



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 487/04  
A 61 K 31/495

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

641 806

⑲ Numéro de la demande: 7105/79

⑶ Titulaire(s):  
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

⑳ Date de dépôt: 02.08.1979

⑺ Inventeur(s):  
Peter John Ramm,  
Woolsington/Newcastle-upon-T. (GB)  
Alan Charles Barnes, Cirencester/Glos (GB)

⑳ Priorité(s): 02.08.1978 GB 31934/78

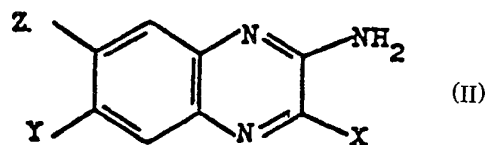
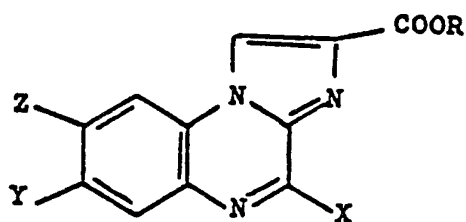
㉔ Brevet délivré le: 15.03.1984

⑺ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑴ Fascicule du brevet  
publié le: 15.03.1984

⑵ Imidazoquinoxalines et leurs sels, leurs procédés de préparation et médicaments les renfermant.

⑶ Les composés décrits répondent à la formule:

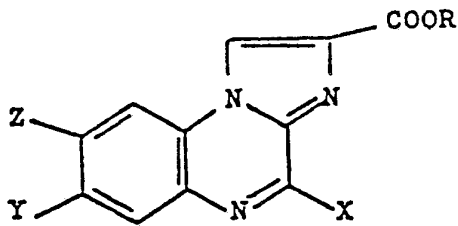


par réaction avec un 3-halogéno-pyruvate d'alcoyle, puis cyclisation par chauffage; les esters ainsi obtenus peuvent être saponifiés, les acides carboxyliques résultant peuvent être estérifiés.

dans laquelle R est un hydrogène ou un alcoyle de 1 à 5 carbones, X un hydrogène, un alcoxy de 1 à 5 carbones ou un carbamoyle, Y et Z un hydrogène ou un halogène. Ces composés sont doués, notamment, de remarquables propriétés anti-allergiques; ils peuvent être utilisés, sous forme de médicament, dans les indications correspondantes. On les prépare à partir de composés de formule:

## REVENDEICATIONS

1. Imidazoquinoxalines et leurs sels, caractérisés en ce qu'elles répondent à la formule générale:



dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, X représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupement carbamoyle,

Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.

2. Dérivés selon la revendication 1 ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans la formule I

R représente un atome d'hydrogène ou un radical éthyle,

X représente un atome d'hydrogène ou un radical éthyloxy,

Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

3. Dérivés selon la revendication 2 ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène.

4. Dérivés selon la revendication 2 ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que R, X et Z représentent un atome d'hydrogène.

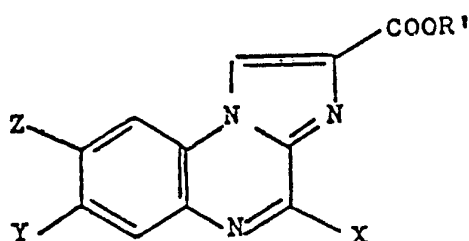
5. Dérivés selon la revendication 1, choisis dans le groupe constitué par:

- l'acideimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- le 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle;
- l'acide 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 7-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 4-éthoxyimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 4-carbamoylimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique, ainsi que leurs sels.

