

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 578 164**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **86 00651**

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 31/47; C 07 D 405/04 // (A 61 K 31/47,
31:34)(C 07 D 405/04, 217:18, 307:83).

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

②2 Date de dépôt : 17 janvier 1986.

③0 Priorité : US, 17 janvier 1985, n° 692.309.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 36 du 5 septembre 1986.

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

⑦1 Demandeur(s) : *MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES
LIMITED, société japonaise. — JP.*

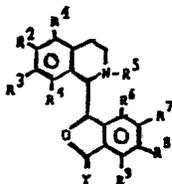
⑦2 Inventeur(s) : Kohei Umezu, Satoshi Yuasa, Yoshiharu
Morita, Masao Taniguchi et Tatsuo Nomura.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : S. C. Ernest Gutmann — Yves Plasse-
raud.

⑤4 Utilisation de dérivés d'isoquinoléine et de leurs sels pour la production de compositions pharmaceutiques pour des
traitements inhibant la formation de peroxydes de lipides.

⑤7 Procédé pour la préparation d'un médicament pour l'em-
ploi dans un traitement inhibant la formation de peroxydes de
lipides, la libération des enzymes lysosomiales, la production
d'oxygène actif et/ou la libération d'histamine, un procédé
pour le traitement des affections associées à la formation de
peroxydes de lipides et également un procédé perfectionné
pour le traitement des affections hépatiques, lesdits procédés
comprenant l'administration de quantités efficaces d'un dérivé
d'isoquinoléine représenté par la formule générale :



ou un sel correspondant où Y indique un atome d'oxygène ou
de soufre; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ et R⁹ indiquent indépen-
damment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un
groupe alcoyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy, un

groupe alcoyle halogéno-substitué, un groupe thioalcoxy, un
groupe amino ou un groupe nitro; ou sinon deux groupes
adjacents de R¹ à R⁴ ou R⁵ à R⁸ peuvent former un cycle fermé
d'un groupe alcoylène (CH₂)_m où m est 3 ou 4 ou d'un groupe
alcoylènedioxy-O (CH₂)_n où n est 1, 2 ou 3; et R₆ indique un
atome-O d'hydrogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle
ou un groupe alcoxy.

FR 2 578 164 - A1

D

Utilisation de dérivés d'isoquinoléine et de leurs sels pour la production de compositions pharmaceutiques pour des traitements inhibant la formation de peroxydes de lipides.

5

L'invention concerne un procédé pour la préparation de compositions médicamenteuses pour des traitements inhibant la formation de peroxydes de lipides, la libération des enzymes lysosomiales, la production d'oxygène actif et/ou la libération d'histamine, un procédé pour le traitement de maladies associées à la formation de peroxydes de lipides et également un procédé perfectionné pour le traitement des maladies hépatiques.

15

Cadre de l'invention.

(i) Inhibition de la formation des peroxydes de lipides.

Il est bien connu qu'une membrane cellulaire qui est constituée d'une couche double de lipides devient plus fragile lorsque les lipides qu'elle contient subissent une peroxydation et que des modifications de la structure de la membrane cellulaire se produisent. Les médicaments pharmaceutiques qui inhibent la formation de peroxydes de lipides sont donc considérés comme efficaces pour maintenir à la fois les conditions normales de la membrane cellulaire et sa stabilité vis-à-vis des stimuli extérieurs.

20

Par exemple, les peroxydes de lipides ont récemment été considérés comme un facteur responsable de l'artériosclérose ou des maladies artérioscléreuses. Comme les études fondamentales portant sur les peroxydes de lipides ont considérablement progressé au point qu'une quantité extrêmement faible de peroxydes de lipides dans le sérum peut être déterminée quantitativement, il devient possible d'étudier la formation et la

25
30
35

quantité des peroxydes de lipides comme indice d'évaluation clinique ou expérimentale des maladies liées à l'artériosclérose ou de l'artériosclérose expérimentale. Voir The Saishin Igaku (en japonais) Vol. 36, p. 659
5 (1981). L'intervention des peroxydes de lipides dans l'éclosion pathologique et le développement de l'artériosclérose a été démontrée par de nombreux faits résultant des statistiques cliniques, des dossiers, de l'analyse des fonctions des plaquettes sanguines, des
10 observations expérimentales biochimiques et pathologiques, des expériences sur l'animal et autres.

Certaines fonctions pharmacologiques des peroxydes de lipides ont été maintenant élucidées. Les peroxydes de lipides favorisent la coagulation et
15 l'adhérence des plaquettes sanguines et une migration radicalaire à partir des peroxydes de lipides produit des lipoprotéines de densité anormalement basse (LDL modifiées) qui sont facilement ingérées par les
20 macrophages. En conséquence, la formation des cellules mousseuses est accélérée et du cholestérol dérivé des LDL se dépose sur la paroi artérielle. De plus, on sait également que la modification des protéines dans les
25 cellules endothéliales sous l'effet des peroxydes de lipides provoque des lésions des cellules ainsi que leur mort et leur dégradation. Voir Domyaku Koka : The Journal of Japan Atherosclerosis Society, Vol. 8, p. 295 (1982).

Il ressort de ces faits que s'il était possible d'inhiber la formation des peroxydes de lipides, on
30 pourrait espérer éviter la sclérose, par exemple des vaisseaux sanguins. De plus, en dehors de la destruction de la membrane cellulaire dans laquelle des peroxydes de lipides se forment et d'une altération aiguë du tissu cellulaire, lorsque les peroxydes de lipides libérés par
35 les cellules atteignent une forte concentration dans le

sérum, les peroxydes de lipides peuvent provoquer des troubles de divers tissus périphériques, une atrophie des vaisseaux sanguins et la coagulation des plaquettes sanguines par formation de prostaglandines dans les
5 plaquettes. Par exemple, une coagulation importante des plaquettes sanguines provoque une thrombose, la destruction de la membrane lysosomiale provoque une inflammation et la lésion des membranes des érythrocytes provoque une hémolyse. Egalement, un emphysème pulmo-
10 naire peut être provoqué par des altérations des membranes alvéolaires.

On considère donc qu'un composé capable d'inhiber fortement la formation de peroxydes de lipides est efficace pour la prévention et/ou le traitement des
15 états pathologiques ci-dessus.

(ii) Inhibition de la libération des enzymes lysosomiales et de la production d'oxygène actif.

Récemment, la théorie des prostaglandines que l'on considérait actuellement comme une théorie impor-
20 tante pour la compréhension des causes des inflammations chroniques, a suscité certains doutes et on a proposé à sa place une théorie de l'oxygène actif.

Bien que les leucocytes polynucléaires et les macrophages aient une activité phagocytaire et soient
25 donc considérés comme des cellules qui digèrent les substances étrangères et détruisent les bactéries lorsqu'elles envahissent l'organisme, ces actions des leucocytes polynucléaires et des macrophages contre les bactéries et/ou les complexes antigène-anticorps en-
30 trainent la production d'oxygène actif O_2^- ou $\cdot OH$, ce qui entraîne une lésion directe des tissus et la libération d'enzymes lysosomiales.

Il existe de nombreuses publications qui ré-
vèlent la relation étroite entre l'inflammation et les
35 lysosomes et l' O_2^- libéré par les leucocytes. Par

exemple la présence d'oxygène actif au site inflammatoire a été confirmée dans des expériences portant sur un modèle animal de l'inflammation et une inhibition de l'oedème à la carragénine chez l'animal, de l'arthrite à l'adjuvant et du phénomène inverse d'Arthus chez le rat par la SOD (superoxyde-dismutase) a également été observée. De plus, on a également mentionné que la SOD est efficace dans l'administration locale à un malade atteint de rhumatisme, qui est une inflammation chronique typique. Voir The Saishin Igaku (en japonais), vol. 35, n° 7, pp. 1343-1349 (1980), Y. Shiokawa et coll.

Actuellement, la polyarthrite rhumatoïde, la néphrite, la goutte rhumatismale et similaires sont également considérées comme des inflammations chroniques en rapport avec les lysosomes. Toutes ces maladies provoquent une libération anormale d'enzymes lysosomiales provoquant des symptômes inflammatoires accompagnés de douleur. La libération prolongée d'enzymes lysosomiales par les cellules peut provoquer une inflammation chronique. En même temps, l'oxygène actif y compris O_2^- qui est produit par les leucocytes polynucléaires peut également provoquer des lésions des tissus, ce qui entraîne un accroissement du site inflammatoire, et un passage à la chronicité peut se produire.

Donc, si la libération des enzymes lysosomiales et la production d'oxygène actif sont efficacement inhibées, cela peut vraisemblablement entraîner une inhibition de l'accentuation de la chronicité inflammatoire.

(iii) Inhibition de la libération d'histamine.

Il est bien connu que les mastocytes sont des cellules granulaires basophiles qui présentent une métachromasie positive aux colorants basiques se répartissant de façon très générale dans les tissus

conjonctifs et qui libèrent de l'histamine et des leucotriènes qui sont des médiateurs de la réaction allergique.

On considérait à ce jour que les tissus con-
5 jonctifs n'avaient uniquement qu'une fonction de support de l'organisme. Actuellement, on peut considérer les tissus conjonctifs comme un agent de régulation de diverses actions cellulaires : par exemple l'apport de substances nutritives aux cellules ; l'élimination des
10 métabolites cellulaires ; la conservation de l'environnement cellulaire ; la protection des cellules contre les invasions exogènes par établissement d'un site inflammatoire ; ou similaires. D'autre part, les progrès récents de la biologie et de la biochimie cellulaires ont à nouveau attribué aux mastocytes en soi un rôle
15 important comme cellules intervenant dans diverses actions physiologiques. Voir Taisha ; (Metabolism and Disease), vol. 13, n° 5, un numéro spécial contenant des articles sur les mastocytes, Nakayama Shoten, Japon (en
20 japonais).

Par exemple, de nouvelles découvertes sur la pathogénèse de la recto-colite hémorragique ont été récemment rassemblées. Le symptôme principal de cette
25 maladie, c'est-à-dire l'apparition d'une inflammation persistante de la muqueuse du colon, peut reposer sur une altération du mécanisme protecteur contre l'invasion d'un antigène, tel qu'une bactérie, à travers l'intestin et sur l'établissement d'une auto-immunité vis-à-vis de la muqueuse du colon.

30 Cette maladie est associée à une allergie immédiate et à une allergie retardée. Dans la phase aiguë, la pathologie repose sur l'établissement de l'allergie immédiate dans la muqueuse du colon. En fait, une concentration élevée de l'histamine dans le plasma, une
35 augmentation des éosinophiles dans la muqueuse du colon,

une diminution des mastocytes et similaires sont observées dans cette phase. En correspondance avec l'allergie immédiate, la formation de substances vaso-stimulantes et des troubles de la microcirculation dans l'intestin peuvent apparaître et divers symptômes de la phase aiguë semblent dûs à l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse du colon et au renforcement de la paralysie musculaire.

On a précédemment mentionné que le cromoglycate, qui peut inhiber la dégranulation des mastocytes, c'est-à-dire qui est un inhibiteur de la libération de l'histamine, peut être efficace contre la recto-colite hémorragique. En d'autres termes, on peut s'attendre à ce qu'un composé susceptible de présenter une activité inhibitrice puissante de la libération d'histamine par les mastocytes soit particulièrement efficace pour le traitement de la recto-colite hémorragique.

On a récemment établi que l'histamine joue un rôle important non seulement comme médiateur de l'inflammation aiguë dans le stade primaire, mais également comme régulateur de la chronicité de l'inflammation. Par exemple, les fibroblastes ont un ou plusieurs récepteurs à l'histamine et on peut considérer que l'histamine accélère la production de collagène. D'autre part, le fait que les mastocytes augmentent dans les tissus fibreux a également été confirmé.

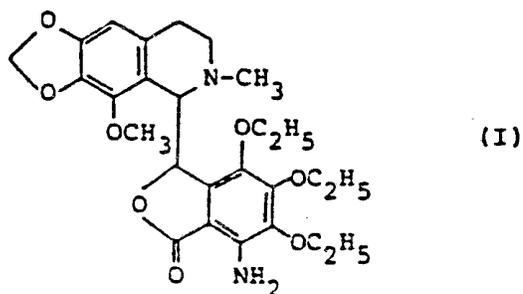
En conséquence, on peut considérer que si l'on exerce une action quelconque inhibant la libération d'histamine, l'accélération de la fibrose, c'est-à-dire l'accroissement de la production de collagène, peut être indirectement inhibé dans les tissus présentant un degré élevé de chronicité de l'inflammation. Les composés qui possèdent ces dernières propriétés et qui, simultanément, peuvent inhiber la formation des peroxydes de lipides, la libération des enzymes lysosomiales et la

production d'hydrogène actif, seraient donc utiles à des posologies raisonnables dans le traitement par exemple des maladies s'accompagnant d'une propagation anormale de fibres en particulier pour l'inhibition efficace de la fibrose pulmonaire, le traitement des chéloïdes après une opération et l'inhibition efficace d'une propagation anormale des fibres due à une lésion ou similaires.

