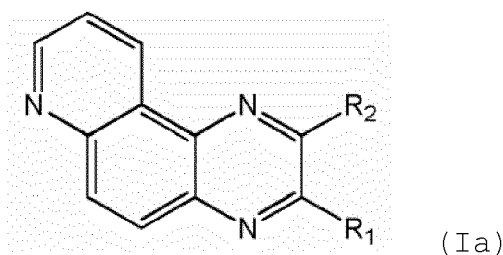
- R_{1a} und R_{2c} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine (C_1-C_6) -Alkylgruppe stehen, und

- R_{2a} und R_{2b} jeweils unabhängig voneinander für eine (C_1-C_6) -Alkylgruppe stehen,

mit Ausnahme:

- von Pyrido[3,2-f]chinoxalin,
- von 2,3-Dimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin,
- von 2,3,8-Trimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin, und
- von 2,3-Diphenylpyrido[3,2-f]chinoxalin.

2. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** es sich um eine Verbindung der folgenden Formel (Ia):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz und/oder Solvat davon, ein Stereoisomer, oder eine Mischung von Stereoisomeren in allen Verhältnissen, insbesondere eine Mischung von Enantiomeren, und vor allem eine racemische Mischung handelt, wobei R_1 und R_2 wie in Anspruch 1 definiert sind.

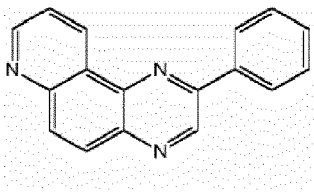
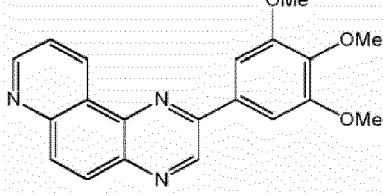
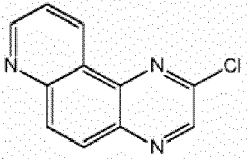
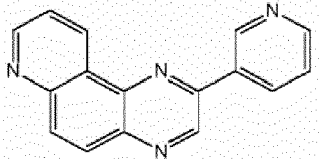
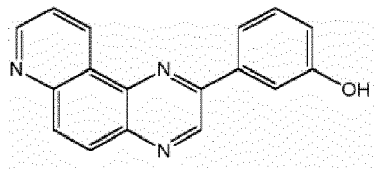
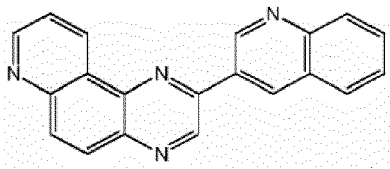
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander stehen für:

- ein Wasserstoffatom,
- ein Halogenatom wie etwa Chlor, Fluor und Brom,
- ein (C_1-C_6) -Alkyl,
- ein (C_2-C_6) -Alkynyl, das vorteilhafterweise eine, und nur eine Dreifachbindung umfasst,
- ein Aryl, das gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , und $-NH-((C_1-C_6)-Alkyl)$; vorzugsweise aus-