6. Dérivés selon la revendication 1, choisis dans le groupe constitué par:

- le sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- le sel de sodium de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

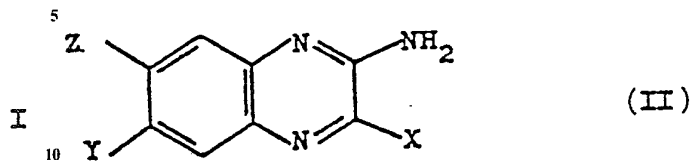
7. Procédé de préparation des dérivés répondant à la formule:



(IA)

2

dans laquelle X, Y et Z ont la signification indiquée à la revendication 1 et R' représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule:

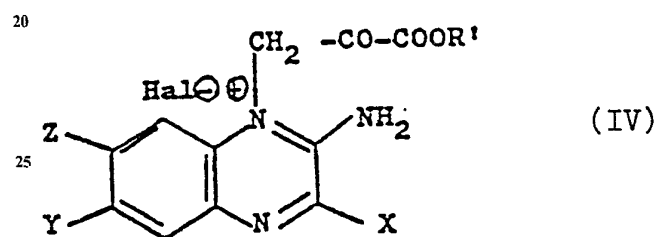


(II)

dans laquelle X, Y et Z ont la signification déjà énoncée avec un halogénopyruvate d'alcoyle de formule:



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R' a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule:



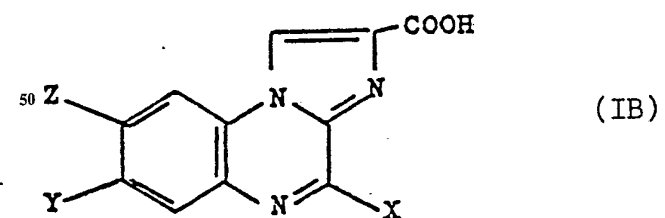
(IV)

30 dans laquelle X, Y, Z, R' et Hal ont la signification déjà indiquée, que l'on cyclise par chauffage et, si désiré, on fait réagir le produit obtenu avec un acide minéral ou organique pour en former le sel correspondant.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que

- 35 a) la réaction du produit de formule II avec l'halogénopyruvate d'alcoyle de formule III est effectuée dans un solvant organique tel que le diméthoxyéthane ou le tétrahydrofurane, et
- 40 b) la cyclisation est effectuée par chauffage au reflux du mélange au sein d'un solvant organique tel un alcool renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, comme l'éthanol.

9. Procédé de préparation des dérivés répondant à la formule:

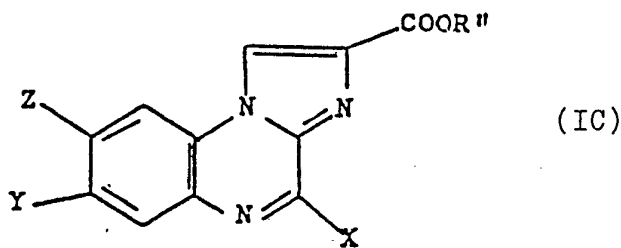


(IB)

dans laquelle X, Y et Z ont la signification indiquée à la revendication 1, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 7 un produit de formule IA, on hydrolyse ce dernier et, si désiré, on fait réagir le produit obtenu avec un acide minéral ou organique pour en former le sel correspondant.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'hydrolyse du produit de formule IA est effectuée au moyen d'un hydroxyde alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

11. Procédé de préparation de dérivés répondant à la formule:



dans laquelle X, Y et Z ont la signification indiquée à la revendication 1 et R'' représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on prépare, par le procédé selon la revendication 9 un produit de formule IB, on estérifie ce dernier au moyen d'un agent d'estérification propre à introduire le radical R'' et, si désiré, on fait réagir le produit obtenu avec un acide minéral ou organique pour en former le sel correspondant.

12. Médicament comprenant, à titre de principe actif, l'un des composés de formule I selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, seul ou en mélange avec des supports pharmaceutiques acceptables.