Un premier but de l'invention est donc de fournir une catégorie de composés pouvant posséder un tel ensemble de propriétés distinctes. Dans leur recherche de tels composés, les présents inventeurs se sont finalement intéressés à un composé connu sous le nom de tritoqualine, ce composé pouvant être désigné par le nom chimique :

7-amino-4,5,6-triéthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-4-méthoxy-6-méthyl-1,3-dioxolo(4,5-g)isoquinoléine-5-yl)phtalide, $C_{26}H_{32}N_2O_7$, et étant représenté par la formule développée (I) suivante :

20



25

La tritoqualine est un composé que l'on utilise en clinique comme médicament efficace contre les maladies allergiques appelées allergies de type I, telles que la pollinose, l'asthme et l'urticaire. En fait, la tritoqualine est connue pour avoir des propriétés inhibitrices en ce qui concerne l'activité de l'histidine-décarboxylase, une enzyme connue pour catalyser la décarboxylation de l'histidine en histamine.

K. Ishii et coll. ont également effectué une étude clinique des effets thérapeutiques de la tritoqualine comme inhibiteur de l'histidine-décarboxylase dans l'hépatite chronique active, lorsqu'on soupçonne l'hyperhistaminémie d'être la cause des lésions hépatiques chez des malades atteints d'hépatite chronique active. En fait, ils ont mentionné (Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 74 (9), 1187-1194 (1977) et dans Gastroenterologia Japonica, 13 (2), 105-110 (1978)) les résultats obtenus par administration de doses journalières comprises entre 600 et 1 600 mg de tritoqualine à 13 malades atteints d'hépatite chronique active. Une amélioration nette des fonctions hépatiques et une diminution de la fibrose avec infiltration cellulaire ont été observées sur des échantillons de biopsie hépatique prélevés aux malades, en particulier pour les doses de 1 200 à 1 600 mg/jour de tritoqualine.

Bien que K. Ishii et coll. n'aient pas mentionné d'effets secondaires importants, ce résultat n'a pas été confirmé lorsque des protocoles thérapeutiques semblables ont été appliqués à un nombre plus important de malades. En fait des effets secondaires parfois assez sévères, plus particulièrement des vertiges et des nausées, ont été observés chez une proportion importante des malades traités, bien que d'autres aient paru mieux tolérer la dose relativement élevée de médicament. Ces différences de tolérance n'ont pas été expliquées.

Donc, parmi les divers buts de l'invention, un des principaux est de remédier au moins en partie aux difficultés rencontrées dans le programme thérapeutique élargi portant sur des malades atteints d'affections hépatiques et notamment de trouver des moyens pour éviter les effets secondaires qui sont apparus chez une proportion importante des malades traités par la tritoqualine.

Un but plus général de l'invention est d'ouvrir de nouveaux domaines d'emploi de la tritoqualine et de composés chimiquement homologues dans le traitement de maladies associées à une production excessive in vitro de peroxydes de lipides et, plus particulièrement, la sclérose des vaisseaux sanguins et les maladies apparentées, y compris les maladies dans lesquelles interviennent également une libération incontrôlée des enzymes lysosomiales et une surproduction d'oxygène libre et/ou une production excessive d'histamine.

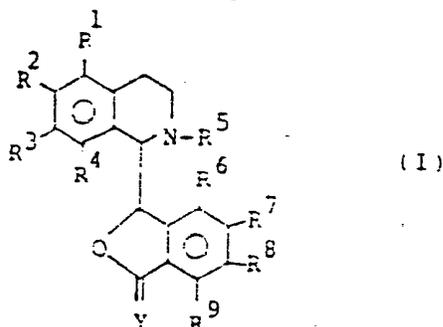
D'autres buts de l'invention sont en relation avec l'emploi de la tritoqualine et d'homologues chimiques de celle pour la production de compositions pharmaceutiques plus particulièrement orientées vers les nouveaux domaines d'emploi entrant dans le cadre de la présente description ainsi que de compositions pharmaceutiques convenant mieux au traitement de certaines des maladies pour lesquelles l'emploi de la tritoqualine était envisagé mais avec au moins une diminution sinon l'absence totale d'effets secondaires.

Résumé de l'invention.

On a découvert que toutes les propriétés biologiques qui ont été précédemment mentionnées sont simultanément possédées par les composés de formule I. Cela est illustré par les exemples ci-après.

Un premier mode de réalisation de la présente invention fournit un procédé pour la production d'une composition médicamenteuse pour un traitement comprenant (i) l'inhibition de la formation de peroxydes de lipides, (ii) l'inhibition de la libération des enzymes lysosomiales et la production d'oxygène actif et/ou (iii) l'inhibition de la libération d'histamine, lesquels traitements comprennent l'administration d'un composé ou dérivé d'isoquinoléine représenté par la formule générale :

10



5

ou d'un sel correspondant, où Y indique un atome d'oxy-
gène ou de soufre ; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ et R⁹
10 indiquent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome
d'halogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle, un
groupe alcoxy, un groupe alcoylhalogéno-substitué, un
groupe thioalcoxy, un groupe amino ou un groupe nitro ;
sinon deux groupes adjacents de R¹ à R⁴ ou R⁶ à R⁹
15 peuvent former ensemble un cycle fermé d'un groupe
alcoylène $>(\text{CH}_2)_m$ où m est l'entier 3 ou 4 ou d'un

groupe alcoylènedioxy $\begin{array}{c} -\text{O}- \\ | \\ (\text{CH}_2)_n \\ | \\ -\text{O}- \end{array}$ où n est un entier 1, 2

20 ou 3 ; et R⁵ indique un atome d'hydrogène, un groupe
alcoyle, un groupe hydroxyle ou un groupe alcoxy.

Un second mode de réalisation de l'invention
fournit un procédé pour la production de compositions
médicamenteuses pour le traitement des affections hépa-
25 tiques comprenant l'administration d'un composé selon la
formule ci-dessus, en particulier la tritoqualine, par
voie orale et au moins une fois par jour, de préférence
plusieurs fois par jour, lesdites administrations étant
ajustées et programmées par les repas pour que des
30 posologies journalières totales de 100 à 700 et, de
préférence, de 300 à 700 mg soient efficaces. D'autres
posologies journalières sont comprises dans la gamme
d'environ 100 à environ 600 mg, de préférence d'environ
300 à 600 mg. Des posologies journalières comprises dans
35 la gamme d'environ 150 à 300 mg se sont également

révélées être efficaces lorsqu'elles sont convenablement programmées en fonction des repas.

Description de l'invention.

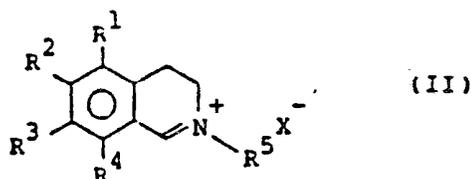
L'invention va maintenant être décrite de façon plus détaillée.

Dans la formule (I), les groupes alcoyles et alcoylhalogéno-substitués ont normalement 1 à 3 atomes de carbone. On préfère particulièrement les groupes méthyles et éthyles. Les groupes alcoxy et thioalcoxy ont normalement 1 à 3 atomes de carbone. L'atome d'halogène est normalement le brome ou le chlore et l'atome d'halogène du groupe alcoylhalogéno-substitué est normalement le fluor, le brome ou le chlore.

Les dérivés d'isoquinoléine représentés par la formule (I) peuvent par exemple être préparés de la façon suivante.

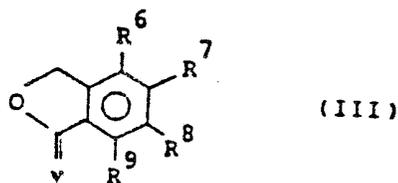
Le composé (I), où R^6 et/ou R^9 sont un atome d'halogène ou un groupe nitro, peut être obtenu par réaction de condensation d'un composé de formule :

20



dans laquelle R^1 à R^5 sont comme défini ci-dessus et X^- est un anion tel que I^- , Br^- , Cl^- , $CH_3OSO_3^-$ ou OH^- et un dérivé de phthalide de formule :

30



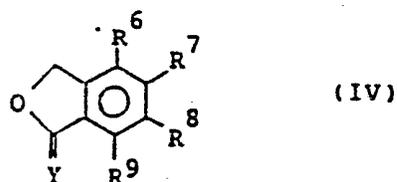
dans laquelle R^6 à R^9 et Y sont comme défini ci-dessus, sous réserve qu'au moins un de R^6 et R^9 soit un halogène

35

ou un groupe nitro. Le composé (I) dans lequel R^6 et/ou R^9 sont un groupe amino peut être préparé par réduction du groupe nitro de R^6 et/ou R^9 du produit de condensation ci-dessus en le groupe amino.

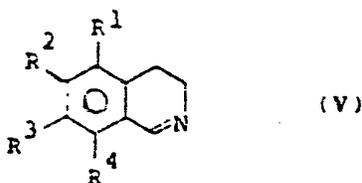
5 La réaction de condensation s'effectue généralement par chauffage des composés réagissants (II) et (III) dans un milieu alcoolique tel que le méthanol et l'éthanol à une température de 40 à 100°C pendant 1 à 20 heures. Le groupe nitro peut être réduit en le groupe
10 amino au moyen d'un agent réducteur quelconque du groupe nitro, par exemple le chlorure stanneux, l'étain-acide chlorhydrique et le fer-acide chlorhydrique ou par hydrogénation catalytique.

15 Les composés de formule (III), dont certains sont connus, peuvent être obtenus par nitration ou halogénéation d'un dérivé de phtalide de formule :



20 dans laquelle R^6 à R^9 et Y sont définis comme ci-dessus, sous réserve qu'au moins un de R^6 à R^9 soit un atome
25 d'hydrogène comme décrit dans Justus Liebig's Annalen der Chemie, 98, 46 (1860).

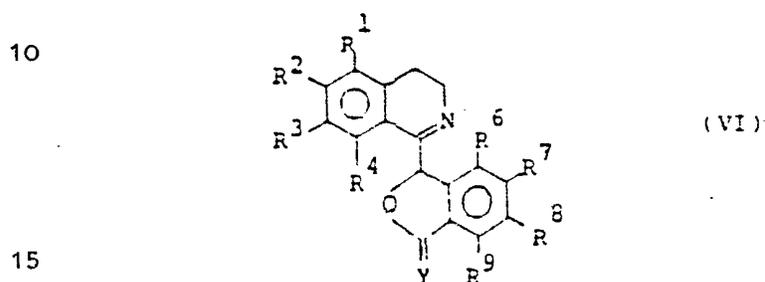
Les sels d'ammonium des dihydroisoquinoléines substituées représentées par la formule (II) dont certains sont également connus peuvent être obtenus par
30 réaction d'une dihydroisoquinoléine substituée de formule :



35

dans laquelle R^1 à R^4 sont comme défini ci-dessus avec un composé R^5X de façon habituelle. Le composé de formule (V) peut être obtenu selon le procédé décrit dans Organic Reactions, 6, 74 (1951).

5 Le composé de formule (I), dans lequel R^6 et R^9 sont tous deux autres qu'un halogène ou un groupe nitro ou amino, peut être obtenu par réduction d'un composé répondant à la formule suivante :



dans laquelle R^1 à R^9 et Y sont comme défini ci-dessus. Le produit réduit est le composé (I) dans lequel R^5 est un atome d'hydrogène. La N-alcoylation et la N-hydroxylation du produit ainsi réduit peuvent produire le composé (I) dans lequel R^5 est respectivement un groupe alcoyle ou un groupe hydroxyle. Le composé (I) dans lequel R^5 est un alcoxy peut être produit par N-hydroxylation du produit réduit suivie d'une O-alcoylation.

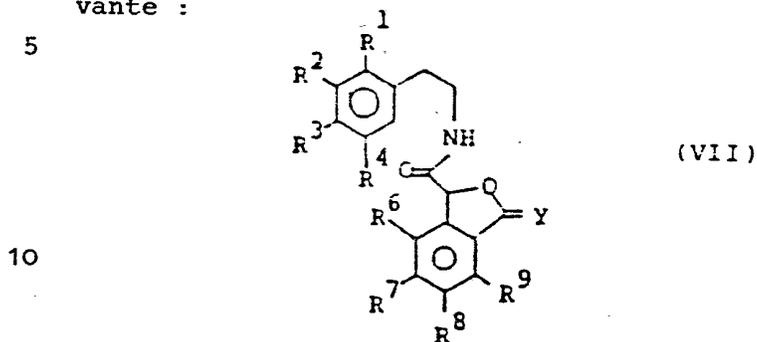
25 La réduction du composé (VI) est généralement effectuée par hydrogénation catalytique avec du palladium, de l'oxyde de platine ou du nickel de Raney, comme catalyseur, ou au moyen du borohydrure de sodium, dans un milieu constitué de méthanol, d'éthanol, etc. La

30 N-alcoylation peut être effectuée au moyen d'un composé alcoylique halogéné. En particulier, la N-méthylation est effectuée par emploi de formoline-acide formique. La N-hydroxylation peut être effectuée avec des agents oxydants, tels que le peroxyde d'hydrogène. La O-alcoy-

35 lation des dérivés N-hydroxylés peut être obtenue par

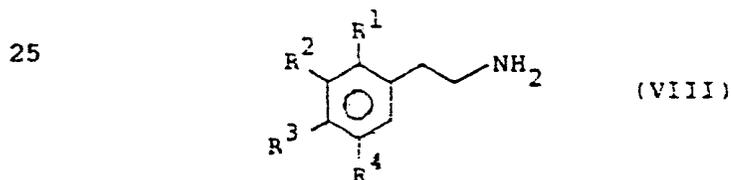
exemple par emploi de composés alcoylés halogénés.