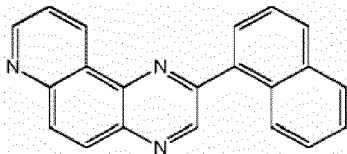
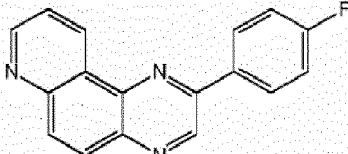
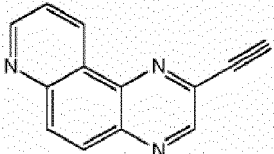
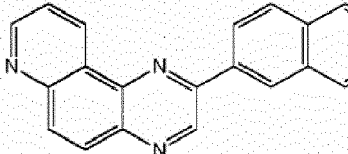
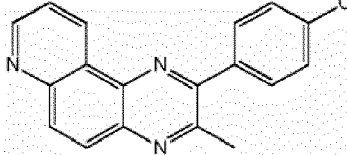
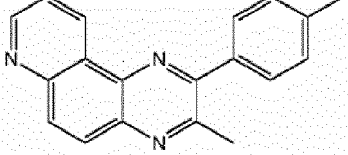
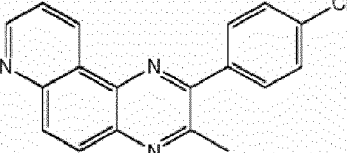
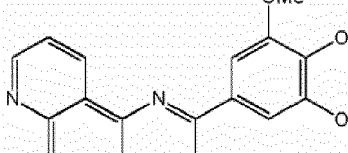
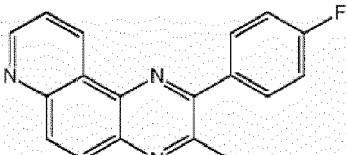
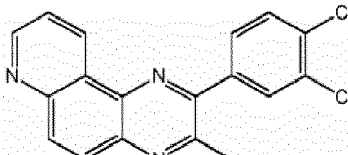
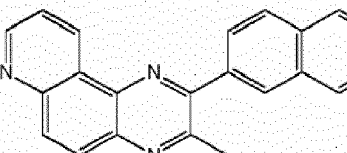
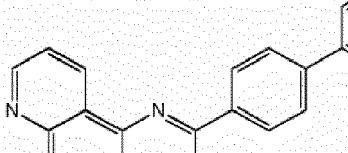
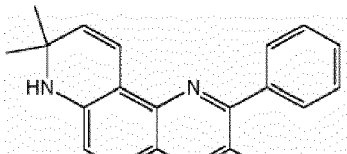
gewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, OH und Aryl; vor allem ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkoxy und OH, oder

- ein Heteroaryl, das gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryl, N₃, NO₂, OH, NH₂, und -NH-((C₁-C₆)-Alkyl); vorzugsweise ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, OH und Aryl; vor allem ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkoxy und OH.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom; eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe; oder eine Aryl- oder Heteroarylgruppe stehen, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryl, N₃, NO₂, OH, NH₂, und -NH-((C₁-C₆)-Alkyl); vorzugsweise ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, OH und Aryl; vor allem ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkoxy und OH.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom; eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe; oder eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinoxalyl- oder Chinolylgruppe stehen, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryl, N₃, NO₂, OH, NH₂, und -NH-((C₁-C₆)-Alkyl); vorzugsweise ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, OH und Aryl; vor allem ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkoxy und OH.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ für einen Wasserstoff oder eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe steht, und R₂ für eine Aryl- oder Heteroaryl-, vorzugsweise Arylgruppe steht, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryl, N₃, NO₂, OH, NH₂, und -NH-((C₁-C₆)-Alkyl); vorzugsweise ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, OH und Aryl; vor allem ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkoxy und OH.
7. Verbindung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₂ für eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinoxalyl- oder Chinolyl-, vorzugsweise Phenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Aryl, N₃, NO₂, OH, NH₂, und -NH-((C₁-C₆)-Alkyl); vorzugsweise ausgewählt aus einem Halogenatom, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, OH und Aryl; vor allem ausgewählt aus (C₁-C₆)-Alkoxy und OH.
8. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie aus den folgenden Verbindungen:

lac		laf	
lad		lag	
lae		lam	

(fortgesetzt)

5	lai		lah	
10	lak		laj	
15	lbi		lbn	
20	lbo		lbf	
25	lbh		lbp	
30	lbj		lbq	
35	Xbc			

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen und/oder Solvaten ausgewählt ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Pyrido[3,2-f]chinoxalin, 2,3-Dimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin, 2,3,8-Trimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin oder 2,3-Diphenylpyrido[3,2-f]chinoxalin zur deren/dessen Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als neurotropes oder neuroprotektives Arzneimittel.

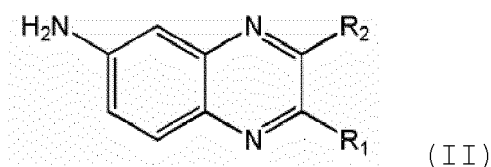
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Pyrido[3,2-f]chinoxalin, 2,3-Dimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin, 2,3,8-Trimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin oder 2,3-Diphenylpyrido[3,2-f]chinoxalin zur deren/dessen Verwendung in der Behandlung oder der Vorbeugung einer neurodegenerativen Erkrankung.