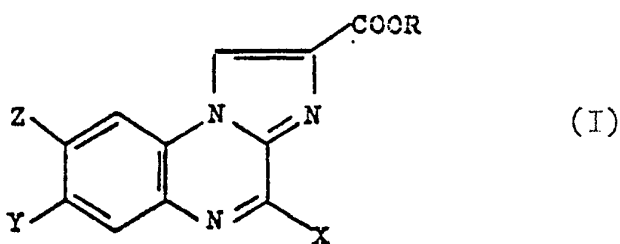
13. Médicament selon la revendication 12, dans lequel le principe actif est l'un des composés définis à la revendication 2, 3 ou 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

14. Médicament selon la revendication 12, dans lequel le principe actif est l'un des composés définis à la revendication 5 ou 6 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

15. Médicament selon l'une des revendications 12, 13 et 14, sous la forme d'une composition pharmaceutique.

La présente invention concerne de nouvelles imidazoquinoxalines et leurs sels, ainsi que leurs procédés de préparation et les médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet des nouvelles imidazoquinoxalines et leurs sels, caractérisés en ce qu'elles répondent à la formule générale:



dans laquelle:

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, X représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupement carbamoyle, Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'hydrogène.

On connaissait déjà des dérivés substitués en position 4 d'acides et d'esters pyrazolo[1,5-a]quinoxaline-3-carboxyliques (demande de brevet français no. 2 345 152) ainsi que l'imidazo[1,2-a]quinoxaline et le dérivé 7-méthoxy correspondant [Chem. Abstr. 78 (1973), abrégé 154693 a]. Les nouveaux composés de distinguent des composés connus men-

tionnés ci-dessus par la structure du système cyclique et la présence du groupe carboxylique en position 2, au lieu de la position 3, et par l'introduction d'un groupe carboxylique en position 2 de l'imidazo[1,2-a]quinoxaline, respectivement. Rien, toutefois, dans les publications indiquées ne suggère l'introduction d'un groupe carboxylique en position 2 d'une imidazoquinoxaline.

Dans les composés de formule I, R peut représenter, par exemple, un atome d'hydrogène, un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle ou pentyle,

X peut représenter, par exemple, un atome d'hydrogène, un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy ou pentoxy, Y et Z peuvent représenter, par exemple, un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome.

Les sels des composés de formule I peuvent être des sels d'addition avec les acides, comme par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxalique ou aspartique, les acides alcane-sulfoniques tels que l'acide méthane-sulfonique ou les acides arylsulfoniques tels que l'acide benzène sulfonique.

Les sels des composés de formule I, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, peuvent être également des sels métalliques ou des sels d'addition avec les bases azotées.

Les sels métalliques peuvent, par exemple, être formés avec les métaux alcalins, tels que le sodium, le potassium ou le lithium, les métaux alcalino-terreux tels que le calcium ou les métaux tels que le magnésium ou l'aluminium.

Les sels de bases azotées peuvent être, par exemple, les sels d'ammonium ou les sels d'amines tels que la lysine, l'arginine, la triéthanolamine ou le tris(hydroxyméthyl)aminométhane.

Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer, notamment, les produits répondant à la formule I ci-dessus ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule:

R représente un atome d'hydrogène ou un radical éthyle, X représente un atome d'hydrogène ou un radical éthoxy, Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou un atome de chlore, et, notamment, les produits répondant à la formule I ci-dessus ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule:

R représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'hydrogène ou un radical éthoxy, Y et Z représente atome d'hydrogène ou un atome de chlore, et plus particulièrement, les produits répondant à la formule I ci-dessus et leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule:

R, X et Z représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

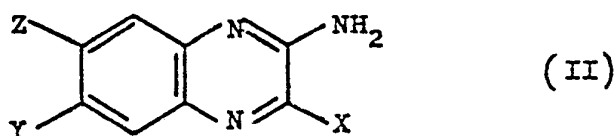
Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer notamment, les produits décrits ci-après dans les exemples et, notamment:

- l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- le 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle,
- l'acide 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 7-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 8-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 4-éthoxyimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,

– l'acide 4-carbamoylimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique ainsi que leurs sels, parmi lesquels:

- le sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- le sel de sodium de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