Le composé de formule (VI) peut être obtenu par condensation d'un composé répondant à la formule suivante :

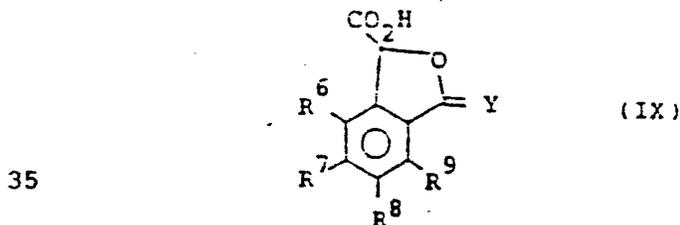


dans laquelle R^1 à R^9 et Y sont comme défini ci-dessus selon le procédé décrit dans Journal fur praktische
15 Chemie, 313, 923 (1971). La réaction de condensation est généralement effectuée par chauffage du composé (VII) avec de l'oxychlorure de phosphore ou du pentoxyde de phosphore, comme agent de condensation, soit sans solvant soit dans un solvant tel que le benzène, le
20 toluène, le chlorure de méthylène ou le chloroforme.

Sinon, le composé de formule (VII) peut être obtenu par la réaction de couplage d'un composé répondant à la formule suivante :

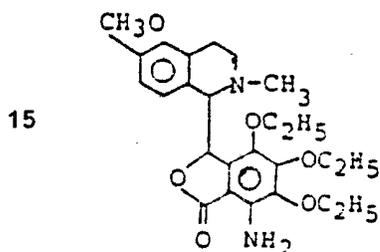


dans laquelle R^1 à R^4 sont comme défini ci-dessus avec
30 un acide carboxylique répondant à la formule suivante :

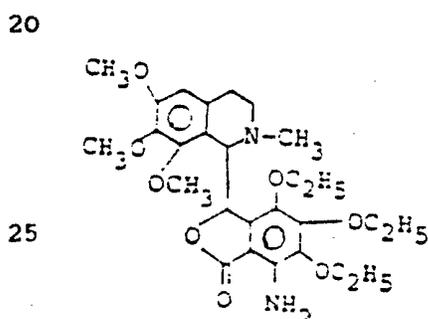


dans laquelle R⁶ à R⁹ et Y sont comme défini ci-dessus. La réaction de couplage peut être effectuée par emploi d'un agent de couplage habituel, par exemple le dicyclohexylcarbodiimide ou un chlorocarbonate d'alcoyle, ou
 5 par transformation de l'acide carboxylique en chlorure d'acide. Le composé (IX) peut être synthétisé par exemple selon le procédé décrit dans Journal of Chemical Society, 127, 740 (1925).

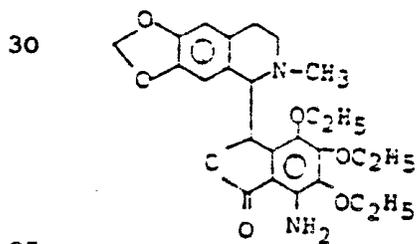
Des exemples du composé actif (I) selon l'invention que l'on peut préparer comme précédemment décrit figurent ci-dessous :



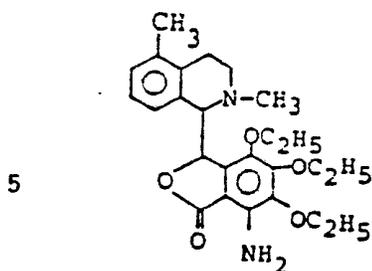
2-méthyl-6-méthoxy-1-(4,5,6-tri-
éthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



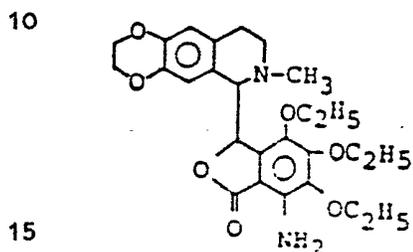
2-méthyl-6,7,8-triméthoxy-1-(4,-
5,6-triéthoxy-7-amino-3-phthali-
dyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquino-
léine



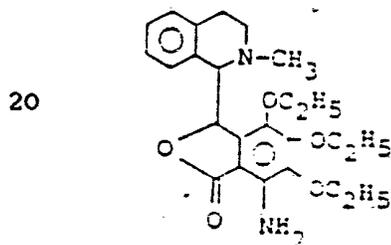
2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-1-
(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phtha-
lidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisqui-
noléine



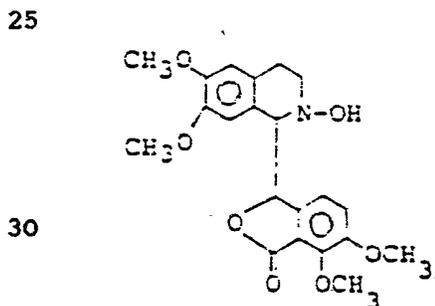
2,5-diméthyl-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



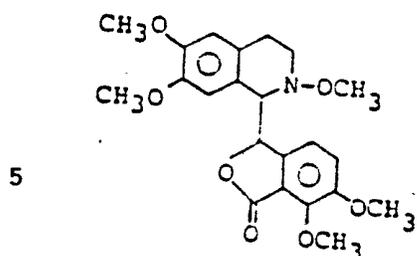
2-méthyl-6,7-éthylènedioxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



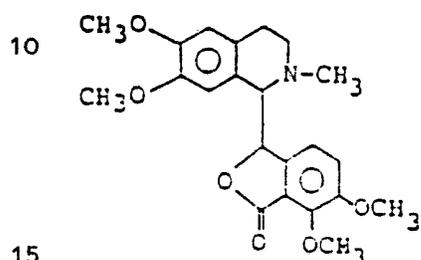
2-méthyl-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



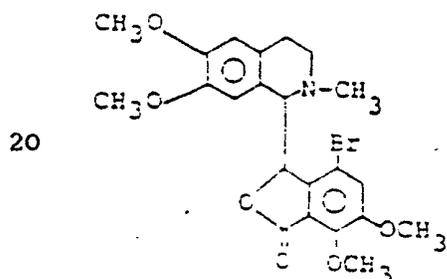
2-hydroxy-6,7-diméthoxy-1-(6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



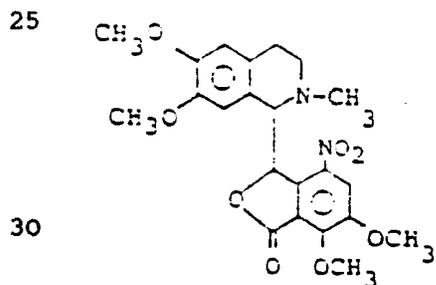
2,6,7-triméthoxy-1-(6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



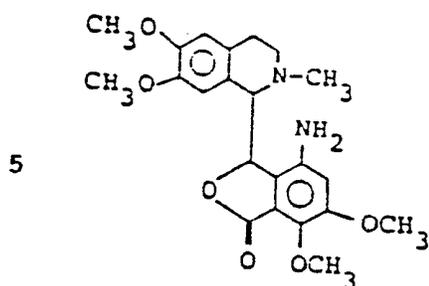
2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



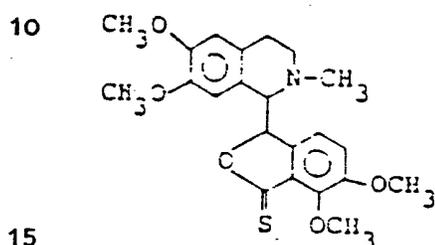
2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(4-bromo-6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



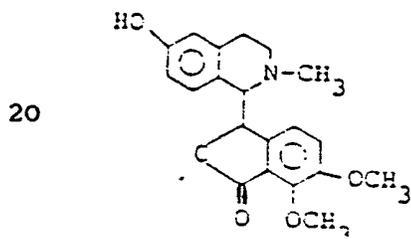
2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(4-nitro-6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



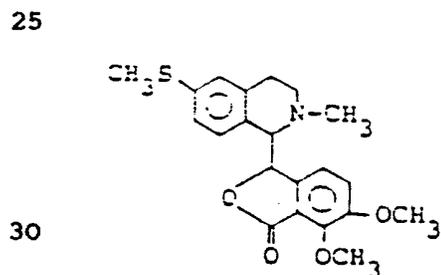
2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(4-amino-6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(6,7-diméthoxy-3-(1-thiophthalidyl))-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



2-méthyl-6-hydroxy-1-(6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



2-méthyl-6-méthylthio-1-(6,7-diméthoxy-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine

La présente invention comprend, comme composé actif, un sel convenant en pharmacie des dérivés d'isoquinoléine ci-dessus, par exemple des sels minéraux tels que ceux formés avec l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique ou l'acide phosphorique ; ou des sels organiques tels que ceux de l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide succinique, l'acide lactique, l'acide tartrique ou l'acide benzoïque.

L'invention concerne donc plus particulièrement un procédé de production d'un médicament pour le traitement de l'homme ou d'un animal, comprenant l'administration d'une quantité d'un composé de formule I efficace pour inhiber la formation de peroxydes de lipides, lequel procédé est efficace pour maintenir la stabilité de la membrane cellulaire et est utile dans le traitement et la prévention des maladies associées aux peroxydes de lipides, en particulier l'athérosclérose, la sclérose artérielle et les maladies artérioscléreuses, l'aggrégation anormale des plaquettes sanguines, les thromboses, l'emphysème pulmonaire et les troubles des tissus périphériques.

L'invention concerne de plus un procédé de production d'un médicament pour une thérapeutique comprenant l'administration d'une quantité d'un composé de formule I qui est efficace pour inhiber la libération des enzymes lysosomiales et la production d'oxygène actif. La réactivité cellulaire aux composés de formule I est spécifique des cellules inflammatoires et, par conséquent, les autres cellules telles que les cellules sanguines, par exemple les érythrocytes ou les plaquettes, sont peu modifiées. Les composés actifs ont une forte affinité pour les cellules inflammatoires et inhibent la réaction des cellules inflammatoires contre

des stimulations externes par pénétration dans la membrane cellulaire pour s'associer aux lipides qu'elle contient. Dans les tissus inflammatoires, les composés de formule I inhibent également la chronicité de l'inflammation qui est due à une détérioration et/ou une prolongation de l'inflammation due à un trouble tissulaire provoqué par l'oxygène actif ou qui est due à une destruction tissulaire par les enzymes lysosomiales et similaires. On peut de façon avantageuse remplacer par les composés de formule I la SOD qui, en raison de son poids moléculaire élevé, ne peut pas être administrée par voie orale et qui risque de provoquer une réaction antigène-anticorps. Donc, la gamme d'emploi de la SOD est limitée. En revanche, dans le procédé de la présente invention, les dérivés d'isoquinoléine ou leurs sels peuvent être administrés par voie orale. Donc le procédé de l'invention est efficace pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite déformante, de la goutte rhumatismale, de diverses inflammations chroniques et similaires.

L'invention concerne de plus la production de médicaments pour un procédé thérapeutique qui comprend l'administration d'une quantité d'un composé de formule I qui, en plus des actions précitées, est efficace pour inhiber fortement la libération d'histamine par les mastocytes. Par conséquent, le procédé de l'invention concerne également la production d'un médicament qui est efficace contre diverses maladies dans lesquelles l'histamine intervient également. En d'autres termes, les dérivés d'isoquinoléine de formule I ou leurs sels sont efficaces contre des maladies, par exemple la recto-colite hémorragique, que l'on peut actuellement considérer comme associées aux mastocytes selon les résultats récents d'études des mécanismes pharmacologiques.

Le procédé de l'invention est de plus efficace pour la production de médicaments pour l'inhibition de l'accroissement pathologique de la production de collagène dans les tissus atteints d'un degré élevé de chronicité inflammatoire, pour la thérapeutique de 5 maladies s'accompagnant d'une propagation anormale de fibres, en particulier de la fibrose pulmonaire, ou consécutives à une lésion ou une intervention chirurgicale (traitement des chéloïdes).

10 Dans le procédé d'inhibition de la formation des peroxydes de lipides, en particulier en excès de la quantité normalement tolérée par un hôte sain, le dérivé actif d'isoquinoléine décrit précédemment peut être administré par voie orale ou parentérale. Des exemples 15 des voies parentérales sont les voies d'administration sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire ou intrapéritonéale. La dose du composé actif dépend de l'âge, de l'état de santé, du poids corporel du malade et des complications associées. Cependant, la dose préférable 20 peut de façon typique se situer dans la gamme de 50 à 2 000 mg, en particulier de 100 à 500 mg par jour qui peuvent être administrés de préférence par voie orale en une ou plusieurs fois.

L'administration orale peut être effectuée sous 25 forme de comprimés, de capsules, de poudres ou d'elixirs et, d'autre part, l'administration parentérale peut être effectuée sous forme de liquides ou de suspensions stérilisés. L'ingrédient actif peut être accompagné de supports et d'adjuvants solides ou liquides non toxiques 30 convenant en pharmacie.