11. Verbindung zu deren Verwendung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die neurodegenerative Erkrankung die Alzheimer-Erkrankung, die Parkinson-Erkrankung, die multiple Sklerose oder die amyotrophe Lateralsklerose, und insbesondere die Parkinson-Erkrankung ist.

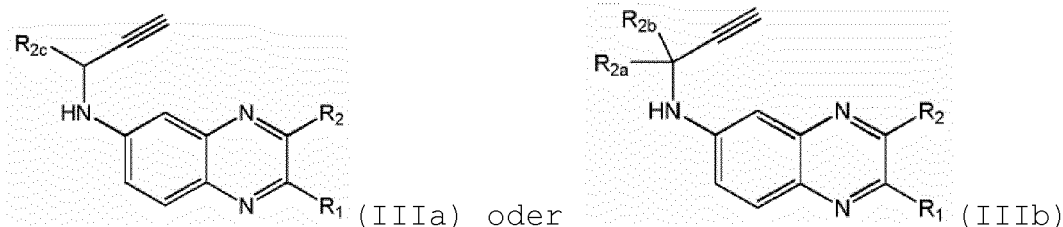
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung, ausgewählt aus den Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, Pyrido[3,2-f]chinoxalin, 2,3-Dimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin, 2,3,8-Trimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin und 2,3-Diphenylpyrido[3,2-f]chinoxalin; und ein pharmazeutisch verträgliches Vehikel umfasst, mit Ausnahme einer Lösung von Pyrido[3,2-f]chinoxalin in Wasser.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, von Pyrido[3,2-f]chinoxalin, von 2,3-Dimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin, von 2,3,8-Trimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin oder von 2,3-Diphenylpyrido[3,2-f]chinoxalin, das die folgenden aufeinanderfolgenden Schritte umfasst:

(a1) Koppeln zwischen einem Aminochinoxalin der folgenden Formel (II):



wobei R_1 und R_2 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Propargylhalogenid der Formel $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{2c}\text{Hal}$ oder $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}\text{Hal}$, wobei R_{2a} , R_{2b} und R_{2c} wie in Anspruch 1 definiert sind und Hal für ein Halogenatom wie etwa Cl, Br oder I steht, um eine Verbindung der folgenden Formel (IIIa) oder (IIIb):



zu bilden, wobei R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} und R_{2c} wie in Anspruch 1 definiert sind,

(b1) Cycloisomerisieren der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung der Formel (IIIa) oder (IIIb) und Aromatisieren, wenn ----- für eine Doppelbindung steht, um eine Verbindung der Formel (I) zu bilden, und

(c1) gegebenenfalls Versalzen und/oder Solvatisieren der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung der Formel (I), um ein pharmazeutisch verträgliches Salz und/oder Solvat der Verbindung der Formel (I) zu bilden.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei mindestens eines aus R_1 und R_2 für eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette, die 1 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst; ein gegebenenfalls substituiertes Aryl; oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl steht; von 2,3-Dimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin, von 2,3,8-Trimethylpyrido[3,2-f]chinoxalin oder von 2,3-Diphenylpyrido[3,2-f]chinoxalin, das die folgenden aufeinanderfolgenden Schritte umfasst:

(a2) Koppeln einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei mindestens eines aus R_1 und R_2 für ein Halogenatom wie etwa Cl, Br oder I steht,

mit einem Boronsäurederivat der Formel $\text{R}_3-\text{B}(\text{R}_4)_2$ oder $\text{R}_3-\text{BF}_3\text{-K}^+$, wobei R_3 für eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette, die 1 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst; ein gegebenenfalls substituiertes Aryl; oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl steht, und R_4 für eine $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Al}$

kyl-, OH- oder (C₁-C₆)-Alkoxygruppe steht,

oder mit einem Zinkderivat der Formel R₃-Zn-Hal, wobei R₃ wie oben definiert ist und Hal für ein Halogenatom wie etwa Cl, Br oder I steht,

oder mit einem Stannanderivat der Formel R₃-SnA₁A₂A₃, wobei R₃ wie oben definiert ist und A₁, A₂ und A₃, identisch oder verschieden, jeweils für eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe stehen,

oder mit einem Magnesiumderivat der Formel R₃-Mg-Hal, wobei R₃ und Hal wie oben definiert sind,

oder mit einem Siliciumderivat der Formel R₃-SiMe₂OH, R₃-SiF₃ oder R₃-Si(OA₁)(OA₂)(OA₃), wobei R₃, A₁, A₂ und A₃ wie oben definiert sind,