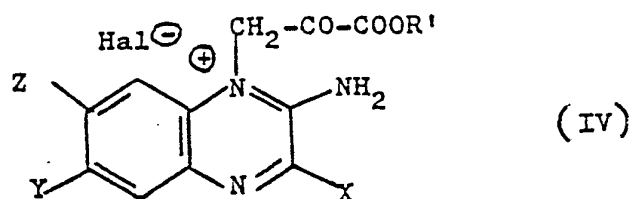
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule:



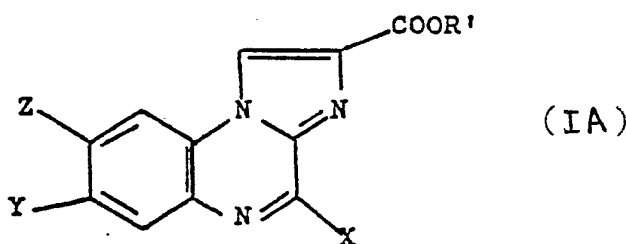
dans laquelle X, Y et Z ont la signification déjà énoncée, avec un halogéno-pyruvate d'alcoyle de formule:



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R' représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule:

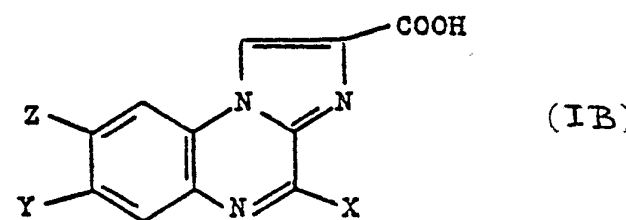


dans laquelle X, Y, Z, R' et Hal ont la signification déjà indiquée, que l'on cyclise par chauffage, pour obtenir un produit de formule:



dans laquelle X, Y, Z et R' ont la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir, le cas échéant, avec un acide minéral ou organique pour en former le sel.

Selon un deuxième procédé, on hydrolyse le composé de formule IA obtenu, pour obtenir l'acide de formule IB correspondant:



dans laquelle X, Y et Z ont la signification déjà indiquée, que, si désiré, l'on salifie ou estérifie.

Dans des conditions préférées d'exécution des procédés ci-dessus,

a) la réaction du produit de formule II avec l'halogéno-pyruvate d'alcoyle de formule III est effectuée dans un solvant organique tel que le diméthoxyéthane ou le tétrahydrofurane,

b) la cyclisation est effectuée par chauffage au reflux du mélange au sein d'un solvant organique tel un alcool renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, comme l'éthanol,

c) l'hydrolyse du produit de formule IA est effectuée au moyen d'un hydroxyde alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

Les sels d'addition avec les acides, des produits de formule I, peuvent être préparés en faisant réagir lesdits produits de formule I avec un acide tel que ceux décrits précédemment, de préférence en quantité équimoléculaire.

Les sels métalliques ou de bases azotées des produits de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, peuvent être préparés en faisant réagir lesdits produits de formule I avec la base correspondante.

Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques, ils sont doués, notamment de remarquables propriétés antiallergiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des produits, objet de la présente demande, et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet, l'utilisation à titre de médicament des produits tels que définis par la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces médicaments, on retient, notamment:

– les produits, répondant à la formule I ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisés en ce que dans ladite formule:

R représente un atome d'hydrogène ou un radical éthyle, X représente un atome d'hydrogène ou un radical éthoxy Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou un atome de chlore,

– les produits répondant à la formule I ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisés en ce que dans ladite formule:

R représente un atome d'hydrogène,

X représente un atome d'hydrogène ou un radical éthoxy, Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou un atome de chlore,

– les produits répondant à la formule I ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisés en ce que dans ladite formule:

R, X et Z représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

Parmi ces médicaments, on retient tout particulièrement, les produits décrits ci-après dans les exemples et, notamment:

- l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- le 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle,
- l'acide 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 7-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,

- l'acide 8-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 4-éthoxyimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- l'acide 4-carbamoylimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et notamment:
- le sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique,
- le sel de sodium de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

A titre de médicaments, les produits de formule I ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, trouvent leur emploi, par exemple, dans le traitement de l'asthme allergique et des bronchites asthmatiformes d'origine allergique.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être par exemple; de 0,25 mg à 100 mg par jour, par voie orale, chez l'homme.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de principe actif, au moins un des produits de formule I précitée ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

A titre de médicaments, les produits répondant à la formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être incorporés dans les compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive, parentérale ou locale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les sirops, les aérosols, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### Exemple 1

Acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique

Stade A: Bromure de 1-carbéthoxy carbonyl méthyl 2-amino quinoxalinium.