On peut citer comme exemple de support solide la 35 gélatine et similaires. Les capsules, comprimés ou poudres préparés avec un tel support solide comprennent généralement 5 à 95 % et de préférence 25 à 90 % en poids de l'ingrédient actif.

Comme exemple de support liquide, on peut citer l'eau, les huiles végétales telles l'huile d'arachide, l'huile de soja et l'huile de sésame et toute autre huile animale et huile synthétique convenant en pharmacie. En général, on préfère comme support liquide une solution salée physiologique, une solution de dextrose ou de saccharose et des glycols tels que le propylène-glycol et le polyéthylèneglycol. En particulier une solution injectable contenant une solution salée physiologique comprend 0,5 à 20 % en poids, de préférence 1 à 10 % en poids, de l'ingrédient actif.

Une forme pharmaceutique liquide pour l'administration orale est une suspension ou un sirop comprenant 0,5 à 10 % en poids de l'ingrédient actif. Son support peut être choisi parmi les agents d'aromatisation, les sirops ou les micelles convenant en pharmacie.

Dans le procédé selon les seconds modes de réalisation préférés de la présente invention pour la production de médicaments pour le traitement des maladies hépatiques, les posologies sont ajustées de façon à ce qu'un composé de formule I, tel que la tritoqualine ou un de ses sels, puisse être administré par voie orale à un malade à une dose journalière de 100 à 700 mg ou de 100 à 600 ou de 100 à 500 ou même 150 à 300 mg et soit efficace à ces posologies de façon programmée par les repas. Les gammes posologiques préférées sont d'environ 300 à environ 700 ou même d'environ 300 à environ 600 mg par jour.

La dose peut être déterminée par un médecin selon l'âge, l'état de santé et le poids corporel d'un malade à traiter ainsi que la nature et le nombre des administrations d'un médicament éventuellement associé et la nature des effets désirés. De préférence, la dose journalière peut être administrée séparément en trois ou

quatre administrations journalières et de préférence après chaque repas.

Si le composé de formule I, en particulier la tritoqualine, est administré immédiatement avant un
5 repas ou pendant un repas, il est préférable de l'utiliser sous forme d'une dose unitaire d'administration liquide, c'est-à-dire d'une solution ou d'une suspension contenant le composé avec un diamètre moyen des particules d'environ 50 micromètres ou moins, de préférence
10 d'environ 20 micromètres ou moins, que l'on a obtenu par micronisation du composé et qui présente une meilleure absorption, car l'absorption ou la solubilité de la tritoqualine est moindre lorsqu'on l'administre avant un repas qu'après un repas. On peut également de préférence
15 utiliser une solution de la tritoqualine dans l'acide citrique, l'acide malique ou similaires pour améliorer la solubilité.

Lorsqu'on administre la tritoqualine ou ses sels (ce qui constitue la forme particulièrement préférée
20 d'administration après un repas, et mieux dans l'heure qui suit le repas, on a constaté que la taille des particules n'exerçait aucune influence et que par conséquent on pouvait choisir une forme d'administration quelconque. On peut donc utiliser des comprimés, des
25 capsules, des poudres, des boulettes, des granules, des élixirs et similaires contenant un composé de formule I en association avec un support solide ou liquide non toxique convenant en pharmacie.

Un fait important est qu'une activité optimale
30 est obtenue dans les gammes faibles des posologies journalières indiquées lorsque l'administration est effectuée dans les conditions préférées.

L'administration de la quantité indiquée de tritoqualine permet de réduire à un degré minime les
35 effets secondaires et, par conséquent, une

administration après un repas est possible avec une amélioration optimale des troubles hépatiques.

On considère que selon les études des présents inventeurs, les effets ainsi décrits dépendent des observations récemment effectuées suivantes.

La membrane cellulaire est constituée de couches lipidiques doubles. Si ces lipides sont peroxydés, la structure de la membrane cellulaire se modifie et la fragilité de la membrane cellulaire s'accroît. Cependant, la tritoqualine ou ses sels inhibent la formation des peroxydes de lipides si bien que les couches lipidiques doubles de la membrane cellulaire sont maintenues à l'état normal ou y reviennent et sont protégées contre les stimulants étrangers. Les composés de formule I, de préférence la tritoqualine, peuvent agir en améliorant et, en particulier, en réduisant les états d'altération de la membrane cellulaire hépatique.

D'autre part, il est également prévu que les activités d'inhibition des cellules dans diverses inflammations et les propriétés d'activation des fonctions hépatiques, qui ont été observées in vitro avec les composés de formule I, se produisent également de façon efficace in vivo. Par conséquent, on peut considérer que les effets avantageux de la tritoqualine et de ses homologues dans le traitement des affections hépatiques et le fait qu'on puisse les utiliser dans les gammes posologiques assez faibles précitées résultent d'une combinaison des mécanismes précités. Ces résultats sont tout à fait remarquables car l'"effet de dilution" des aliments absorbés par les malades pourrait laisser prévoir que les posologies efficaces soient après les repas plus élevées et non plus faibles que celles suggérées par l'art antérieur correspondant.

Donc le procédé selon l'invention, pour la production de médicaments pour le traitement chez

l'homme ou l'animal, fournit des médicaments qui sont efficaces pour provoquer le rétablissement ou l'amélioration des fonctions hépatiques par rétablissement et/ou régénération du nombre et des fonctions des cellules hépatiques et pour assurer une protection contre la fragilité des membranes cellulaires parenchymateuses chez les malades atteints d'hépatite aiguë ou chronique. Le procédé de l'invention est également efficace pour la production de médicaments pour la prévention ou le traitement des empoisonnements médicamenteux entraînant des affections hépatiques, en particulier des affections chroniques. Le procédé de l'invention est donc également efficace pour lutter contre les affections hépatiques récidivantes ou chroniques ou pour éviter que des affections hépatiques prennent un caractère aigu récidivant ou chronique.

L'invention concerne également ce que l'on peut appeler une composition constituée d'une combinaison d'un aliment et d'un principe médicamenteux pour l'absorption combinée avec ledit aliment par un malade atteint d'affections hépatiques, la posologie du médicament étant ajustée de façon à éviter essentiellement les effets secondaires précités lors de l'absorption journalière, par un malade atteint des affections hépatiques précitées, des quantités de ladite composition (ou de ses composants) nécessaires pour satisfaire ses besoins alimentaires quotidiens, l'absorption dudit médicament étant programmée relativement à l'absorption de l'aliment de ladite composition, de façon à ce que les doses journalières absorbées du principe médicamenteux soient efficaces contre lesdites affections hépatiques, étant bien entendu que ledit principe médicamenteux est constitué d'un dérivé d'isoquinoléine représenté par la formule générale définie ci-dessus, de préférence la tritoqualine.

Plus particulièrement, la composition contient une dose de principe médicamenteux suffisamment faible pour éviter les effets secondaires précités tout en étant simultanément efficace contre lesdites affections hépatiques, lorsqu'on l'administre sous forme d'une dose journalière unique ou de plusieurs doses fractionnées, approximativement dans l'heure qui suit la fin d'un des repas ou de chacun du nombre correspondant des repas de la journée.

10 Plus particulièrement encore, l'invention concerne une composition combinant un aliment et un principe médicamenteux pour l'absorption combinée par un malade atteint d'affection hépatique dans laquelle le principe médicamenteux est ajusté en des quantités
15 assurant une absorption journalière comprise dans la gamme d'environ 100 à environ 700, en particulier d'environ 100 à environ 600 ou d'environ 100 à 500 mg par jour ou même d'environ 150 à environ 300 mg par jour dudit principe médicamenteux par lesdits malades. De
20 façon avantageuse, lesdites quantités sont ajustées entre environ 300 et environ 700 ou entre environ 300 et environ 600 mg par jour.

Les compositions contenant les composés de formule I que l'on peut utiliser efficacement pour le
25 traitement des affections hépatiques sont illustrées ci-après de façon plus détaillée relativement à la tritoqualine considérée comme l'exemple préféré des composés actifs.

Un exemple illustratif du support solide est une
30 capsule classique de gélatine qui est de préférence une capsule opaque contenant de l'oxyde de titane lorsqu'on utilise des composés actifs qui, comme la tritoqualine, sont instables à la lumière. Le composant actif, tel que la tritoqualine, peut être soumis à un façonnage en
35 comprimés ou à une microencapsulation avec ou sans un ou

plusieurs adjuvants ainsi qu'un ou plusieurs supports appropriés. En raison de l'instabilité de la tritoqualine, une matière servant à envelopper une poudre, une boulette ou des granules peut être de préférence une pellicule composite doublée d'aluminium.

La solution préférée peut être une suspension ou un sirop contenant 0,5 à 10 % en poids du composant actif. Un support que l'on peut utiliser est un parfum, un sirop, des micelles pharmaceutiques ou similaires.

Le comprimé ou la capsule de la présente invention peut de préférence être une composition pharmaceutique comprenant en parties en poids :

(a) tritoqualine	100
(b) un excipient	10 - 200
(c) un désintégrant	10 - 100
(d) un liant	2 - 10, et
(e) un lubrifiant	4 - 20.

Des exemples d'excipients comprennent un amidon tel que l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre et similaires, un sucre tel que le mannitol, le sorbitol, le lactose et similaires et un sel minéral tel que l'hydrogénophosphate de calcium, le carbonate de calcium et similaires. Les excipients préférés que l'on peut utiliser dans l'invention sont les amidons.

Des exemples illustratifs du désintégrant comprennent une cellulose telle que la carboxyméthylcellulose calcique, l'avicel et similaires et un amidon tel que l'hydroxypropylamidon et similaires. On préfère les celluloses.

Des exemples des liants que l'on peut utiliser dans l'invention comprennent un amidon tel que l'amidon de pomme de terre, l'amidon de maïs et similaires, une cellulose telle que l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et similaires, l'alcool polyvinylique et la polyvinylpyrrolidone. On utilise de

préférence les celluloses.

Comme exemples illustratifs des lubrifiants figurent les sels d'acides gras supérieurs tels que le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium et
5 similaires et les silicates tels que le talc et similaires que l'on préfère dans la présente invention.

Une composition préférée de l'invention, en particulier sous forme d'un comprimé ou d'une capsule, comprend en parties en poids :

10	(a) tritoqualine	100
	(b) un amidon comme excipient	10 - 200
	(c) une cellulose comme désintégrant	10 - 100
	(d) une cellulose comme liant	2 - 10, et
	(e) comme lubrifiant	
15	un sel d'acide gras supérieur	2 - 10, et
	un silicate	2 - 10.

On préfère plus particulièrement qu'un comprimé ou une capsule comprennent en parties en poids :

	(a) tritoqualine	100
20	(b) amidon de maïs	2 - 20
	(c) amidon de pomme de terre	10 - 50
	(d) avicel	10 - 40
	(e) cellulose	3 - 6, et
	(f) stéarate de calcium et/ou stéarate	
25	de magnésium et talc, le rapport pondéral du stéarate de calcium et/ou de magnésium au talc étant de préférence de 1/0,1-5	2 - 10.

Dans les compositions pharmaceutiques de la
30 présente invention, le rapport pondéral de la tritoqualine au support solide est de préférence dans la gamme de 1/0,2-6 et mieux dans la gamme de 1/0,3-3.

Pour préparer une matière particulière de l'invention, on peut de préférence utiliser une granu-
35 lation à sec dans un lit fluidisé. Dans un tel procédé,

on mélange tout d'abord la tritoqualine, l'excipient et le désintégrant. On ajoute au mélange obtenu le liant que l'on a préalablement préparé sous forme d'une solution aqueuse ayant une concentration de 5-15 %, puis
 5 on soumet les matières à une granulation. On mélange les granules ainsi obtenus avec le lubrifiant et on presse le mélange obtenu en un comprimé ou on introduit le mélange dans une capsule.

Comme la tritoqualine est instable à la lumière
 10 comme précédemment indiqué, il est souhaitable de protéger le comprimé de la lumière en l'enrobant. Un exemple illustratif d'un tel enrobage comprend en parties en poids :

(a) hydroxypropylméthylcellulose	100
15 (b) oxyde de titane	10 - 40
(c) un plastifiant tel que le poly-éthylèneglycol et similaires	10 - 40, et
(d) un lubrifiant tel que le talc, etc	5 - 20.

On peut également ajouter de façon efficace à la
 20 composition précitée une petite quantité d'un agent antimousse tel qu'une silicone et 10-40 parties en poids d'une hydroxypropylcellulose ayant un faible degré de substitution pour éviter le caractère gluant. On peut également, si on le désire, ajouter un colorant.

25 On dissout ou met en suspension la composition ainsi obtenue dans de l'eau à une concentration totale de 5-15 %.

La quantité d'enrobage efficace pour la protection contre la lumière peut être de 3 mg ou plus par cm^2
 30 de surface d'un comprimé, de préférence de 5 mg ou plus selon la forme, le poids et similaires d'un comprimé.