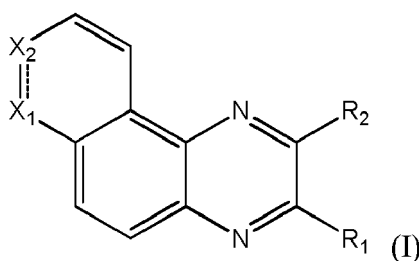
oder mit einem Alkin der Formel R'-C≡CH, wobei R' für eine Schutzgruppe oder eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette steht, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome umfasst,

(b2) wenn der Schritt (a2) mit einem Alkin der Formel R'-C≡CH ausgeführt wurde, wobei R' für eine Schutzgruppe steht, Entschützen der Schutzgruppe der Alkinfunktion, und

(c2) gegebenenfalls Versalzen und/oder Solvatisieren der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung der Formel (I), um ein pharmazeutisch verträgliches Salz und/oder Solvat der Verbindung der Formel (I) zu bilden.

Claims

1. A compound of following formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, a stereoisomer, or a mixture of stereoisomers in any proportions, in particular a mixture of enantiomers, and particularly a racemic mixture, wherein:

- ----- is a single or double bond, preferably a double bond,

- X₁ is:

- NR_{1a} when ----- is a single bond, and
- N when ----- is a double bond,

- X₂ is:

- CR_{2a}R_{2b} when ----- is a single bond, and
- CR_{2c} when ----- is a double bond,

- R₁ and R₂ are each independently a hydrogen atom; a halogen atom such as a chlorine, bromine or fluorine atom; a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain having from 1 to 10, preferably 1 to 6 carbon atoms; an optionally substituted aryl; or an optionally substituted heteroaryl,

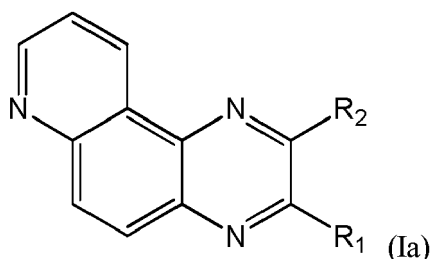
- R_{1a} and R_{2c} are each independently a hydrogen atom or a (C₁-C₆)alkyl group, and

- R_{2a} and R_{2b} are each independently a (C₁-C₆)alkyl group,

with the exception of:

- pyrido[3,2-f]quinoxaline,
- 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline,
- 2,3,8-trimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, and
- 2,3-diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline.

2. The compound according to claim 1, **characterized in that** it is a compound of following formula (Ia):



or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, a stereoisomer, or a mixture of stereoisomers in any proportions, in particular a mixture of enantiomers, and particularly a racemic mixture, wherein R_1 and R_2 are as defined in claim 1.

3. The compound according to any one of claims 1 and 2, **characterized in that** R_1 and R_2 are each independently:

- a hydrogen atom,
- a halogen atom such as chlorine, fluorine and bromine,
- a (C_1-C_6) alkyl,
- a (C_2-C_6) alkynyl, advantageously having one and only one triple bond,
- an aryl optionally substituted by one or more groups selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , and $-NH-((C_1-C_6)alkyl)$; preferably selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, OH and aryl; particularly selected from (C_1-C_6) alkoxy and OH, or
- a heteroaryl optionally substituted by one or more groups selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , and $-NH-((C_1-C_6)alkyl)$; preferably selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, OH and aryl; particularly selected from (C_1-C_6) alkoxy and OH.