Pendant une nuit à température ambiante, on agite 0,9 g de 2-aminoquinoxaline et 1,25 g de bromopyruvate d'éthyle dans 25 cm<sup>3</sup> de diméthoxyétane et obtient après essorage 1,58 g de produit attendu, cristallisé, jaune pâle.

Stade B: Imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle.

On met en suspension 0,4 g du produit ci-dessus dans 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol, porte au reflux pendant deux heures, concentre la solution à mi-volume, refroidit, essore et obtient 0,25 g de produit cristallisé jaune pâle.

Celui-ci est recristallisé dans un mélange éther-méthanol et donne un produit blanc. F = 184-187°C.

Analyse: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Trouvé: C 64,80%; H 4,66%; N 17,47%

Calculé: C 64,72%; H 4,60%; N 17,42%

Stade C: Acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

On mélange 0,63 g du produit précédent, 30 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution normale de soude et porte au reflux pendant une heure. On chasse l'éthanol sous pression réduite et acidifie la solution aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré. On essore et obtient 0,6 g de produit. F = 274-275°C.

Analyse: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

10 Trouvé: C 61,82%; H 3,33%; N 19,71%

Calculé: C 61,97%; H 3,31%; N 19,71%

#### Exemple 2

15 7,8-dichloro imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle.

Stade A: Bromure de 1-carbéthoxy carbonyl méthyl 2-amino 6,7-dichloroquinoxalinium.

20 On agite 0,2 g de 2-amino 6,7-dichloroquinoxaline et 0,2 g de bromopyruvate d'éthyle dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane pendant 24 heures à température ambiante. On obtient après essorage 0,1 g de produit, puis un deuxième jet de 0,065 g.

Stade B: 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle.

Pendant une heure et demie, on agite sous reflux 0,3 g du produit ci-dessus dans 400 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On concentre la solution à 20 cm<sup>3</sup> puis sépare par essorage 0,22 g de produit. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol. F = 297-299°C.

30 Analyse: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Trouvé: C 50,17%; H 2,93%; N 13,48%; Cl 23,30%

Calculé: C 50,32%; H 2,90%; N 13,55%; Cl 22,90%

35 Le 2-amino 6,7-dichloroquinoxaline utilisé au début de l'exemple peut être préparé de la manière suivante:

a) 7,8-dichloroalloxazine.

40 On agite pendant une nuit à température ambiante 10 g de 4,5-dichloro-o-phénylènediamine, 9 g d'hydrate d'alloxane et 1,5 g d'acide borique dans 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On essore, lave à l'eau et obtient 15,9 g de produit.

F > 370°C.

45 b) 2-amino 6,7-dichloroquinoxaline.

On chauffe graduellement jusqu'à 240°C sous agitation, 2 g de produit ci-dessus, dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et maintient 10 minutes à cette température. On refroidit le mélange réactionnel, le verse sur de la glace, alcalinise avec de la soude et extrait à l'éther.

50 On évapore à sec et obtient 0,73 g de produit attendu. F = 220°C.

55 Analyse: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

Trouvé: C 44,96%; H 2,55%; N 19,23%

Calculé: C 44,89%; H 2,35%; N 19,63%

#### Exemple 3

Acide 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

65 On agite pendant 3 jours 0,5 g de 7,8-dichloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau. 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'une solution de soude 1N. On étend la suspension à 500 cm<sup>3</sup> avec de l'eau, acidifie, essore et obtient 0,4 g de produit attendu.