Dans la granulation en lit fluidisé, on obtient un meilleur résultat lorsqu'on ajoute tout d'abord l'agent désintégrant, tel que l'avicel, en une quantité
 35 comprise entre le tiers et les deux tiers de la quantité

totale nécessaire, puis on ajoute le restant après la granulation. Si la quantité totale du désintégrant est ajoutée avant la granulation, la croissance des granules est lente dans l'opération de granulation en lit fluidisé, ce qui allonge le temps de granulation. Au contraire, si l'on ajoute séparément l'agent désintégrant en deux portions, la durée de granulation est réduite et on obtient des granules uniformes qu'il est plus facile de façonner en comprimés. De plus, les comprimés obtenus présentent un temps de désintégration bref et presque aucune modification des propriétés même dans des conditions d'essai rigoureuses.

Il est préférable de façonner les granules en comprimés. De plus, les comprimés obtenus présentent un temps de désintégration bref et presque aucune modification des propriétés même dans des conditions d'essai rigoureuses.

Les granules de la présente invention comprennent de préférence en poids :

20	(a) la tritoqualine	100
	(b) un excipient	100 - 2 000
	(c) un désintégrant	10 - 300, et
	(d) un liant	5 - 100.

L'excipient, le désintégrant et le liant sont comme illustré ci-dessus pour un comprimé ou une capsule.

De préférence, les granules comprennent en parties en poids :

	(a) tritoqualine	100
	(b) amidon de maïs	200 - 1 000
30	(c) hydroxypropylcellulose ayant un faible degré de substitution	20 - 150, et
	(d) hydroxypropylméthylcellulose	15 - 50.

La concentration préférée de la tritoqualine dans les granules de l'invention peut être dans la gamme de 1 à 50 % en poids.

Lorsqu'on munit les granules d'un enrobage de protection contre la lumière, un enrobage préférable comprend en parties en poids :

- 5 (a) hydroxypropylméthylcellulose 100, et
 (b) oxyde de titane 50 - 200.

Ce revêtement peut également contenir 10 à 40 parties en poids de polyéthylèneglycol comme plasti-
 fiant, 50 à 200 parties en poids de stéarate de magné-
 sium et d'oxyde de titane comme lubrifiant et 1 à 3
 10 parties en poids d'un colorant. La quantité préférable
 de l'enrobage suffisante pour protéger efficacement les
 granules contre la lumière est par rapport à la quantité
 totale de granules au moins égale à 10 % en poids et de
 préférence au moins égale à 15 % en poids.

15 Dans la préparation des granules de l'invention,
 on mélange les composants nécessaires précités et on
 ajoute de l'eau au mélange obtenu puis on malaxe. On
 traite ensuite le mélange obtenu avec un granulateur
 cylindrique muni d'une toile, on sèche, on classe avec
 20 un oscillateur et on tamise à nouveau.

On peut préparer une poudre de la présente
 invention par simple mélange de la tritoqualine et d'un
 excipient, comme précédemment décrit, sans granulation.
 Une poudre préférée comprend en parties en poids :

- 25 (a) tritoqualine 100, et
 (b) un excipient 200 - 2 000.

On peut préparer des boulettes de l'invention de
 la même façon que des comprimés ou des granules pour une
 capsule, c'est-à-dire par granulation dans un lit flui-
 disé. Des boulettes préférables comprennent en parties
 30 en poids :

- (a) tritoqualine 100
 (b) un excipient 200 - 2 000
 (c) un liant 15 - 50, et
 35 (d) un lubrifiant 3 - 25.

L'excipient, le liant et le lubrifiant sont comme décrit ci-dessus.

On préfère particulièrement que des boulettes de la présente invention comprennent en parties en poids :

5	(a) tritoqualine	100
	(b) amidon de maïs	100 - 500
	(c) amidon de pomme de terre	100 - 500
	(d) cellulose	6 - 30, et
10	(e) stéarate de calcium et/ou de magnésium et talc	4 - 15.

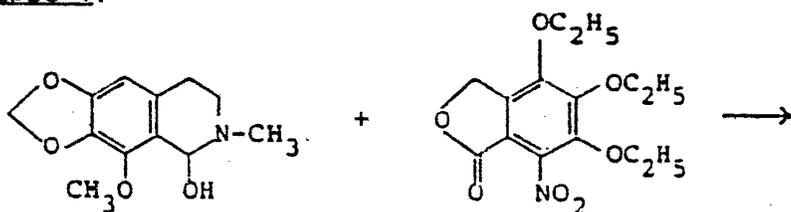
Les comprimés, capsules, poudres, granules et boulettes de la présente invention contiennent le composant actif, la tritoqualine, en une quantité par exemple de 50, 100, 150, 200 ou 250 mg.

15 Description des modes de réalisation préférés.

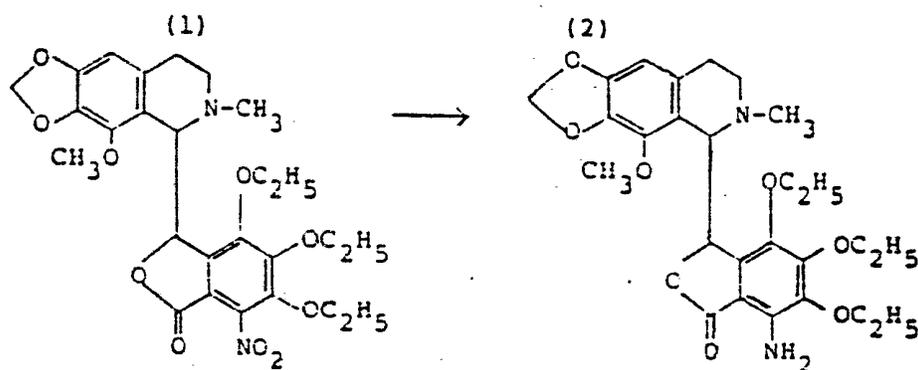
Les exemples suivants sont présentés pour mieux illustrer l'invention. Ces exemples ne doivent pas être considérés comme limitant la portée de l'invention.

Exemple 1.

20



25



30

35

(3)

(4)

A 26,1 g (0,11 mol) de cotarnine (1), on ajoute 34,2 g (0,11 mol) de 4,5,6-triéthoxy-7-nitrophtalide (2) et 88 ml de méthanol. On chauffe la solution à reflux pendant 10 heures. Après refroidissement, on ajoute 176
5 ml de méthanol et 66 ml de méthylisobutylcétone et on agite à la température ordinaire pendant 1 heure. On sépare par filtration les cristaux non dissous, on lave avec 50 ml de méthanol et on sèche. On obtient 37,0 g de
10 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-nitro-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (3) avec un rendement de 64 %.

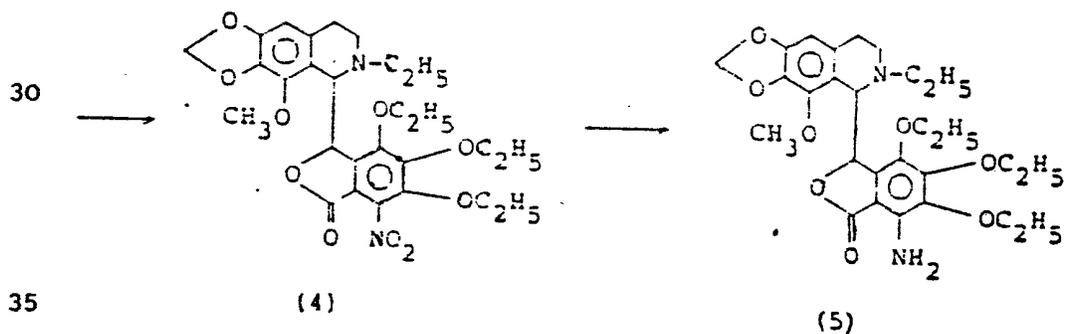
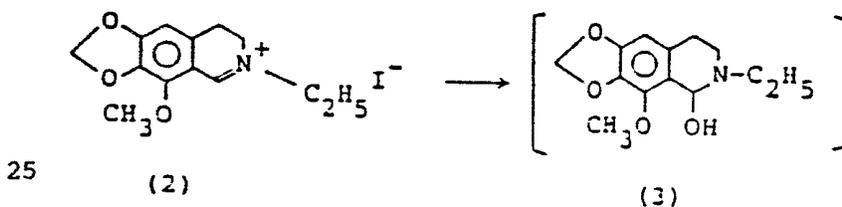
A un mélange de 26,5 g (0,05 mol) du produit (3), on ajoute 11,9 g (0,1 mol) de poudre d'étain, 100 ml d'acétone et 117 ml d'acide chlorhydrique 8 N en
15 une période de 1,5 heure en refroidissant avec un bain d'eau. Après agitation à la température ordinaire pendant 1 heure, on évapore l'acétone sous pression réduite. On extrait la couche aqueuse deux fois avec
150 ml de dichloroéthane et on ajoute progressivement,
20 aux couches combinées de dichloroéthane, 150 ml d'une solution aqueuse à 10 % d'hydroxyde de sodium. On sépare la couche de dichloroéthane et on lave deux fois avec
100 ml d'une solution aqueuse à 1 % du sel disodique de
25 l'acide éthylènediaminetétraacétique puis avec 100 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on chasse le solvant par distillation. La recristallisation du résidu dans la méthyléthylcétone fournit
23,0 g (rendement 92 %) de tritoqualine (4) : point de fusion 180-181°C
30 et IR (KBr, cm^{-1}) = 3470, 3350, 2990, 2950, 2900, 2810, 1740, 1490, 1380, 1265, 1090 et 1035.

Exemple 2.

2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-nitro ou amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



Dans 15 ml d'acétone, on dissout 4,04 g (19,7 mmol) de 6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-3,4-dihydroisoqui-
 10 noléine (1) puis on ajoute 6,15 g (39,4 mmol) d'iodure d'éthyle puis on chauffe à reflux pendant 1,5 heure. Après refroidissement à une température d'environ 10°C, on sépare par filtration les cristaux précipités, on lave avec 2 ml d'acétone et on sèche pour obtenir 5,55 g
 15 d'iodure de 2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine (2) avec un rendement de 78 Le composé (2) ainsi obtenu a un point de fusion de 157°C après recristallisation dans l'éthanol et a le spectre IR (KBr) suivant : 2980, 1655, 1615, 1495, 1380, 1340,
 20 1300, 1240, 1100 et 1045 cm^{-1} .



A 4,24 g (11,7 mmol) d'iodure de 2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-3,4-dihydroisoquinolinium (2) on ajoute 60 ml d'eau puis on ajoute 3 ml d'une solution aqueuse à 25 % d'hydroxyde de sodium après refroidissement à environ 15°C. On extrait deux fois le produit traité par l'hydroxyde (3) avec 40 ml et 20 ml de chlorure de méthylène et, après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on concentre sous pression réduite.

On ajoute au résidu 3,64 g (11,7 mmol) de 4,5,6-triéthoxy-7-nitrophtalide et 8,5 ml de méthanol puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on rajoute 8,5 ml de méthanol puis on agite le mélange à la température ordinaire pendant 1 heure. On sépare par filtration les cristaux précipités, on lave deux fois avec du méthanol (2 x 4 ml) et on sèche pour obtenir 3,10 g de 2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(3,4,5,6-triéthoxy-7-nitro-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (4) avec un rendement de 49 %.

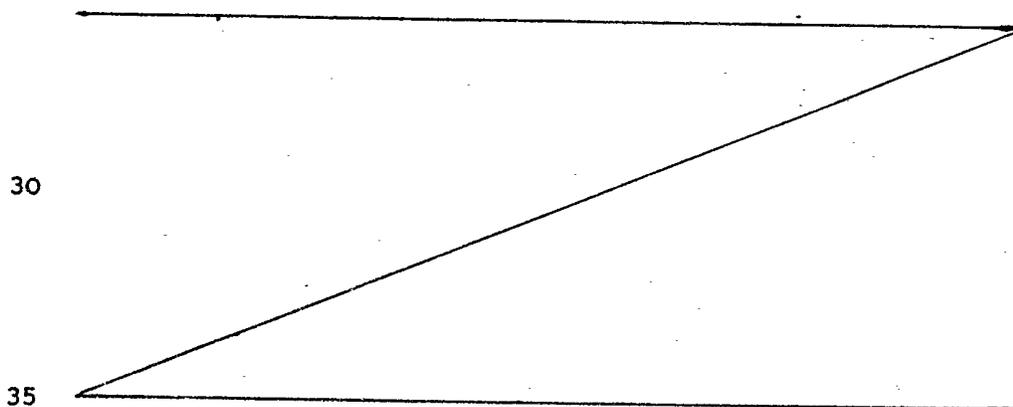
On dissout 3,10 g (5,7 mmol) du composé (4) dans 14,8 ml d'acide acétique puis on ajoute 8,18 g de chlorure stanneux dihydraté dans 9,0 ml d'acide chlorhydrique concentré en refroidissant par l'eau. Après agitation à la température ordinaire pendant 3,5 heures, on ajoute 110 ml d'eau et 70 ml de chloroforme puis on ajoute progressivement une solution aqueuse à 25 % d'hydroxyde de sodium dans un bain glacé jusqu'à ce que le pH de la couche aqueuse soit d'environ 11.