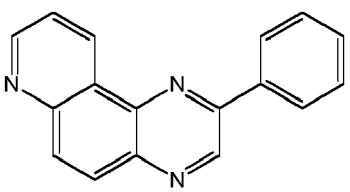
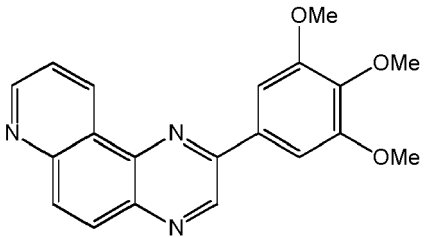
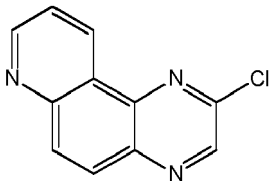
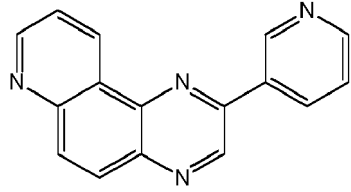
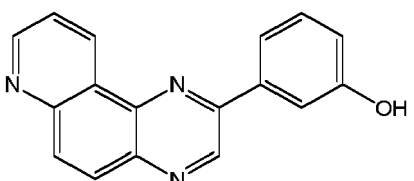
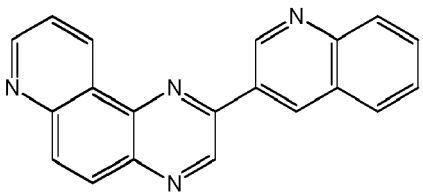
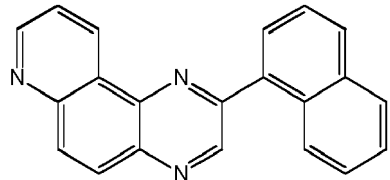
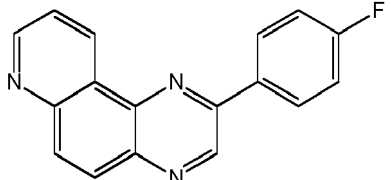
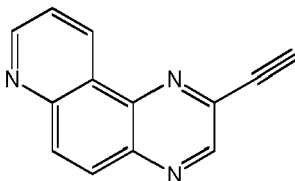
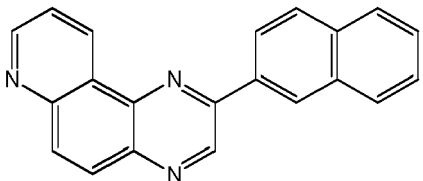
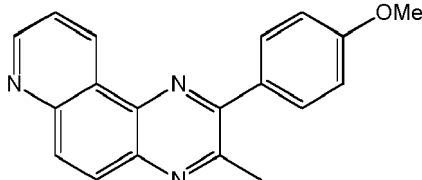
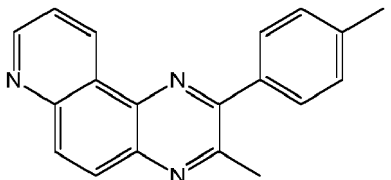
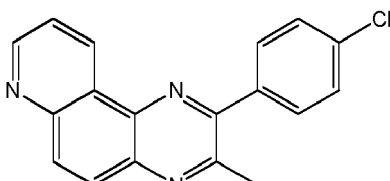
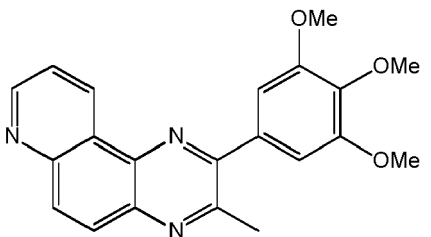
4. The compound according to any one of claims 1 to 3, **characterized in that** R_1 and R_2 are each independently a hydrogen atom; a (C_1-C_6) alkyl group; or an aryl or heteroaryl group optionally substituted by one or more groups selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , and $-NH-((C_1-C_6)alkyl)$; preferably selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, OH and aryl; particularly selected from (C_1-C_6) alkoxy and OH.