Spectre I.R. (KBr)

OH = 3450 cm<sup>-1</sup>

CH = 3140 cm<sup>-1</sup> (imidazole CH)

CO = 1695 cm<sup>-1</sup>

#### Exemple 4

Acides 7 et 8-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxyliques.

Stade A: Bromures de 1-carbéthoxy carbonyl méthyl 2-amino 6 et 7-chloroquinoxalinium.

On agite pendant une nuit à température ambiante 3 g des 6 et 7-chloro 2-amino quinoxalines et 3,5 g de bromopyruvate d'éthyle dans 100 cm<sup>3</sup> de diméthoxyéthane. On essore et obtient 3,14 g des produits attendus puis, après plusieurs jours de repos des liqueurs-mères, en récupère un deuxième jet de 1,05 g puis un troisième jet de 0,28 g.

Stade B: 7 et 8-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylates d'éthyle.

Pendant une heure et demie, on agite, au reflux, 3,1 g du mélange ci-dessus dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis concentre, refroidit et isole par essorage 2 g d'un mélange de 7 et 8-chloroimidazoquinoxalines. F = 231-243°C.

Analyse: C<sub>13</sub>N<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl

Trouvé: C 56,60%; H 3,74%; N 15,14%

Calculé: C 56,62%; H 3,63%; N 15,25%

Stade C: Acides 7 et 8-chloroimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxyliques.

On agite pendant deux jours 0,6 g du mélange précédent dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau, 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 10 cm<sup>3</sup> de solution de soude 1N. On obtient après essorage 0,54 g du mélange des sels de sodium. On le met en suspension dans 400 cm<sup>3</sup> d'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, essore et obtient 0,49 g des produits attendus.

La monochloroquinoxaline utilisée au stade A peut être préparée selon la méthode suivante:

a) 7-chloro et 8-chloroalloxazines

On agite, pendant une nuit, 11 g de 4-chloro-o-phénylène diamine, 10 g d'hydrate d'aloxane et 0,64 g d'acide borique dans 150 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On essore et obtient les chloroalloxazines attendues que l'on lave à l'eau chaude puis à l'éthanol chaud. On obtient 14 g de produit.

b) 6-chloro et 7-chloro 2-aminoquinoxalines

On chauffe graduellement jusqu'à 240°, 10 g de mélange de 8-chloro et 7-chloroalloxazines dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et maintient à cette température pendant dix minutes. On refroidit, verse sur de la glace, alcalinise avec de la soude et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient 5 g d'un mélange de 6 et 7-chloro 2-aminoquinoxalines (F = 197-203°C après recristallisation dans l'éthanol).

#### Exemple 5

Acide 4-éthoxyimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

Stade A: Bromure de 1-carbéthoxy carbonyl méthyl 2-amino 3-chloro quinoxalinium.

On agite pendant une nuit, 9 g de 2-amino 3-chloroquinoxaline et 12 g de bromopyruvate d'éthyle dans 180 cm<sup>3</sup> de diméthoxyéthane. On obtient après essorage 5,33 g de sel d'ammonium quaternaire. Le filtrat, conservé plusieurs jours dans un réfrigérateur donne deux autres jets de 1,2 g et 3,62 g de produit.

Stade B: 4-éthoxyimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant une heure 3,5 g du produit ci-dessus dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis concentre la solution à moitié de son volume, refroidit, essore et isole 1 g de 4-(5H) oxoimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle. On concentre le filtrat et obtient 1,04 g d'un mélange du dérivé oxoimidazo quinoxaline ci-dessus et de O-éthyl imidazoquinoxaline attendue. On chromatographie sur silice, en éluant avec de l'acétate d'éthyle, et obtient 0,55 g de produit attendu.

Stade C: Acide 4-éthoxyimidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

On agite pendant une nuit 0,5 g du produit précédent dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau, 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 8 cm<sup>3</sup> d'une solution de soude 1N. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, essore et obtient le produit attendu. F = 220-222°C.

