

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 février 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/017584 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 491/22 (2006.01) **A61K 31/4745** (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

(FR). **LEONCE, Stéphane** [FR/FR]; 28C, rue Henri
Simon, F-78000 Versailles (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001900

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, Place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 4 août 2006 (04.08.2006)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0508365 5 août 2005 (05.08.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

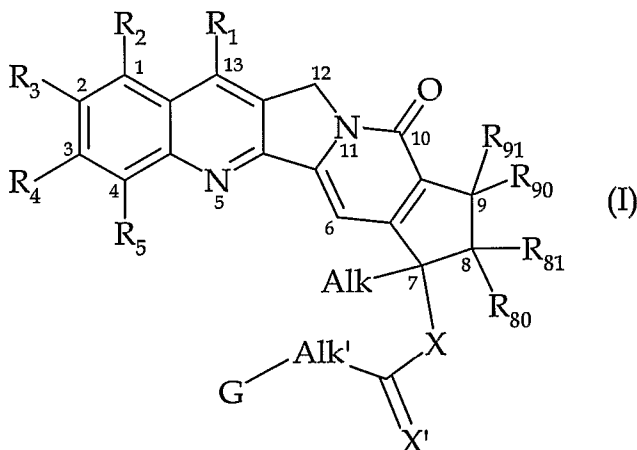
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
LAVIELLE, Gilbert [FR/FR]; 1, avenue Lily, F-78170 La
Celle Saint Cloud (FR). **HAUTEFAYE, Patrick** [FR/FR];
9, rue du Pré aux Moutons, F-77170 Servon Brie Comte
Robert (FR). **PIERRE, Alain** [FR/FR]; 9 Chemin des Bois
Janeaudes, F-78580 Les Alluets le Roi (FR). **HICKMAN,
John** [GB/FR]; 126, boulevard Péreire, F-75017 Paris

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL CAMPTOTHECIN ANALOGUES COMPOUNDS, A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET
LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: Compounds of formula
(I), wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈₀, R₉₀,
R₈₁, R₉₁, Alk, Alk', X, X' and G are such
as defined in the description, can be used
for drugs.

(57) Abrégé : Composé de formule (I)
: (I) dans laquelle : • R₁, R₂, R₃, R₄, R₅,
R₈₀, R₉₀, R₈₁, R₉₁, Alk, Alk', X, X' et G
sont tels que définis dans la description.
Médicaments.

WO 2007/017584 A1



Publiée :

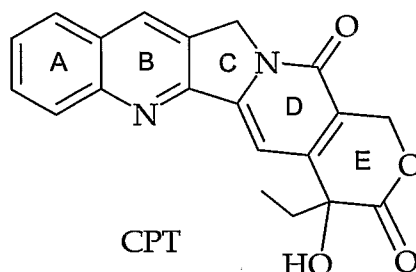
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**NOUVEAUX COMPOSES ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux composés analogues de la camptothécine, possédant un cycle E cétonique à substituant aminoalkylcarbonyloxy ou dérivé dudit substituant, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

La camptothécine (CPT), alcaloïde isolé de *Camptotheca accuminata*, est un agent anticancéreux possédant un large spectre d'activité. Son caractère insoluble a longtemps orienté les recherches vers les sels solubles qui se sont avérés inactifs et toxiques.



Un autre problème provient du manque de stabilité du cycle E. En effet, la fonction lactone du cycle E, est en équilibre dans les milieux physiologiques avec sa forme ouverte hydroxy-acide. Cette dernière est inactive et semble avoir une toxicité particulière intrinsèque [*Cancer Research.*, 49, 1465 (1989); *ibid*, 49, 5077 (1989)]. Des tentatives de modification de ce cycle, afin de le rendre plus stable, ont été menées, en particulier l'atome d'oxygène cyclique a été remplacé par un atome d'azote ou de soufre, mais dans chaque cas il y a perte de l'activité pharmacologique confirmant ainsi l'importance de la lactone [*Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 715 (1989)]. D'autres modifications structurales du cycle E de la CPT ont été décrites par la suite, en particulier dans le brevet EP 1101765. Ces nouveaux composés se caractérisent par le remplacement de la lactone par une fonction cétonique cyclique.

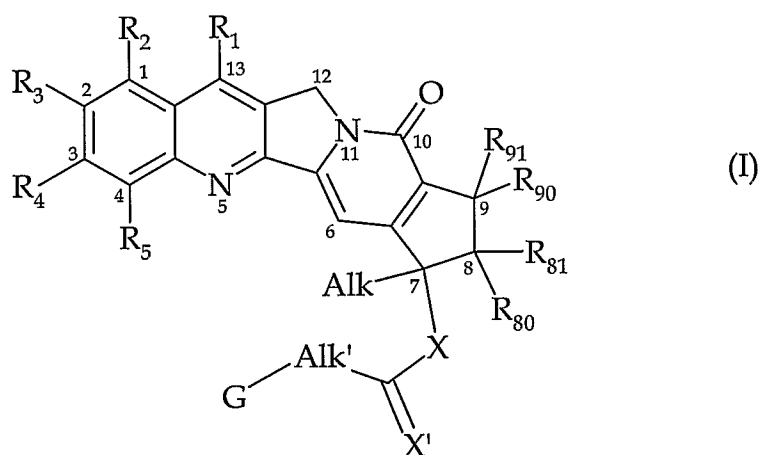
La présente invention concerne des analogues de la camptothécine comportant une fonction cétonique sur le cycle E à cinq chaînons et possédant sur ce même cycle un groupement aminoalkylcarbonyloxy, ou un de ses dérivés, qui substitue la fonction

hydroxyle en alpha de la cétone.