5. The compound according to any one of claims 1 to 4, **characterized in that** R_1 and R_2 are each independently a hydrogen atom; a (C_1-C_6) alkyl group; or a phenyl, naphthyl, pyridyl, quinoxalyl or quinolyl group optionally substituted by one or more groups selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , and $-NH-((C_1-C_6)alkyl)$; preferably selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, OH and aryl; particularly selected from (C_1-C_6) alkoxy and OH.

6. The compound according to any one of claims 1 to 4, **characterized in that** R_1 is a hydrogen or a (C_1-C_6) alkyl group and R_2 is an aryl or heteroaryl group, preferably aryl, optionally substituted by one or more groups selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , and $-NH-((C_1-C_6)alkyl)$; preferably selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, OH and aryl; particularly selected from (C_1-C_6) alkoxy and OH.

7. The compound according to claim 6, **characterized in that** R_2 is a phenyl, naphthyl, pyridyl, quinoxalyl or quinolyl group, preferably phenyl, optionally substituted by one or more groups selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, N_3 , NO_2 , OH, NH_2 , and $-NH-((C_1-C_6)alkyl)$; preferably selected from a halogen atom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, OH and aryl; particularly selected from (C_1-C_6) alkoxy and OH.

8. The compound according to claim 1, **characterized in that** it is selected from the following compounds:

5	lac		laf	
10	lad		lag	
15	lae		lam	
20	lai		lah	
25	lak		laj	
30	lbi		lbn	
35	lbo		lbf	
40				
45				
50				
55				

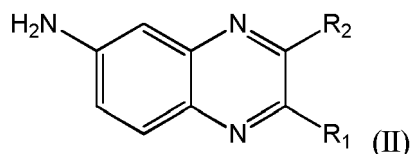
(continued)

5	lbh		lbp	
10	lbj		lbq	
15				
20	Xbc			
25				

and the pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof.

9. The compound according to any one of claims 1 to 8 or pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3,8-trimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline or 2,3-diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, for use as a medicinal product, particularly as a neurotrophic or neuroprotective medicinal product.
10. The compound according to any one of claims 1 to 8 or pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3,8-trimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline or 2,3-diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, for use in the treatment or prevention of a neurodegenerative disease.
11. The compound for use according to claim 10, **characterized in that** the neurodegenerative disease is Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis or amyotrophic lateral sclerosis, and in particular Parkinson's disease.
12. A pharmaceutical composition comprising at least one compound selected from the compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 8, pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3,8-trimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline and 2,3-diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline; and a pharmaceutically acceptable vehicle, with the exception of a solution of pyrido[3,2-f]quinoxaline in water.
13. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1, pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3, 8-trimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline or 2,3-diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, comprising the following successive steps:

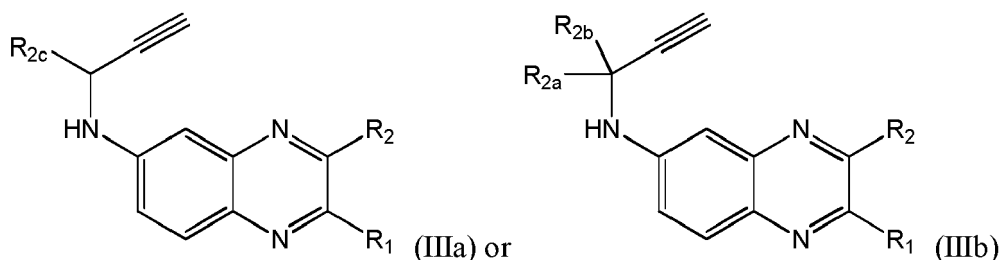
(a1) coupling between an amino-quinoxaline of following formula (II):



wherein R_1 and R_2 are as defined in claim 1,

with a propargyl halide of formula $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{2c}\text{Hal}$ or $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}\text{Hal}$ wherein R_{2a} , R_{2b} and R_{2c} are as defined in claim 1 and Hal is a halogen atom such as Cl, Br or I,

to give a compound of following formula (IIIa) or (IIIb):



wherein R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} and R_{2c} are as defined in claim 1,

(b1) cycloisomerization of the compound of formula (IIIa) or (IIIb) obtained in the preceding step and aromatization when ----- is a double bond to give a compound of formula (I), and

(c1) optionally salification and/or solvation of the compound of formula (I) obtained in the preceding step to give a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate of the compound of formula (I).

14. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein at least one of R_1 and R_2 is a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain having from 1 to 10 carbon atoms; an optionally substituted aryl; or an optionally substituted heteroaryl; 2,3-dimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, 2,3,8-trimethyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline or 2,3-diphenyl-pyrido[3,2-f]quinoxaline, comprising the following successive steps:

(a2) coupling of a compound of formula (I) according to claim 1 wherein at least one of R_1 and R_2 is a halogen atom, such as Cl, Br or I,

with a boronic acid derivative of formula $\text{R}_3-\text{B}(\text{R}_4)_2$ or $\text{R}_3-\text{BF}_3\cdot\text{K}^+$ wherein R_3 is a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain having from 1 to 10 carbon atoms; an optionally substituted aryl; or an optionally substituted heteroaryl, and R_4 is a (C_1-C_6) alkyl, OH or (C_1-C_6) alkoxy group,

or with a zinc derivative of formula $\text{R}_3-\text{Zn}-\text{Hal}$ wherein R_3 is as defined above and Hal is a halogen atom such as Cl, Br or I,

or with a stannane derivative of formula $\text{R}_3-\text{SnA}_1\text{A}_2\text{A}_3$ wherein R_3 is as defined above and A_1 , A_2 and A_3 , which can be identical or different, are each a (C_1-C_6) alkyl group,

or with a magnesium derivative of formula $\text{R}_3-\text{Mg}-\text{Hal}$ wherein R_3 and Hal are as defined above,

or with a silicon derivative of formula $\text{R}_3-\text{SiMe}_2\text{OH}$, R_3-SiF_3 or $\text{R}_3-\text{Si}(\text{OA}_1)(\text{OA}_2)(\text{OA}_3)$ wherein R_3 , A_1 , A_2 and A_3 are as defined above,

or with an alkyne of formula $\text{R}'-\text{C}\equiv\text{CH}$ wherein R' is a protecting group or a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain having from 1 to 8 carbon atoms,

(b2) when step (a2) was performed with an alkyne of formula $\text{R}'-\text{C}\equiv\text{CH}$ wherein R' is a protecting group, deprotection of the protecting group of the alkyne function, and

(c2) optionally salification and/or solvation of the compound of formula (I) obtained in the preceding step to give a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate of the compound of formula (I).

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- WO 2012131080 A [0007] [0064] [0104] [0146]
- WO 201007179 A [0064] [0104] [0146]

Littérature non-brevet citée dans la description

- **LINSKER et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, vol. 68, 874-876 [0011]
- **KONDO et al.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, vol. 45 (4), 722-724 [0011]
- **OHTA et al.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, vol. 27 (11), 2596-2600 [0011]
- *Huisgen Justus Liebigs Annalene der Chemie*, 1948, vol. 559, 101-152 [0011]
- **S. GUERREIRO et al.** Paraxanthine, the primary metabolite of caffeine, provides protection against dopaminergic cell death via stimulation of ryanodine receptor channels. *Mol. Pharmacol.* 2008, 2008, vol. 74 (4), 980e989 [0146]
- **MOURLEVAT et al.** Prévention of Dopaminergic Neuronal Death by Cyclic AMP in Mixed Neuronal/Glial Mesencephalic Cultures Requires the Repression of Presumptive Astrocytes. *Molecular Pharmacology* 2003, 2003, vol. 64, 578-586 [0146]
- **PAJOUHESH ; LENZ.** Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs. *NeuroRx.* 2005, 2005, vol. 2, 541-553 [0146]
- **E. ROUSSEAU et al.** The iron-binding protein lactoferrin protects vulnerable dopamine neurons from degeneration by preserving mitochondrial calcium homeostasis. *Mol. Pharmacol.* 2013, 2013, vol. 84 [0146]
- **D. TOULORGE et al.** Neuroprotection of midbrain dopamine neurons by nicotine is gated by cytoplasmic Ca²⁺. *FASEB J.* 2011, 2011, vol. 25 [0146]