20 Analyse: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 1/2H<sub>2</sub>O

Trouvé: C 59,04%; H 4,54%; N 15,74%

Calculé: C 58,64%; H 4,54%; N 15,78%

#### Exemple 6

25 Acide 4-carbamoyl imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

Stade A: Bromure de 1-carbéthoxy carbonyl méthyl 2-amino 3-carbamoyl quinoxalinium.

30 Pendant deux jours, on agite 1 g de 2-amino 3-carbamoyl quinoxaline (préparée à partir de 2-chloro 3-carbéthoxyquinoxaline selon J. Chem. Soc. (1945) - 622-625) dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthoxyéthane avec 1,7 g de bromopyruvate d'éthyle. On essore et obtient 1,44 g du sel attendu.

Stade B: 4-carbamoyl imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle.

On agite pendant une heure et demie au reflux, 1 g du produit précédent dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après concentration de la solution, on obtient après essorage 0,55 g de produit attendu qui, recristallisé, dans l'éthanol fond à 280-284°C.

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

45 Trouvé: C 58,78%; H 4,35%; N 19,51%

Calculé: C 59,15%; H 4,25%; N 19,71%

Stade C: Acide 4-carbamoyl imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

50 On agite pendant une nuit 0,315 g de l'ester précédent dans 35 cm<sup>3</sup> d'eau, 12 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 6 cm<sup>3</sup> de solution de soude 1N, puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique essore et obtient 0,28 g de produit. F = 298-300°C.

55 Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O

Trouvé: C 52,12%; H 3,61%; N 20,02%

Calculé: C 52,56%; H 3,68%; N 20,43%

#### Exemple 7

60 Sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

On porte au reflux une suspension de 2,5 g d'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique et 1,5 g de tris(hydroxyméthyl)aminométhane dans 2 litres de méthanol. Lorsque le solide est entièrement passé en solution, on évapore le solvant jusqu'à 70 ml environ, refroidit et essore le produit obtenu. On obtient 2,9 g de sel attendu. F = 242-244°C.

Analyse:  $C_{15}H_{18}N_4O_5$ , 0,25H<sub>2</sub>O

Trouvé: C 53,13%; H 5,43%; N 16,51%

Calculé: C 53,17%; H 5,51%; N 16,53%

#### Exemple 8

Sel de sodium de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique.

On ajoute goutte à goutte une solution 2N d'hydroxyde de sodium à une suspension de 2 g d'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau jusqu'à dissolution totale de la matière solide (pH 9-10). On ajoute ensuite de l'acétone, essore le précipité et obtient 1,8 g de produit attendu F. > 300°C.

#### Exemple 9

Composition pharmaceutique  
On a préparé des comprimés renfermant:

acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique	2 mg	20
Excipient (lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium)		
q.s. pour un comprimé	100 mg.	

#### Exemple 10

Composition pharmaceutique  
On a préparé des comprimés renfermant:

acide 7,8-dichloro imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique	2 mg	
Excipient (lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium)		30
q.s. pour un comprimé	100 mg.	

#### Exemple 11

Composition pharmaceutique  
On a préparé des comprimés renfermant:

Sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide imidazo (1,2-a) quinoxaline-2-carboxylique	2 mg	
Excipient (lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium)		
q.s. pour un comprimé	100 mg.	40

Etude pharmacologique  
Anaphylaxie cutanée passive (ACP) expérimentale chez le rat.

On peut induire une anaphylaxie cutanée chez le rat par sensibilisation intradermique (ID) avec un antisérum suivi trois jours plus tard par un traitement général avec un antigène. Le bleu d'Evans injecté avec l'antigène est employé comme marqueur pour évaluer l'intensité de la réaction locale. Les médicaments anti-allergiques inhibent cette réaction. Cette méthode a été décrite par OVARY (1962) dans «Passive Cutaneous Anaphylaxis in Allergology» 358-367 Ed. BROWN; Pergamon Press.