Cette modification apporte aux composés de l'invention une activité pharmacologique exacerbée notamment dans leur caractère cytotoxique.

Ils pourront donc être utilisés pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cancéreuses.

L'invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- Alk représente un groupement alkyle,

- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkenyle, alkynyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, nitro, cyano, acyloxy, -C(O)-R, et les groupements -(CH₂)_p-NR_aR_b, et -O-C(O)-N-R_aR_b, dans lesquels R représente un groupement alkyle, alkoxy ou amino(éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), p est un entier compris entre 0 et 6, et R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, acyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote qui les

porte un groupement pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle, chacun de ces groupements cycliques pouvant être éventuellement substitué,

ou bien deux groupements R_2 , R_3 , R_4 et R_5 adjacents forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement $-T-(CR_cR_d)_t-T'-$, dans lequel T et T',
5 identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement N- R_e ; R_c et R_d , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ; t est un entier compris entre 1 et 3 inclus ; et R_e représente un atome
15 d'hydrogène, un groupement alkyle ou benzyle,

• R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement
10 hydroxy, alkyle, ou alkoxy,

• R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, ou, pris deux à deux sur des carbones adjacents, forment ensemble une liaison, ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo ou un groupement
15 $-O-(CH_2)_{t1}-O-$, t_1 étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,

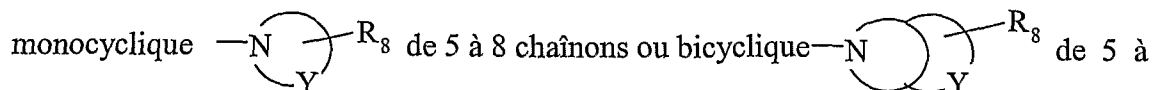
• X et X', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre, un groupement amino ou alkylamino,

• Alk' représente une chaîne alkylène, alkénylène, ou alkynylène,

• G représente un groupement NR_6R_7 où:

i) soit R_6 , R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un
20 groupement alkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

ii) soit R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote un groupement hétérocycloalkyle



11 chaînons dans lesquels :

- Y représente un atome d'azote, d'oxygène ou un groupement CH_2 et
- 5 ▪ R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué,
- 10 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- étant entendu que :
 - le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et
 - 15 contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
 - le terme alkynyle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 triples liaisons,
 - le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - 20 – le terme alkénylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
 - le terme alkynylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 triples liaisons,
 - le terme acyle désigne un radical alkyle-carbonyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à
 - 25 6 atomes de carbone,
 - le terme alkoxy désigne un radical alkyle-oxy dont le groupement alkyle est linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme acyloxy désigne un radical acyle-oxy dont le groupement acyle est un radical alkylcarbonyle linéaire ou ramifié,
- le terme aryloxyalkyle désigne un groupement aryle-oxy-alkyle dont le groupement alkyle est linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 – les termes arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle, hétérocycloalkylalkyle désignent les radicaux aryle-alkyle, cycloalkyle-alkyle, hétéroaryle-alkyle, hétérocycloalkyle-alkyle dans lesquels le groupement alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- le terme polyhalogénoalkyle désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, 10 contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,
- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, indanyle, indényle, dihydronaphtyle ou tétrahydronaphtyle,
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicyclic hydrocarboné comportant de 3 à 15 11 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant de 5 à 11 chaînons et de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique, saturé ou 20 insaturé par 1 ou 2 insaturations, contenant de 4 à 11 chaînons et possédant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- l'expression "éventuellement substitué" lorsqu'elle concerne les groupements aryle ou arylalkyle ; cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ; hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ; et hétérocycloalkyle ou hétérocycloalkylalkyle ; signifie que les groupements aryle ; 25 cycloalkyle ; hétéroaryle ; et hétérocycloalkyle respectivement peuvent être substitués par 1 à 3 substituants, identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'halogène, groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, formyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome 30 d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyle, carboxy et sulfo,

- l'expression "éventuellement substitué" lorsqu'elle concerne les groupements pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle signifie que les groupements concernés peuvent être substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle, alkoxy, aryle, arylalkyle, aryloxy, et aryloxyalkyle.

- 5 Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Alk représente un groupement éthyle.

- Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_{80} et R_{81} forment ensemble un groupement oxo, ou bien R_{90} et R_{91} forment ensemble un groupement oxo, ou bien R_{80} et R_{81} ainsi que R_{90} et R_{91} forment deux groupements oxo. Plus avantageusement R_{80} et R_{81} forment ensemble un groupement oxo, et R_{90} et R_{91} représentent chacun un atome d'hydrogène.
- 10

Des composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_5 représente un atome d'hydrogène.

- 15 D'autres composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_2 , R_3 et R_4 sont choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle ou alkoxy.