On ajoute 8 g de Celite-545 et on agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes puis on filtre à travers une couche de Celite-545. On lave la couche de Celite avec du chloroforme (2 x 50 ml) et on combine le filtrat et les liquides de lavage. On lave ensuite la couche chloroformique séparée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 ml), on sèche sur

sulfate de magnésium anhydre et on chasse le solvant par distillation sous pression réduite.

On ajoute au résidu 10 ml de méthanol et 1,0 g d'hydroxyde de potassium à 85 % et on chauffe le mélange à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on sépare par filtration les cristaux précipités et on lave avec du méthanol (2 x 2 ml). On reprend dans un mélange de 30 ml de chloroforme et de 15 ml d'eau et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le pH de la couche aqueuse soit d'environ 2. Après 10 minutes d'agitation, on ajuste le pH de la couche aqueuse à environ 11 avec une solution aqueuse à 25 % d'hydroxyde de sodium et on sépare. On extrait la couche aqueuse avec 10 ml de chloroforme et on lave les couches chloroformiques combinées avec une solution saturée de chlorure de sodium (15 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on chasse le solvant par distillation sous pression réduite et on recristallise le résidu dans l'éthanol pour obtenir 1,96 g de 2-éthyl-6,7-méthylène-dioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (5) avec un rendement de 67 %.

Les propriétés physiques du composé n° 5 figurent dans le tableau I. Les composés n° 3, 4 et 6 du tableau I sont également préparés de façon semblable.



T A B L E A U I

Composé ; N°	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Point de fusion (°C)	Ir (KBr) (cm ⁻¹)
1	O	H	$\langle \text{O} \rangle$	CH_3O	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	NH_2	180-181	3470, 3350, 2990, 2950, 2900, 2810, 1740, 1490, 1380, 1265, 1090, 1035.
2	O	H	$\langle \text{O} \rangle$	CH_3O	CH_3	H	H	H	OCH_3	OCH_3	176	—
3	O	H	CH_3O	$\langle \text{O} \rangle$	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	NH_2	184-185	3525, 3420, 2980, 2940, 2900, 1730, 1445, 1380, 1050, 1030.
4	O	H	$\langle \text{O} \rangle$	CH_3O	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	NO_2	147,5-149,5	2990, 1770, 1550, 1485, 1380, 1345, 1100, 1045, 1015.
5	O	H	$\langle \text{O} \rangle$	CH_3O	C_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	NH_2	158-159	3520, 3410, 2980, 2930, 2900, 1725, 1480, 1380, 1255, 1065, 1035.
6	O	H	CH_3O	CH_3O	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	OC_2H_5	NH_2	142-143	3460, 3370, 2980, 2940, 1745, 1515, 1470, 1380, 1270, 1025.

Les propriétés biologiques et pharmacologiques des composés de l'invention sont de plus illustrées par les exemples suivants. Ces exemples qui utilisent des composés représentatifs de la catégorie totale de composés ne doivent pas être considérés comme ayant un quelconque caractère limitatif. Certaines des utilisations cliniques desdits composés sont également illustrées de façon non limitative.

Exemple 3.

10 On prépare des peroxydes de lipides in vitro en utilisant des microsomes hépatiques de rats. On prépare les microsomes de façon habituelle à partir de rats à jeun depuis 24 heures et on en ajuste la concentration finale à 15-18 mg de protéines/ml.

15 Aux microsomes ainsi préparés, on ajoute du $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, de l'ADP (adénosine diphosphate), du NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), du glucose 6-phosphate et de la glucose 6-phosphate-déshydrogénase pour que les concentrations finales de ces additifs soient respectivement de 200 uM, 7 mM, 7,5 mM, 20 mM et 2,0 UI.

On incube le mélange obtenu à 37°C pour produire les peroxydes de lipides. On mesure l'activité d'inhibition de la formation des peroxydes de lipides que 25 possèdent le composé n° 1 et la vitamine E. On détermine la quantité de peroxydes de lipides selon la méthode TBA (méthode au thiobarbiturate "Biochemical Medicine", vol 15, p 212 (1976)) et on l'exprime en quantité (nmol) de MDA (dialdéhyde malonique) dans 1 mg de protéines.

30 Les résultats figurent dans le tableau II.

35

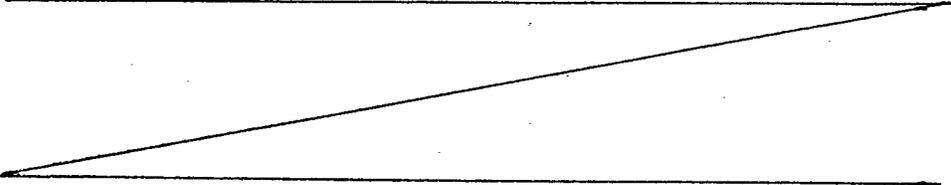


TABLEAU II

Composé (dose : μM)	Quantité de MDA produite (nmol/mg de protéines)	
	Période d'incubation	
	5 min	10 min
10 Témoïn	2,15 \pm 0,14	2,76 \pm 0,14
Composé n° 1		
3,3 μM	1,80 \pm 0,12	2,25 \pm 0,21
10 μM	1,71 \pm 0,12	1,80 \pm 0,06
15 33 μM	1,50 \pm 0,05	1,62 \pm 0,02
100 μM	1,37 \pm 0,02	1,37 \pm 0,05
Vitamine E		
10 μM	-	2,37 \pm 0,21
20 100 μM	2,06 \pm 0,001	2,62 \pm 0,07
1000 μM	2,06 \pm 0,016	2,29 \pm 0,14

Exemple 4.

On produit des peroxydes de lipides in vitro dans des membranes cellulaires en utilisant des hépatocytes isolés au moyen de collagénase.

On prépare les hépatocytes isolés selon le procédé de perfusion de collagénase à partir du foie d'un rat auquel on a administré pendant une semaine du phénobarbital dans l'eau de boisson. On recueille les hépatocytes isolés (1×10^6 cellules/ml de solution de Hanks contenant 1 % de sérum-albumine bovine et 10 mM d'HEPES, pH 7,4) dans une fiole conique dans laquelle on place les composés étudiés. On incube ensuite les cellules à 37°C et on produit des peroxydes de lipides par

addition de tétrachlorure de carbone (5 mM).

On mesure l'activité d'inhibition de la formation des peroxydes de lipides des composés figurant dans le tableau I et de la vitamine E. On détermine la quantité de peroxydes de lipides selon la méthode de Mihara et coll. (Yakugaku Zasshi ; Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, vol 102, n° 7, 670-677 (1982) et on l'exprime par le taux d'inhibition (%) de la formation de peroxydes de lipides après addition de tétrachlorure de carbone.

Les résultats figurent dans le tableau III.

TABLEAU III

Composé n°	Concentration (μM)	% d'inhibition au MDA libre (3 heures)
1	10	77,3
2	10	42,4
3	10	76,9
4	10	28,6
5	10	68,6
6	10	47,6
Vitamine E	10	13

Exemple 5.

Les peroxydes de lipides augmentent dans le foie des rats traités par le CCl_4 . On administre par voie orale à des rats à la dose de 2 ml/kg du tétrachlorure de carbone à 25 % v/v dans l'huile d'olive. Après 24 heures, la quantité de peroxydes de lipides dans le foie des rats traités par le tétrachlorure de carbone s'élève à environ 6 fois celle des rats non traités. On détermine la quantité de peroxydes de lipides selon la méthode de Mihara et coll. comme dans l'exemple 3 et on l'exprime en quantité (nmol) de MDA dans 1 g de foie. On

mesure l'activité d'inhibition de la formation des peroxydes de lipides du composé n° 1 et de la vitamine E.

On administre le composé n° 1 par voie orale aux rats traités par le tétrachlorure de carbone sous forme d'une suspension dans l'agent tensio-actif "Tween 80" en une quantité de 25, 50 ou 100 mg/kg par jour pendant 9 jours avant le traitement par le tétrachlorure de carbone.

Les résultats figurent dans le tableau IV.

10

TABLEAU IV

Composé (dose : mg/kg)	Quantité de MDA produite (nmol/g de foie)
Non traités	59,6 ± 7,2
Témoins ne recevant que du CCl ₄	328,2 ± 35,8
Composé n° 1	
25 mg/kg	333,0 ± 54,3
50 mg/kg	328,5 ± 50,8
100 mg/kg	171,0 ± 23,6*
Vitamine E	
50 mg/kg	104,0 ± 18,4**

* P < 0,05 ** P < 0,01

Exemple 6.

Dans les 20 heures qui suivent l'injection de 10 ml de caséine à 1 % dans la cavité abdominale d'un cobaye, de nombreux leucocytes polynucléaires apparaissent dans la cavité. On peut déterminer l'activité des leucocytes polynucléaires dans un système in vitro.

En résumé, l'addition de myristate-acétate de phorbol

35

PMA comme stimulant dans un tube à essai contenant un tampon et les leucocytes polynucléaires provoque une production d' O_2^- par des leucocytes polynucléaires. Simultanément, la libération d'enzymes lysosomiales et la production de leucotriènes sont également provoquées. Voir Wei Hsueh et coll., Nature, 290 (23), 710-713 (1981).

Dans un tel système, la production d' O_2^- est fortement inhibée lorsqu'on ajoute le PMA au système après incubation préalable en présence des composés indiqués dans le tableau I.

Donc on effectue des mesures en utilisant les leucocytes polynucléaires (LP) induits par la caséine à 1 % et le PMA (phorbol-12-myristate-13-acétate) comme stimulant. On agite tout d'abord à 37°C 1830 µl de tampon phosphate à pH 7,4, 50 µl de cytochrome C (Cyt C) dans la sérum-albumine bovine, 20 µl d'un échantillon (composé) et 50 µl de LP. Après addition de 50 µl de PMA à une concentration finale de 125 ng/ml, on suit les variations de la réduction du site C par l'absorption à 550 nm. Le nombre des LP par tube est de 2×10^6 cellules.

Les résultats figurent dans le tableau V.

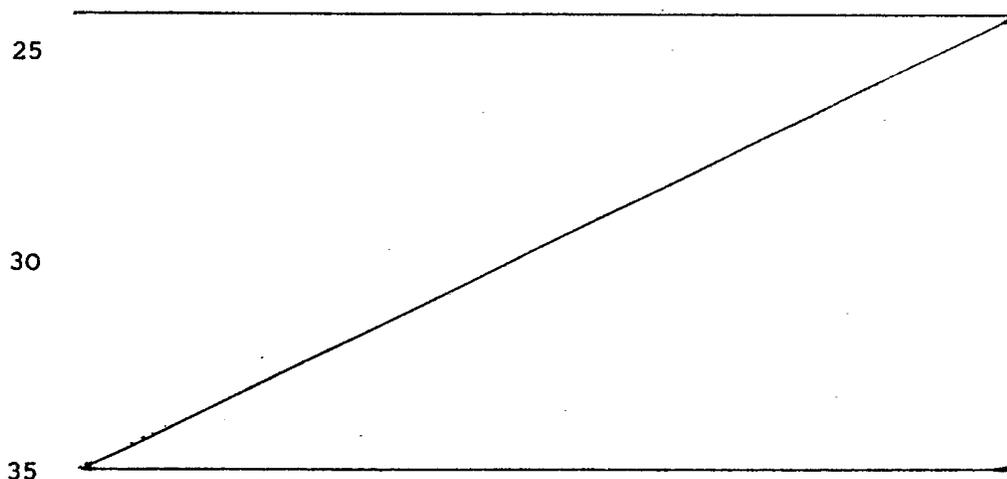


TABLEAU V

Composé n°	Concentration (μM)	% d'inhibition (%)	CI50 (μM)
5	1	3,3	15,4
		10,0	53,9
		33,0	58,8
10	3	3,3	15,9
		10,0	59,9
		33,0	66,2
15	5	3,3	7,2
		10,0	49,2
		33,0	65,8
20	6	3,3	1,8
		10,0	0,9
		33,0	14,0
			41,1
			45,1

20 Exemple 7.

On peut étudier expérimentalement la libération d'histamine in vitro par l'emploi de mastocytes provenant de la cavité abdominale de rats. Après incubation préalable des mastocytes en présence d'un anticorps de type IgE, c'est-à-dire un anticorps IgE préparé par sensibilisation d'un lapin avec une protéine provenant de l'épiderme d'un ascaride, l'addition d'un antigène IgE correspondant, c'est-à-dire de la protéine préparée à partir de l'épiderme d'un ascaride, provoque la libération d'histamine par les mastocytes. Cette libération d'histamine peut également être provoquée par addition d'un composé stimulant artificiel, le composé 48/80, ou d'ATP (adénosine triphosphate) aux mastocytes.

Une forte activité inhibitrice de la libération d'histamine des composés n° 1 et 3 figurant dans le

tableau I a été confirmée par l'étude in vitro utilisant le composé 48/80 comme stimulant et la protéine extraite de l'épiderme d'ascaride.