Animaux:

On utilise des rats mâles pesant de 180 à 220 grammes par groupe de 7.

Préparation de l'antigène pour la sensibilisation (ovalbumine précipité par l'alumine).

1) On lave 120 g d'un gel d'hydroxyde d'aluminium par 140 cm<sup>3</sup> de solution isotonique (l'emploi d'un agitateur facilite le mélange).

2) On centrifuge à une vitesse de 3000 t.p.m. pendant environ 10 minutes.

3) On met le précipité avec 300 cm<sup>3</sup> d'albumine de poudre d'œuf (1,3 mg/cm<sup>3</sup>) en suspension dans une solution isotonique et laisse reposer pendant 30 minutes.

4) On centrifuge à une vitesse de 3000 t.p.m. pendant 10 minutes.

5) On pèse le précipité humide et ajoute 1 volume de solution isotonique. On conserve au froid. (Quantité suffisante pour 60 rats, pour un programme de sensibilisation de 3 jours).

Préparation de l'antisérum (anti-ovalbumine)

1) On injecte par voie sous-cutanée aux jours 0, 2 et 4, 1 cm<sup>3</sup> d'ovalbumine précipité par l'alumine, à des rats pesant de 180 à 200 g.

2) On saigne les rats au 14ème jour soit par ponction cardiaque, soit par l'aorte abdomino-dorsale.

3) On met ensemble des quantités égales de sérum de chaque animal et les mélange soigneusement.

4) On conserve 2 cm<sup>3</sup> aliquote à -20°C dans des tubes plastiques.

Dilution du sérum pour ACP:

L'antisérum pour la sensibilisation est dilué de telle manière qu'une injection ID de 0,1 cm<sup>3</sup> à des animaux témoins donne un résultat moyen, se situant entre 2 et 3,5 lorsqu'on emploie une échelle de référence comportant 4 degrés.

Méthode employée:

A) Sensibilisation:

Les rats sont anesthésiés avec du Nembutal (40 à 60 mg/kg I.P) puis sont sensibilisés par quatre injections ID (0,1 cm<sup>3</sup> chacune) sur le dos rasé. On laisse ensuite les animaux tranquilles pendant trois jours en vue de développer la sensibilisation.

B) Traitement:

Les rats sensibilisés sont anesthésiés. On administre alors soit oralement, soit par injection le composé antiallergique, immédiatement avec l'injection dans la veine du pénis de 1 cm<sup>3</sup> de mélange antigène-bleu d'Evans (1 mg d'albumine de poudre d'œuf dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'une solution isotonique additionnée de 0,5 cm<sup>3</sup> de bleu d'Evans à 1%).

Les injections sont accélérées en employant une seringue en verre de 1 cm<sup>3</sup>, se remplissant automatiquement. Les rats traités sont sacrifiés après 30 minutes (habituellement en coupant la moelle épinière); on enlève alors la peau du dos. Le degré et l'étendue du bleuissement qui sont proportionnels à la réaction anaphylactique, sont évalués par rapport à une échelle de référence comportant 4 degrés

Calculs:

1) Résultats totaux pour les sites 1, 2, 3 et 4 =  $\bar{X}$

2) Valeur moyenne pour X pour chaque groupe =  $\bar{X}$

3)  $\bar{X} t = \bar{X} c$  par groupe examiné.

$\bar{X} c = \bar{X}$  par groupe de témoin.

4) % d'inhibition =  $\frac{\bar{X} c - \bar{X} t}{\bar{X} c} \times \frac{100}{1}$

5) DE 50 = dose de médicament donnant une inhibition de 50%.

On a obtenu les valeurs DE 50 suivantes pour les composés examinés dans l'essai d'anaphylaxie cutanée passive (chez le rat):

COMPOSE DE L'EXEMPLE	DE 50	
	mg/kg l.V.	mg/kg p.o.
1	0,073	0,73
3	0,20	—
4	0,12	0,71
5	0,83	—
6	3,13	—
7	0,073	—