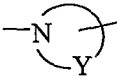
D'autres composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_3 et R_4 forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy (préférentiellement méthylènedioxy).

- 20 Des composés avantageux de formule (I) sont ceux pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène.

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un groupement alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle (préférentiellement cycloalkyle).

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un groupement aryle éventuellement substitué (préférentiellement phényle).

Un autre aspect également avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels G représente un groupement NR_6R_7 où R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote un groupement hétérocycloalkyle monocyclique (avantageusement saturé) :

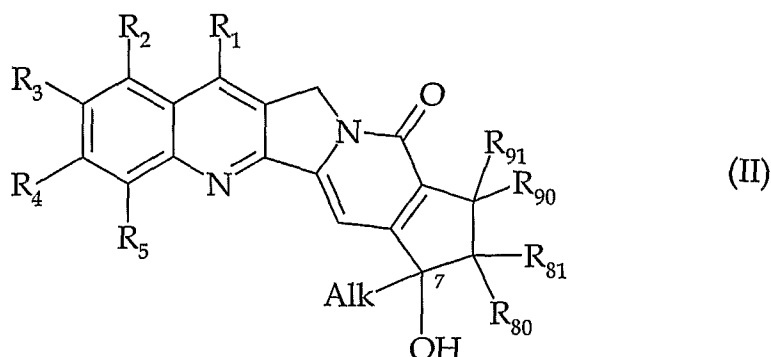
 R_8 de 5 à 8 chaînons (plus avantageusement à 6 chaînons) dans lequel Y représente un atome d'azote, d'oxygène ou un groupement CH_2 (plus avantageusement CH_2) et R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (plus avantageusement hydrogène).

D'autres composés préférés sont ceux appartenant à la formule générale (I) pour lesquels Alk' représente un groupement alkylène (plus avantageusement $-CH_2-CH_2-$).

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X et X', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre (plus avantageusement d'oxygène).

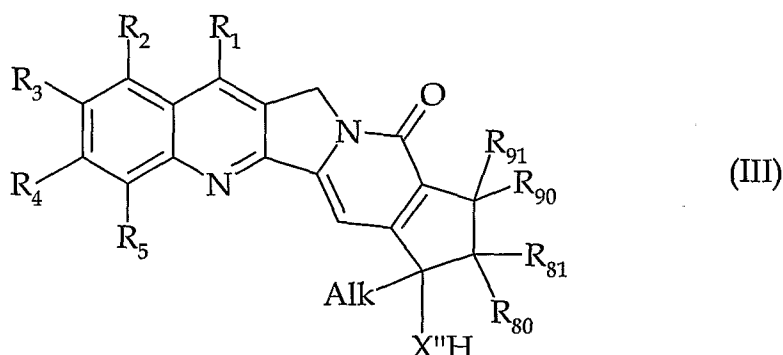
Les composés particulièrement intéressants de l'invention sont le 3-piperidinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-méthyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-7-yl ; le 3-piperidinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-7-yl ; et le 3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-7-yl.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) synthétisé comme décrit dans EP 1101765:



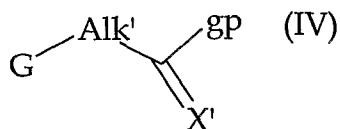
dans laquelle Alk, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I),

dont le groupement hydroxy en C₇ est transformé en X''H avec X'' représentant un groupement SH, amino, ou alkylamino pour conduire au composé de formule (III)



dans laquelle Alk, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I), et X'' est tel que défini précédemment,

composés de formule (II) ou (III) qui se condensent avec le réactif (IV) :



dans laquelle G, Alk' et X' sont tels que définis dans la formule (I), et gp un groupe partant tel que Hal, OH, SH, NR'R'', OC(O)R' où R', R'' représentent des groupements alkyles,

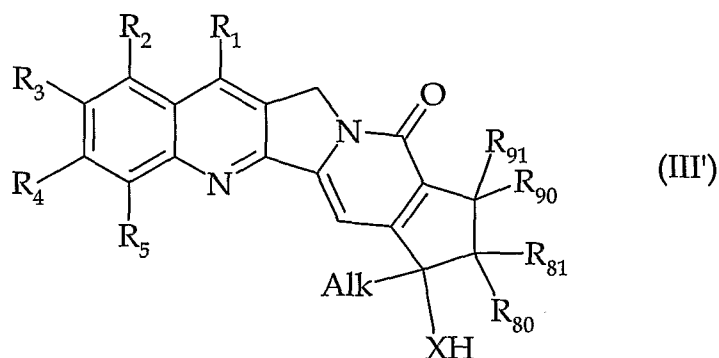
pour conduire au composé de formule (I),

étant entendu, dans le but de simplifier le procédé ci-dessus, que les groupements réactifs présents en R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ peuvent être protégés à l'aide de groupements protecteurs classiques et déprotégés au moment opportun, que les groupements hydroxy présents en ces mêmes positions peuvent être oxydés par des méthodes classiques de la chimie, en
 5 groupement oxo, qu'inversement les groupements oxo présents en ces mêmes positions peuvent être réduits par des réducteurs classiques, à tout moment opportun de la synthèse, et que lorsque deux de ces groupements forment ensemble une liaison, cette dernière peut être introduite à tout moment jugé utile par l'homme de métier afin de faciliter la synthèse,

composés de formule (I) :