On recueille les mastocytes dans la cavité abdominale de rats mâles Wistar pesant 400-450 g de façon classique. Après incubation préalable de 5×10^4 cellules dans du tampon de Krebs-Ringer à pH 7,4 pendant 10 minutes, on ajoute 0,1 $\mu\text{g/ml}$ du composé 48/80. Après incubation pendant encore 10 minutes, on sépare les cellules par centrifugation à 3000 tr/min pendant 5 minutes. Ensuite, on mesure quantitativement l'histamine dans le surnageant selon la méthode de Shore décrite dans J. Phar. Exp. Ther., vol. 127, 182-186 (1959). Comme témoin, on mesure la quantité totale d'histamine contenue dans les mastocytes. On calcule selon l'équation suivante un rapport de la quantité d'histamine libérée après le traitement avec le composé 48/80 comme stimulant à la quantité totale d'histamine comme témoin :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{\text{quantité d'histamine après le traitement}}{\text{quantité totale d'histamine dans les mastocytes}} \times 100$$

Les résultats figurent dans le tableau VI.

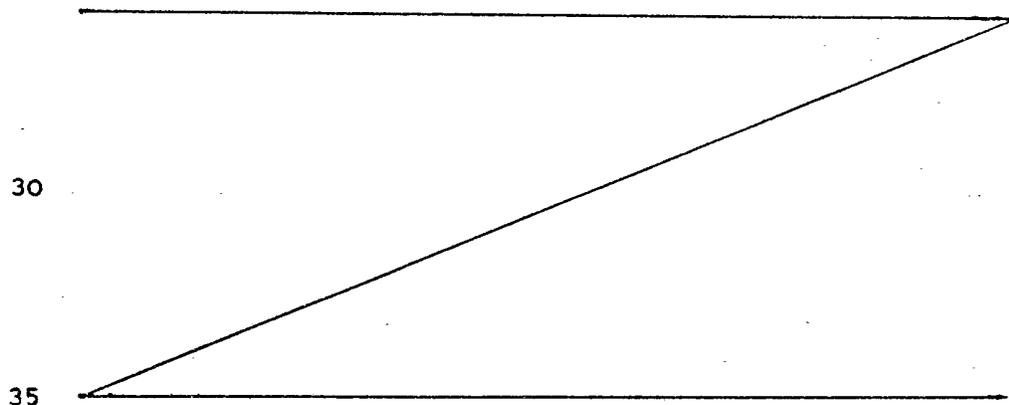


TABLEAU VI

Composé	*1 n°	Concentration (µM)	% d'inhibition	CI50
5		3,3	4,7	
	1	10,0	56,3	8,5 µM
		33,0	90,7	
10		3,3	-1,5	
	3	10,0	18,0	16,2 µM
		33,0	91,3	

*1 Dissous dans HCl 0,1 N.

15 Les exemples 8 à 10 suivants illustrent la
préparation de comprimés et de granules de la présente
invention.

Exemple 8.

20 On mélange, avec un granulater-sécheur fluidi-
sé, 15 kg de tritoqualine, 1,11 kg d'amidon de maïs,
4,65 kg d'amidon de pomme de terre et 2,7 kg d'avicel. On
pulvérise le mélange obtenu avec une solution aqueuse
préalablement préparée à 5 % d'hydroxypropylcellulose
25 ayant un faible degré de substitution pour former des
granules et on sèche les granules obtenus. On place les
granules séchés dans un mélangeur en V et on ajoute
2,7 kg d'avicel. Ensuite, on ajoute 0,54 kg d'un mélange
de stéarate de magnésium et de talc dans un rapport
pondéral de 1/1 et on presse en comprimés pesant 182 mg.

30 Sur la surface des comprimés obtenus, on appli-
que à raison de 6 mg/cm² un revêtement comprenant 6,1
parties en poids d'hydroxypropylméthylcellulose, 1,2
partie en poids de polyéthylèneglycol 6000, 1,8 partie
en poids d'oxyde de titane, 0,9 partie en poids de talc,
35 une petite quantité de silicone et 90 parties en poids

d'eau.

Le comprimé obtenu se désintègre en 10 minutes. De plus, il ne présente pas de modification sous une lampe fluorescente à 1 200 000 lx.h et en lumière solaire
5 directe.

Exemple 9.

On mélange avec un granulateur-sécheur fluidisé 20 kg de tritoqualine, 0,76 kg d'amidon de maïs, 2,4 kg d'amidon de pomme de terre et 1,35 kg d'avicel. On
10 pulvérise les granules mélangés avec 14 kg d'une solution aqueuse préalablement préparée à 5 % d'hydroxypropylcellulose ayant un faible degré de substitution puis on sèche. Après transfert des granules obtenus dans un mélangeur en V, on rajoute 1,35 kg d'avicel et on
15 mélange. On ajoute ensuite 0,54 kg d'un mélange 1/1 (en poids) de stéarate de magnésium et de talc et on façonne en comprimés pesant 270 mg.

Pour préparer des comprimés protégés contre la lumière et stables à la lumière, on forme un revêtement
20 comme dans l'exemple 3.

Exemple 10.

Après mélange de 2 000 g de tritoqualine, 5 000 g d'amidon de maïs, 700 g d'hydroxypropylcellulose ayant un faible degré de substitution et 300 g d'hydroxypropylméthylcellulose, on ajoute 4 000 g d'eau et on
25 malaxe. Après granulation dans un granulateur cylindrique muni d'une toile ayant des mailles de 0,8 mm, on sèche les granules à 60°C pendant une heure, puis on ajuste leur taille avec un oscillateur. On tamise les
30 granules obtenus pour obtenir des granules séparés aux tamis d'environ 1-0,25 mm d'ouverture de maille.

On munit les granules obtenus d'un revêtement à raison de 18 % en poids. Le revêtement est constitué de 5 parties en poids d'hydroxypropylméthylcellulose, 7,5
35 parties en poids d'oxyde de titane, 1 partie en poids de

polyéthylèneglycol 6000, 2 parties en poids de talc, 0,5 partie en poids de stéarate de magnésium et 74 parties en poids d'éthanol. On ajoute aux granules enrobés 2 % en poids de talc et on tamise le mélange obtenu pour 5 obtenir un produit séparé au tamis d'environ 1-0,25 mm d'ouverture de maille.

Le produit obtenu a un temps de désintégration de 1-2 minutes.

L'exemple suivant illustre un essai sur l'animal 10 utilisant des chiens beagles auxquels le médicament est administré par voie orale.

Exemple 11.

On administre de la tritoqualine par voie orale à des chiens beagles mâles âgés de 9 semaines pesant 15 9,5-12 kg, Hazleton, à jeun ou 30 minutes après un repas à la dose de 200 mg/kg.

La tritoqualine a été micronisée avec un broyeur à jets PJM-100 NP, NIHON NEWMATIC KOGYO KK, Japon (10 % ou plus de 3 micromètres ou moins, 80 % de 3-5 micro- 20 mètres et 10 % ou moins de 15 micromètres ou plus ; moyenne 7 micromètres) ou a été séparée avec un tamis d'environ 0,15 mm d'ouverture de maille. On met les particules obtenues en suspension dans une solution aqueuse à 1 % de Tween 80 avant l'emploi. On utilise 25 donc la tritoqualine sous forme d'une suspension à une concentration de 100 mg/ml.

Avant l'administration et 0,5, 1, 2, 3 et 5 heures après l'administration, on prélève 1 ml de sang dans la veine de la patte avant, on l'introduit dans un 30 tube à centrifuger revêtu de BHA "VENOJECT" contenant de l'héparine, THERMO INC. et on centrifuge. On introduit 100 µl du plasma ainsi obtenu dans un petit tube à essai en verre que l'on a revêtu de 1 µg de BHA. On ajoute dans le tube 190 µl de noscapine (100 µg dans 1 ml 35 d'acétonitrile) comme étalon interne et 10 µl

d'acétonitrile. Après 1 minute de mélange, on centrifuge à 3000 tr/min pendant 5 minutes.

On soumet le surnageant obtenu à une chromatographie liquide haute pression dans les conditions
5 décrites ci-dessus.

Les mesures quantitatives de la tritoqualine dans le plasma sont effectuées selon la méthode de l'étalon interne. On calcule l'aire sous la courbe (AUC) avec la formule des trapèzes.

10 Conditions de la chromatographie liquide haute pression :

colonne : ZORBAX C-8 4,6 x 250 mm

solvant : acétonitrile aqueux à 80 %, 2,5 mM, Pic B-7

débit : 1,5 ml/min

15 détecteur : fluoromètre, HITACHI 650-10LC, Ex 340 nm, Em 440 nm

pompe : ALTEX A100.

L'AUC des concentrations sanguines pour les 5 heures suivant l'administration figure dans le tableau
20 VII.

25

30

35

TABLEAU VII : AUC de la concentration de la tritoqualine dans le sang pour 5 heures

Chien N°	A jeun		30 minutes après le repas			
	Micronisation 200 mg/kg	< 0,15 mm 200 mg/kg	Micronisation 200 mg/kg	< 0,15 mm 200 mg/kg	< 0,15 mm 50 mg/kg	< 0,15 mm 50 mg/kg
1	-	125,3	674,5	861,5	186,8	186,8
2	76,8	281	720,5	702,3	176	176
3	500,5	13,5	522	1012,5	152,3	152,3
4	62	0	610	748,3	126,5	126,5
5	654,3	20,3	500,5	498,8	181,5	181,5
	323,4 ± 300	88,0 ± 118,9	605,5 ± 94,9	764,7 ± 190,8	164,6 ± 25,1	164,6 ± 25,1

L'exemple 12 suivant illustre les études cliniques.

Exemple 12.

A des malades atteints d'hépatite chronique, on a administré par voie orale pendant 8 semaines consécutives de la tritoqualine à des doses journalières de 150 ou 300 mg après chaque repas.

Une amélioration des fonctions hépatiques a été observée chez 27 (44,3 %) des 62 malades recevant une quantité de 150 mg et 79 (61,2 %) des 135 malades recevant une quantité de 300 mg.

La glutamate oxaloacétate transaminase (GOT) et la glutamate pyruvate transaminase (GPT) ont été mesurées juste avant la première administration et 4 et 8 semaines après la première administration. Les résultats figurent dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII

Rubrique	Dose (mg)	Nombre de cas	Juste avant l'administration	4 semaines après	8 semaines après
GOT (UK)	150	52	94,5±77,1	88,0±82,2	84,0±66,1
	300	108	104,9±50,7	96,2±51,1	89,8±44,6
GPT (UK)	150	52	94,8±54,2	80,6±91,0	69,8±65,1
	300	108	114,4±53,9	74,5±42,3	69,1±41,1

Effets secondaires.

Au cours des études ci-dessus, quelques cas ont présenté des effets secondaires légers, tels que des vertiges et des nausées, que l'on a soupçonnés liés à l'administration du médicament : chez un des 65 malades recevant une dose de 150 mg c'est-à-dire 1,5 % et chez 8 des 135 malades recevant une dose de 300 mg c'est-à-dire

5,8 %.

Comparaison.

Lorsqu'on a administré la tritoqualine à une dose de 600 mg de la même façon que décrit ci-dessus, 5 des effets secondaires sont apparus dans 27 cas sur 164, c'est-à-dire 14,6 % des cas.

Donc la diminution des doses journalières administrées par voie orale s'accompagne d'une diminution considérable des effets secondaires susceptibles d'être 10 observés. Il faut ajouter que ces effets secondaires n'ont été que passagers dans les quelques cas où ils sont apparus chez des malades recevant les faibles doses selon l'invention.

Enfin, l'invention concerne de plus les composés 15 répondant à la formule (I) précédente et qui sont en soi nouveaux, en particulier ceux que l'on peut représenter par la formule générale I ci-dessus, sous réserve que cette dernière ne couvre pas les composés 1, 2, 5 et 6 précédemment cités en exemple.

20 De façon semblable, l'invention concerne de plus des compositions pharmaceutiques contenant l'un quelconque des composés de formule I comme limité par la réserve précitée, en association avec un véhicule pharmaceutique, de préférence un véhicule approprié à 25 l'administration orale de ladite composition pharmaceutique. Donc les nouvelles compositions pharmaceutiques préférées de l'invention peuvent être sous forme de l'une quelconque des compositions préférées ayant été précédemment décrites plus particulièrement en relation 30 avec la tritoqualine, en dehors du fait que la tritoqualine est remplacée par l'un quelconque des nouveaux composés envisagés. Les nouvelles compositions pharmaceutiques particulièrement préférées de l'invention contiennent également les gammes des doses préférées qui 35 ont été précédemment définies ici, en fonction du

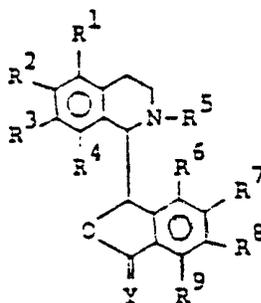
domaine d'utilisation thérapeutique auquel on les destine.

L'invention concerne de plus les médicaments emballés comprenant l'un quelconque des composés définis
5 ci-dessus pour lesdits procédés thérapeutiques, lesdits médicaments emballés comprenant un emballage et éventuellement une notice séparée, ledit emballage et/ou ladite notice comprenant des instructions pour l'emploi desdits médicaments. L'invention concerne de façon
10 encore plus particulière les médicaments emballés dans lesquels lesdites instructions fournissent des directives destinées à l'utilisateur lorsque cet utilisateur est atteint des affections hépatiques précitées, ces directives visant à permettre un ajustement approprié du
15 programme d'absorption des doses journalières précitées relativement à l'absorption des repas.