- 10 – qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- 15 – que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne également les intermédiaires de synthèse (III') :



dans laquelle :

- Alk représente un groupement alkyle,
- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué,

- hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, nitro, cyano, acyloxy, $-C(O)-R$, et les groupements $-(CH_2)_p-NR_aR_b$, et $-O-C(O)-N-R_aR_b$, dans lesquels R représente un groupement alkyle, alkoxy ou amino(éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), p est un entier compris entre 0 et 6, et R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, acyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle, chacun de ces groupements cycliques pouvant être éventuellement substitué, et au moins deux groupements R_2 , R_3 , R_4 et R_5 adjacents forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement $-T-(CR_cR_d)_t-T'$, dans lequel T et T', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $N-R_e$; R_c et R_d , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène; t est un entier compris entre 1 et 3 inclus; et R_e représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou benzyle, étant entendu qu'au moins un des deux groupements R_c ou R_d représente un atome d'halogène lorsque T et T' représentent chacun un atome d'oxygène et X représente un atome d'oxygène,
- R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkyle, ou alkoxy,
 - R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, ou, pris deux à deux sur des carbones adjacents, forment ensemble une liaison, ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo ou un groupement $-O-(CH_2)_{t1}-O-$, t_1 étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,
 - X représentent un atome d'oxygène, de soufre, un groupement amino ou alkylamino,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

5 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale (notamment intraveineuse). D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

10 Les structures des composés décrits dans les exemples et les préparations ont été déterminées selon les techniques spectroprotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse, ...).

Les composés de départ de formule (II), et (III') pour lesquels X représente un atome d'oxygène, ont été synthétisés selon les conditions expérimentales décrites dans le brevet
15 EP 1101765 et adaptées à l'aide des documents de l'état de l'art, connu par l'homme du métier, aux composés de l'invention. A titre d'exemple, les préparations 1 à 6 viennent illustrer, et ne limitent en aucune façon, la manière d'adapter la synthèse décrite dans le brevet EP 1101765 aux composés de l'invention.

**PRÉPARATION 1 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,3-méthylènedioxy-13-méthyl-9,12-
20 dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione**

Le composé du titre est préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 11 du brevet EP 1101765, en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-4-méthyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine.

**PREPARATION 2 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,3-méthylènedioxy-13-cyclobutyl-9,12-
25 dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-
dione**

Le composé du titre est préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 11 du brevet EP 1101765, en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-4-cyclobutyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine.

PREPARATION 3 : 7-Ethyl-2,3-difluorométhylènedioxy-7-hydroxy-13-[3-pipéridinopropyl]-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

Le composé du titre est préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 11 du brevet EP 1101765, en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-4-pipéridinopropyl-6,7-difluorométhylènedioxyquinoléine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	64,80	5,44	7,82
Trouvé :	64,29	4,48	7,70

PREPARATION 4 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,3-difluorométhylènedioxy-13-cyclobutyl-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

Le composé du titre est préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 11 du brevet EP 1101765, en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-4-cyclobutyl-6,7-difluorométhylènedioxyquinoléine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	64,38	4,32	6,01
Trouvé :	63,15	4,46	5,76

PREPARATION 5 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,3-difluorométhylènedioxy-13-isopropyl-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

Le composé du titre est préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 11 du brevet EP 1101765, en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-4-isopropyl-6,7-difluorométhylènedioxyquinoléine.

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %
	Calculé :	64,43	4,44	6,16
	Trouvé :	63,50	4,70	6,29

PREPARATION 6 : 7-Ethyl-7-hydroxy-2,3-difluorométhylènedioxy-9,12-dihydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-8,10-dione

10 Le composé du titre est préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 11 du brevet EP 1101765, en remplaçant la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-méthylènedioxyquinoléine par la 2-bromo-3-bromométhyl-6,7-difluorométhylènedioxyquinoléine.

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
15	Calculé :	61,17	3,42	6,79
	Trouvé :	59,78	3,30	6,58

EXEMPLE 1 : Chlorhydrate de 3-piperidinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-méthyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-7-yl

20 A une suspension de 0,8 g (2 mmol) du composé de la préparation 1, dans 150 ml de dichlorométhane sont ajoutés successivement 1,13 g (7,2 mmol) d'acide 3-piperidin-1-ylpropanoïque, 2,28 g (12,7 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 0,34 g (2,78 mmol) de 4-diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante, puis filtré. Le filtrat est lavé à l'aide d'une solution

25 de bicarbonate de sodium puis à l'eau et séché sur sulfate de magnésium. Après concentration du solvant sous vide, le résidu est dissout dans une solution de dichlorométhane contenant 30% d'éthanol. 0,57 ml d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés et le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'acétonitrile pour fournir le composé attendu.

EXEMPLE 2 : Chlorhydrate de 3-piperidinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylène-dioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

5 Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 2.

Spectre de masse : (MH⁺) m/z = 570,3

EXEMPLE 3 : 3-Pipéridinopropanoate de 2,3-difluorométhylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-[3-(1-piperidiny)propyl]-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

10 Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 3.

EXEMPLE 4 : 3-Pipéridinopropanoate de 2,3-difluorométhylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-cyclobutyl-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

15 Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 4.

EXEMPLE 5 : 3-Pipéridinopropanoate de 2,3-difluorométhylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-isopropyl-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

20 Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 5.

EXEMPLE 6 : 3-Pipéridinobutanoate de 2,3-difluorométhylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant l'acide 3-pipéridinopropanoïque par l'acide 4-pipéridinobutanoïque, et le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 6.

5 Les composés des exemples 7 à 21 (voir infra) ont été obtenus en adaptant les protocoles expérimentaux 1 à 6 avec les substrats adéquats.

EXEMPLE 7 : 3-Pipéridinopropanoate de 7-éthyl-2,3-difluoro-13-isopropyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]-quinolin-7-yl

10 **EXEMPLE 8** : 3-Pipéridinopropanoate de 7-éthyl-2,3-difluoro-8-[2-(1,3dioxolan)yl]-13-isopropyl-10-oxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 9 : 3-Morpholinopropanoate de 13-{3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}-7-éthyl-2,3-difluoro-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

15 **EXEMPLE 10** : 3-Diméthylaminopropanoate de 2,3-(difluorométhylènedioxy)-7-éthyl-8,10-dioxo-13-cyclobutyl-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

20 **EXEMPLE 11** : 3-Pipéridinobutanoate de 2,3-éthylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-méthoxyéthyl-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 12 : 3-Pipéridinopropanoate de 2,3-éthylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-diméthylaminométhyl-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 13 : 3-Pipéridinopropanoate de 2,3-méthylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-méthyl-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

5 **EXEMPLE 14** : 3-(4-Méthylpipérazino)propanoate de 3-chloro-7-éthyl-2-fluoro-8,9,10-trioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 15 : 3-(4-Méthylpipérazino)propanoate de 3-chloro-7-éthyl-2-fluoro-8,9,10-trioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

10 **EXEMPLE 16** : 3-Pipéridinopropanoate de 2,3-méthylènedioxy-7-éthyl-8,10-dioxo-13-cyclohexyl-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta-[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

15 **EXEMPLE 17** : 3-(4-Méthylpiperazino)propanoate de 13-cyclobutyl-7-éthyl-2-fluoro-8,10-dioxo-3-(1-piperidinyl)-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 18 : 3-(4-Méthylpiperazino)propanoate de 13-(4-méthylpiperazino-méthyl)-7-éthyl-2,3-éthylènedioxy-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

20 **EXEMPLE 19** : 3-Pipéridinopropanoate de 3-chloro-7-éthyl-2-méthyl-8,9,10-trioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 20 : 3-Pipéridinopropanoate de 7-éthyl-2-hydroxy-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 21 : 3-Pipéridinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-(2-méthyl-1-propènyl)-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta[6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

EXEMPLE 22 : Chlorhydrate de 3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylène-dioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta-[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant l'acide 3-pipéridinopropanoïque par l'acide 3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropanoïque, et le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 2.

EXEMPLE 23 : Chlorhydrate de 3-[(4*aR*,8*aS*)-octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]propanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta-[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant l'acide 3-pipéridin-1-ylpropanoïque par l'acide 3-[(4*aR*,8*aS*)-octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-propanoïque, et le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 2.

EXEMPLE 24 : Chlorhydrate de 3-[(6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]propanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta-[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl

Le composé du titre a été synthétisé comme décrit dans l'exemple 1 en remplaçant l'acide 3-pipéridin-1-ylpropanoïque par l'acide 3-(6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-propanoïque, et le produit de départ : composé de la préparation 1, par celui de la préparation 2.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : *Activité in vitro*

La leucémie murine L1210 et les carcinomes humains du colon HCT116 et HT29 ont été utilisés *in vitro*. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet
 5 contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de péniciline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures (L1210) ou 96 heures (HCT116 et HT29). Le nombre de cellules viables est
 10 ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res. ; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

Il apparaît que les composés de l'invention sont de puissants cytotoxiques, les IC₅₀ étant nettement inférieurs au µM.

<u>Activité in vitro</u>			
	IC₅₀ (nM)		
	L1210	HCT116	HT29
Exemple 1	4.2	-	-
Exemple 2	-	1.5	3.7
Exemple 23	7.3	1.1	2.4
Exemple 24	7.9	0.7	2.6

EXEMPLE B : *Toxicité in vivo*

15 Les produits sont formulés dans un mélange tween/eau, administrés par voie intraveineuse (i.v.) (administration pendant trois semaines, à raison d'une fois par semaine, le volume d'injection est de 0.2 ml /souris avec des doses croissantes de produits de 6,25 ; 12,5 ; 25 et 50 mg/kg) à des souris nude (bab/c fournies par Iffa Credo) pesant une 20^{aine} de gramme.

La dose maximale tolérée (DMT) est la plus forte dose qui n'induit ni mortalité, ni perte de poids supérieure à 20%.