REVENDEICATIONS

1. Emploi des dérivés d'isoquinoléine définis ci-après ou d'un de leurs sels, pour la production d'une composition pharmaceutique convenant au traitement in vivo de maladies associées à une production excessive in vivo de peroxydes de lipides, en une quantité efficace pour inhiber la formation in vivo des peroxydes de lipides, où lesdits dérivés d'isoquinoléine sont représentés par la formule générale :

10



15

dans laquelle Y indique un atome d'oxygène ou de soufre ; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 et R^9 indiquent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy, un groupe alcoyle halogéno-substitué, un groupe thioalcoxy, un groupe amino ou un groupe nitro ; ou sinon deux groupes adjacents de R^1 à R^4 ou R^6 à R^9 peuvent former un cycle fermé d'un groupe alcoylène $>(CH_2)_m$ où m est 3 ou 4 ou d'un groupe alcoylènedioxy

$\begin{array}{l} -O \\ \diagdown \\ (CH_2)_n \\ \diagup \\ -O \end{array}$ où n est 1, 2 ou 3 ; et R^5 indique un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle ou un groupe alcoxy.

2. Emploi selon la revendication 1 où ledit dérivé d'isoquinoléine est, dans ladite composition pharmaceutique, en une quantité efficace pour inhiber la formation in vivo de peroxydes de lipides, lorsque

35

ladite composition pharmaceutique est administrée à un hôte.

3. Emploi selon la revendication 1 ou 2 du dérivé d'isoquinoléine défini pour la production d'une composition pharmaceutique convenant au traitement de l'athérosclérose, de l'artériosclérose et des maladies artérioscléreuses, d'une aggrégation et d'une adhérence anormales des plaquettes sanguines et au traitement et à la prévention de la thrombose, de l'emphysème pulmonaire et des troubles des tissus périphériques.

4. Emploi selon la revendication 1 où la quantité du dérivé d'isoquinoléine est également efficace pour inhiber la production d'oxygène actif et la libération d'enzymes lysosomiales par les leucocytes polynucléaires et les macrophages.

5. Emploi selon la revendication 1 où la quantité du dérivé d'isoquinoléine est également efficace pour inhiber la libération d'histamine par les mastocytes.

6. Emploi selon la revendication 1 ou 3 où ladite quantité est ajustée pour fournir une posologie journalière comprise dans la gamme de 50 à 2 000 mg dudit dérivé d'isoquinoléine, lorsqu'elle est destinée à l'administration à un hôte.

7. Emploi selon la revendication 1 ou 3 où ladite posologie est comprise dans la gamme de 100 à 500 mg dudit dérivé d'isoquinoléine par jour.

8. Emploi selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 où ledit dérivé d'isoquinoléine est la tritoqualine.

9. Emploi selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 où ledit dérivé d'isoquinoléine est choisi parmi :

la 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(6-méthoxy-7-méthoxy-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,

la 2-méthyl-6-méthoxy-7,8-méthylènedioxy-1-(4,5,6-tri-
éthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquino-
léine,

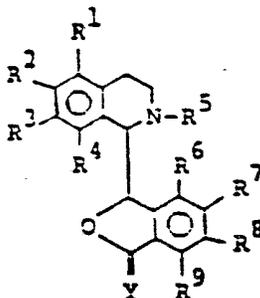
5 la 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-tri-
éthoxy-7-nitro-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquino-
léine,

la 2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-tri-
éthoxy-7-amino-3-phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquino-
léine,

10 la 2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-
phthalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.

10. Emploi des dérivés d'isoquinoléine définis
ci-après ou d'un de leurs sels pour la production d'une
composition pharmaceutique contenant une quantité des-
15 dits dérivés d'isoquinoléine ajustée pour être efficace
à une posologie journalière comprise dans la gamme de
100 à 700 mg par jour pour le traitement d'affections
hépatiques lorsqu'elle est administrée au moment
approprié relativement aux repas, où lesdits dérivés
20 d'isoquinoléine sont représentés par la formule géné-
rale :

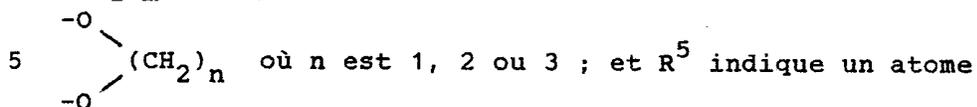
25



ou un sel correspondant,

30 dans laquelle Y indique un atome d'oxygène ou de sou-
fre ; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ et R⁹ indiquent
indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halo-
gène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle, un groupe
alcoxy, un groupe alcoyle halogéno-substitué, un groupe
35 thioalcoxy, un groupe amino ou un groupe nitro ; ou

sinon deux groupes adjacents de R¹ à R⁴ ou R⁶ à R⁹ peuvent former un cycle fermé d'un groupe alcoylène $\text{>}(\text{CH}_2)_m$ où m est 3 ou 4 ou d'un groupe alcoylènedioxy



d'hydrogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle ou un groupe alcoxy.

10 11. Emploi selon la revendication 10 dans lequel la quantité dudit dérivé d'isoquinoléine dans ladite composition pharmaceutique est ajustée pour être efficace à une posologie comprise dans la gamme de 100 à 500 mg par jour, dans les conditions définies dans ladite revendication 10.

15 12. Emploi selon la revendication 10 où la quantité du dérivé d'isoquinoléine dans ladite composition pharmaceutique est ajustée pour être efficace à une posologie journalière comprise dans la gamme d'environ 150 à environ 300 mg dans les conditions définies dans
20 ladite revendication 10.

13. Emploi selon la revendication 10 où la quantité du dérivé d'isoquinoléine dans ladite composition pharmaceutique est ajustée pour être efficace à une posologie journalière comprise dans la gamme d'environ
25 300 à 700 mg dans les conditions définies dans ladite revendication 10.

14. Emploi selon la revendication 10 où la quantité du dérivé d'isoquinoléine dans ladite composition pharmaceutique est ajustée pour être efficace à une
30 posologie journalière comprise dans la gamme d'environ 100 à environ 600 mg et de préférence d'environ 300 à 600 mg dans les conditions définies dans ladite revendication 10.

15. Emploi selon l'une quelconque desdites
35 revendications 10 à 14 où la quantité dudit dérivé

d'isoquinoléine est ajustée de façon à être efficace lorsque ladite composition pharmaceutique est destinée à l'administration entre environ 0 et environ 1 heure après la fin d'un repas ou d'un repas de régime.

5 16. Emploi selon l'une quelconque desdites revendications 10 à 14 où la quantité totale est divisée en portions ajustées de façon à être efficace lorsque ladite composition pharmaceutique est destinée à l'administration entre environ 0 à 1 heure après la fin
10 de tout repas ou tout repas de régime.

 17. Emploi selon l'une quelconque desdites revendications 10 à 16 où ledit dérivé d'isoquinoléine est associé à un support solide convenant en pharmacie pour former une composition solide contenant ledit
15 dérivé d'isoquinoléine.

 18. Emploi selon l'une quelconque des revendications 10 à 17 où le dérivé d'isoquinoléine est la tritoqualine.

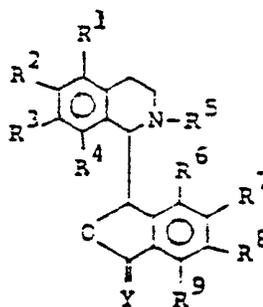
 19. Emploi selon l'une quelconque des revendications 10 à 17 où ledit dérivé d'isoquinoléine est
20 choisi dans le groupe des dérivés constitués par :
la 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(6-méthoxy-7-méthoxy-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
la 2-méthyl-6-méthoxy-7,8-méthylènedioxy-1-(4,5,6-tri-
25 éthoxy-7-amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
la 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-tri-éthoxy-7-nitro-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
30 la 2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-tri-éthoxy-7-amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
la 2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.

35 20. Composition combinant un repas et un

principe médicamenteux pour l'absorption combinée par un malade atteint d'une affection hépatique, où ledit principe médicamenteux est ajusté en des quantités assurant une absorption journalière comprise dans la

5 gamme d'environ 100 à environ 700 mg par jour dudit principe médicamenteux par ledit malade, où l'absorption dudit principe médicamenteux est programmée en fonction de l'absorption des aliments des repas pour que le principe médicamenteux soit efficace chez ledit malade

10 afin d'améliorer son état de santé et où ledit principe médicamenteux est constitué d'un dérivé d'isoquinoléine représenté par la formule générale :



ou un sel correspondant,

dans laquelle Y indique un atome d'oxygène ou de soufre ; R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ et R⁹ indiquent

25 indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy, un groupe alcoyle halogéno-substitué, un groupe thioalcoxy, un groupe amino ou un groupe nitro ; ou sinon deux groupes adjacents de R¹ à R⁴ ou R⁶ à R⁹ peuvent former un cycle fermé d'un groupe alcoylène

30 $\text{>}(\text{CH}_2)_m$ où m est 3 ou 4 ou d'un groupe alcoylènedioxy

$\begin{array}{l} -\text{O} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_n \\ \diagup \\ -\text{O} \end{array}$ où n est 1, 2 ou 3 ; et R⁵ indique un atome

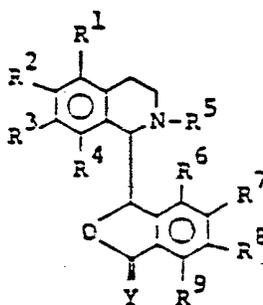
d'hydrogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle ou

35 un groupe alcoxy.

21. Composition de la revendication 19 qui est ajustée en des quantités assurant une absorption journalière comprise dans la gamme d'environ 100 à environ 500 mg par jour.
- 5 22. Composition de la revendication 19 qui est ajustée en des quantités assurant une absorption comprise dans la gamme d'environ 100 à environ 600 mg par jour, de préférence d'environ 300 à environ 600 mg par jour.
- 10 23. Composition de la revendication 19 où l'absorption dudit principe médicamenteux est programmée pour s'effectuer entre 0 et environ 1 heure après la fin de l'absorption du repas.
- 15 24. Composition de la revendication 19 où ledit principe médicamenteux est une composition solide contenant ledit dérivé d'isoquinoléine en association avec un support solide convenant en pharmacie.
- 20 25. Composition selon l'une quelconque des revendications 19 à 24 où ledit dérivé d'isoquinoléine est la tritoqualine.
- 25 26. Composition de l'une quelconque des revendications 19 à 24 où ledit dérivé d'isoquinoléine est choisi dans le groupe constitué par les dérivés d'isoquinoléine constitués par :
- 30 la 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(6-méthoxy-7-méthoxy-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
la 2-méthyl-6-méthoxy-7,8-méthylènedioxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
35 la 2-méthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-nitro-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
la 2-éthyl-6,7-méthylènedioxy-8-méthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,

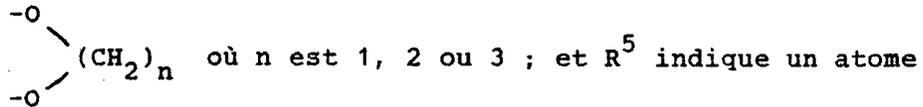
la 2-méthyl-6,7-diméthoxy-1-(4,5,6-triéthoxy-7-amino-3-phtalidyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.

27. Composition combinant un aliment et un principe médicamenteux pour l'absorption combinée avec
 5 ledit aliment par un malade atteint d'affections hépatiques où la posologie dudit principe médicamenteux est ajustée pour éviter essentiellement les effets secondaires précités lors de l'absorption journalière par un
 10 malade, atteint des affections hépatiques précitées, des quantités de ladite composition (ou de ses composants) nécessaires pour satisfaire à ses besoins alimentaires journaliers et où l'absorption dudit médicament est programmée en fonction de l'absorption de l'aliment de
 15 ladite composition, de façon à ce que les doses journalières absorbées du principe médicamenteux soient efficaces contre lesdites affections hépatiques, et où ledit principe médicamenteux est constitué d'un dérivé d'isoquinoléine de formule générale :



ou d'un sel correspondant,
 dans laquelle Y indique un atome d'oxygène ou de soufre ; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 et R^9 indiquent
 30 indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy, un groupe alcoyle halogéno-substitué, un groupe thioalcoxy, un groupe amino ou un groupe nitro ; ou sinon deux groupes adjacents de R^1 à R^4 ou R^6 à R^9
 35 peuvent former un cycle fermé d'un groupe alcoylène

$>(\text{CH}_2)_m$ où m est 3 ou 4 ou d'un groupe alcoylènedioxy



5 d'hydrogène, un groupe alcoyle, un groupe hydroxyle ou un groupe alcoxy.

28. Composition de la revendication 27 qui
 contient une dose dudit principe médicamenteux suffi-
 samment faible pour éviter les effets secondaires
 10 précités tout en étant simultanément efficace contre
 lesdites affections hépatiques, lorsqu'elle est admi-
 nistrée en une dose journalière unique ou en plusieurs
 doses fractionnées, environ dans l'heure qui suit
 respectivement la fin d'un des repas ou la fin de chacun
 15 du nombre correspondant de repas journaliers.

29. Composition de la revendication 27 ou 28, où
 ledit principe médicamenteux est la tritoqualine.