- 5 A titre d'exemple le composé de l'exemple 2 possède une DMT de 25 mg/kg (administration intraveineuse, 1 fois par semaine pendant 3 semaines) soit deux fois moins toxique que son homologue proche structurellement « non estérifié » (composé de la Préparation 2) pour la même activité *in vivo* sur HCT116.

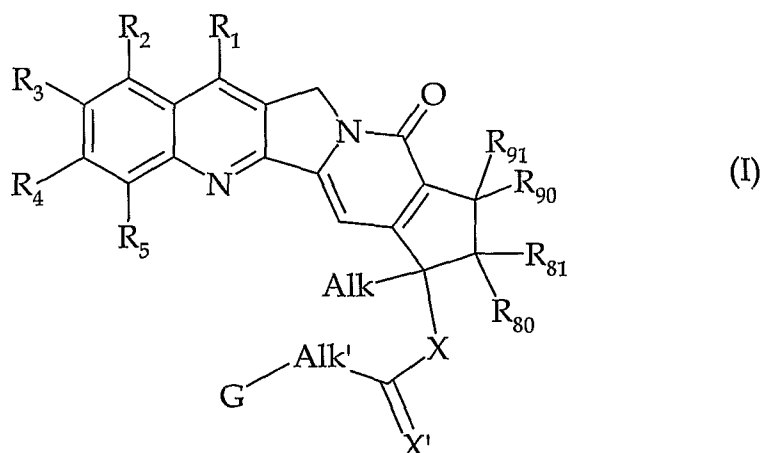
EXEMPLE C : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

	Composé de l'exemple 2	10 g
10	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • Alk représente un groupement alkyle,
- 10 • R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkenyle, alkynyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, nitro, cyano, acyloxy, $-C(O)-R$, et les groupements $-(CH_2)_p-NR_aR_b$, et $-O-C(O)-N-R_aR_b$, dans lesquels R représente un groupement alkyle, alkoxy ou amino(éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), p est un entier compris entre 0 et 6, et R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, acyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle
- 15 éventuellement substitué, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle, chacun de ces groupements cycliques pouvant être éventuellement substitué,
- 20 ou bien deux groupements R_2 , R_3 , R_4 et R_5 adjacents forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement $-T-(CR_cR_d)_t-T'$, dans lequel T et T', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement

$N-R_e$; R_c et R_d , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène; t est un entier compris entre 1 et 3 inclus; et R_e représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou benzyle,

- R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkyle, ou alkoxy,

- R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, ou, pris deux à deux sur des carbones adjacents, forment ensemble une liaison, ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo ou un groupement $-O-(CH_2)_{t1}-O-$, t_1 étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,

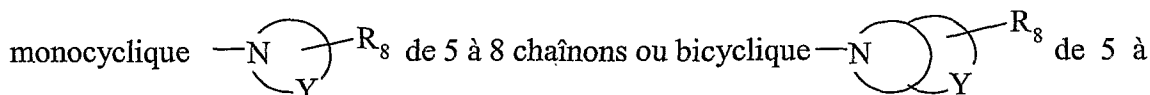
- X et X' , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre, un groupement amino ou alkylamino,

- Alk' représente une chaîne alylène, alkénylène, ou alkynylène,

- G représente un groupement NR_6R_7 où:

i) soit R_6 , R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

ii) soit R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote un groupement hétérocycloalkyle



11 chaînons dans lesquels :

- Y représente un atome d'azote, d'oxygène ou un groupement CH_2 et

- 5 ▪ R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

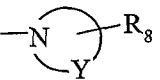
étant entendu que :

- 10 – le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynyle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et contenant de 1 à 3 triples liaisons,
- 15 – le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkénylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 triples liaisons,
- 20 – le terme acyle désigne un radical alkyle-carbonyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un radical alkyle-oxy dont le groupement alkyle est linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme acyloxy désigne un radical acyle-oxy dont le groupement acyle est un radical alkylcarbonyle linéaire ou ramifié,
- 25 – le terme aryloxyalkyle désigne un groupement aryle-oxy-alkyle dont le groupement alkyle est linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les termes arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle, hétérocycloalkylalkyle désignent les radicaux aryle-alkyle, cycloalkyle-alkyle, hétéroaryle-alkyle,

hétérocycloalkyle-alkyle dans lesquels le groupement alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

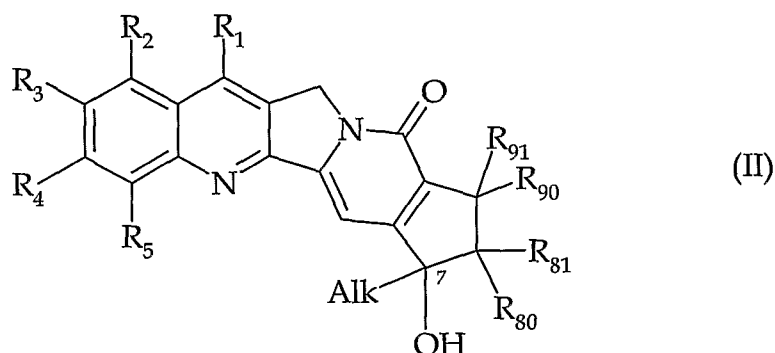
- le terme polyhalogénoalkyle désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- 5 – le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,
- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphthyle, indanyle, indényle, dihydronaphthyle ou tétrahydronaphthyle,
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicyclic hydrocarboné comportant de 3 à 11 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations,
- 10 – le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant de 5 à 11 chaînons et de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé par 1 ou 2 insaturations, contenant de 4 à 11 chaînons et possédant de 1 à 4
- 15 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- l'expression "éventuellement substitué" lorsqu'elle concerne les groupements aryle ou arylalkyle ; cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ; hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ; et hétérocycloalkyle ou hétérocycloalkylalkyle ; signifie que les groupements aryle ; cycloalkyle ; hétéroaryle ; et hétérocycloalkyle respectivement peuvent être substitués
- 20 par 1 à 3 substituants, identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'halogène, groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, formyle, aminocarbonyl (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome
- 25 d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyl, carboxy et sulfo,
- l'expression "éventuellement substitué" lorsqu'elle concerne les groupements pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle signifie que les groupements concernés peuvent être substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle, alkoxy, aryle, arylalkyle, aryloxy, et aryloxyalkyle.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Alk représente un groupement éthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₈₀ et R₈₁ forment ensemble un groupement oxo, ou bien R₉₀ et R₉₁ forment ensemble un groupement oxo, ou bien R₈₀ et R₈₁ ainsi que R₉₀ et R₉₁ forment deux groupements oxo, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₅ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₂, R₃ et R₄ sont choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle ou alkoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₃ et R₄ forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₂ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un groupement alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un groupement aryle éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels G représente un groupement NR_6R_7 où R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote un groupement hétérocycloalkyle monocyclique  de 5 à 8 chaînons dans lequel Y représente un atome d'azote, d'oxygène ou un groupement CH_2 et R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Alk' représente un groupement alkylène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 12. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X et X' , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-piperidinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-méthyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétra-hydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-7-yl, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 14. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-piperidinopropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylènedioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7H-cyclopenta[6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-7-yl, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

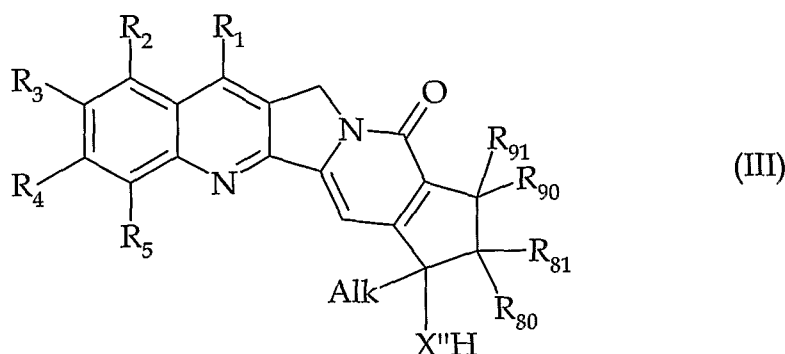
15. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropanoate de 7-éthyl-2,3-méthylène-dioxy-13-cyclobutyl-8,10-dioxo-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-cyclopenta-[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) synthétisé comme décrit dans EP 1101765 :



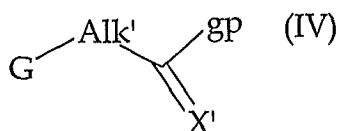
- 10 dans laquelle Alk, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I),

dont le groupement hydroxy en C₇ est transformé en X''H avec X'' représentant un groupement SH, amino, ou alkylamino pour conduire au composé de formule (III)



- 15 dans laquelle Alk, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ sont tels que définis dans la formule (I), et X'' est tel que défini précédemment,

composés de formule (II) ou (III) qui se condensent avec le réactif (IV) :



dans laquelle G, Alk' et X' sont tels que définis dans la formule (I), et gp un groupe partant tels que Hal, OH, SH, NR'R'', OC(O)R' où R', R'' représentent des groupements alkyle,

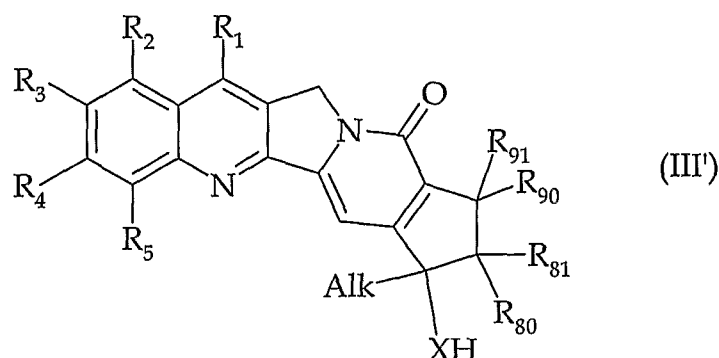
5 pour conduire au composé de formule (I),

étant entendu, dans le but de simplifier le procédé ci-dessus, que les groupements réactifs présents en R₈₀, R₈₁, R₉₀ et R₉₁ peuvent être protégés à l'aide de groupements protecteurs classiques et déprotégés au moment opportun, que les groupements hydroxy présents en ces mêmes positions peuvent être oxydés par des méthodes classiques de la chimie, en
 10 groupement oxo, qu'inversement les groupements oxo présents en ces mêmes positions peuvent être réduits par des réducteurs classiques, à tout moment opportun de la synthèse, et que lorsque deux de ces groupements forment ensemble une liaison, cette dernière peut être introduite à tout moment jugé utile par l'homme de métier afin de faciliter la synthèse,

composés de formule (I) :

- 15
- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une
- 20 base pharmaceutiquement acceptable.

17. Composés de formule (III') :



dans laquelle :

- Alk représente un groupement alkyle,
- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hydroxy, hydroxyalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, nitro, cyano, acyloxy, -C(O)-R, et les groupements -(CH₂)_p-NR_aR_b, et -O-C(O)-N-R_aR_b, dans lesquels R représente un groupement alkyle, alkoxy ou amino(éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), p est un entier compris entre 0 et 6, et R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, acyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pyrrolyle, pipéridinyle, ou pipérazinyle, chacun de ces groupements cycliques pouvant être éventuellement substitué, et au moins deux groupements R₂, R₃, R₄ et R₅ adjacents forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement -T-(CR_cR_d)_t-T'-, dans lequel T et T', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement N-R_e; R_c et R_d, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène; t est un entier compris entre 1 et 3 inclus; et R_e représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou benzyle, étant entendu qu'au moins un des deux groupements R_c ou R_d représentent un atome d'halogène lorsque T et T' représentent chacun un atome d'oxygène et X représente un atome d'oxygène,

- R_{80} et R_{90} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkyle, ou alkoxy,
- R_{81} et R_{91} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, ou, pris deux à deux sur des carbones adjacents, forment ensemble une liaison, ou un groupement oxirane, ou bien deux groupements géminaux (R_{80} et R_{81}) et/ou (R_{90} et R_{91}) forment ensemble un groupement oxo ou un groupement $-O-(CH_2)_{t_1}-O-$, t_1 étant un entier compris entre 1 et 3 inclus,
- X représentent un atome d'oxygène, de soufre, un groupement amino ou alkylamino,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

18. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

19. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cancéreuses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/22 C07D471/14 A61K31/4745

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/105109 A1 (LAVIELLE GILBERT ET AL) 5 June 2003 (2003-06-05) column 1, paragraph 3 claim 1	1, 17, 19
A	EP 1 101 765 A (LES LABORATOIRES SERVIER; ADIR ET COMPAGNIE) 23 May 2001 (2001-05-23) cited in the application page 1, paragraph 3 claim 1	1, 17, 19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2006

Date of mailing of the international search report

27/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001900

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003105109	A1	05-06-2003	NONE
EP 1101765	A	23-05-2001	AT 222253 T 15-08-2002
		AU 772609 B2	06-05-2004
		AU 7168300 A	24-05-2001
		BR 0005486 A	07-08-2001
		CA 2325776 A1	18-05-2001
		CN 1301701 A	04-07-2001
		CN 1552712 A	08-12-2004
		DE 60000328 D1	19-09-2002
		DE 60000328 T2	17-04-2003
		DK 1101765 T3	16-12-2002
		EA 3206 B1	27-02-2003
		ES 2180501 T3	16-02-2003
		FR 2801309 A1	25-05-2001
		HK 1036803 A1	31-12-2004
		HU 0004573 A2	28-09-2001
		JP 3545332 B2	21-07-2004
		JP 2001151776 A	05-06-2001
		MX PA00011238 A	23-05-2002
		NO 20005807 A	21-05-2001
		NZ 508248 A	31-08-2001
		PL 343949 A1	21-05-2001
		PT 1101765 T	29-11-2002
		ZA 200006730 A	31-05-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001900

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D491/22 C07D471/14 A61K31/4745

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2003/105109 A1 (LAVIELLE GILBERT ET AL) 5 juin 2003 (2003-06-05) colonne 1, alinéa 3 revendication 1	1, 17, 19
A	EP 1 101 765 A (LES LABORATOIRES SERVIER; ADIR ET COMPAGNIE) 23 mai 2001 (2001-05-23) cité dans la demande page 1, alinéa 3 revendication 1	1, 17, 19



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 novembre 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/11/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fanni, Stefano

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001900

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2003105109	A1	05-06-2003	AUCUN	
EP 1101765	A	23-05-2001	AT 222253 T	15-08-2002
			AU 772609 B2	06-05-2004
			AU 7168300 A	24-05-2001
			BR 0005486 A	07-08-2001
			CA 2325776 A1	18-05-2001
			CN 1301701 A	04-07-2001
			CN 1552712 A	08-12-2004
			DE 60000328 D1	19-09-2002
			DE 60000328 T2	17-04-2003
			DK 1101765 T3	16-12-2002
			EA 3206 B1	27-02-2003
			ES 2180501 T3	16-02-2003
			FR 2801309 A1	25-05-2001
			HK 1036803 A1	31-12-2004
			HU 0004573 A2	28-09-2001
			JP 3545332 B2	21-07-2004
			JP 2001151776 A	05-06-2001
			MX PA00011238 A	23-05-2002
			NO 20005807 A	21-05-2001
			NZ 508248 A	31-08-2001
			PL 343949 A1	21-05-2001
			PT 1101765 T	29-11-2002
			ZA 200006730 A	31-05-2001