

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.10.90.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.04.92 Bulletin 92/17.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *FABRE Pierre MEDICAMENT
Société Anonyme — FR.*

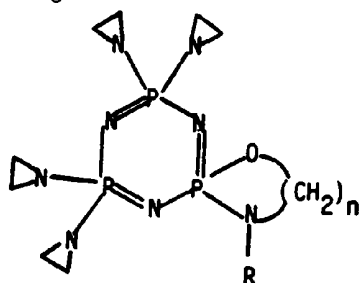
⑦2 Inventeur(s) : *Duflos Alain, Patoiseau Jean-François,
Bigg Dennis et Kiss Robert.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf
Warcoin Ahner.*

⑤4 Dérivés N,O spirocycliques de cyclotriphosphazènes, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 La présente invention se rapporte à des dérivés de for-
mule générale I:



I

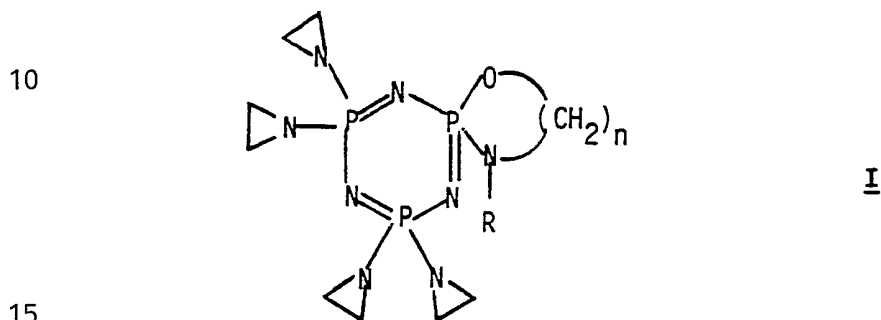
Elle concerne également les compositions pharmaceuti-
ques comprenant à titre de principe actif au moins un de
ces composés de formule générale I.

FR 2 668 152 - A1



La présente invention, réalisée au Centre de Recherche
PIERRE FABRE MEDICAMENT, a pour objet de nouveaux composés
chimiques, leur procédé de préparation et leur application en
tant que médicaments.

- 5 Les nouveaux composés chimiques, revendiqués par la
demanderesse répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

- 20 - R représente l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire,
ramifié ou cyclique en C_{1-6} , un radical phényle ou un radical phényl
alcoyle $\Phi(CH_2)_m-$, m étant compris entre 1 et 4 et, à titre d'exemple
non limitatif H, Me, cyclohexyle, phényle, benzyle, phénéthyle.
- 25 - n = 2, 3 ou 4.

La présente invention concerne également l'utilisation des
composés de formule générale I à titre de médicament et les
compositions pharmaceutiques renfermant ce médicament.

- 30 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention
peuvent utiliser un composé de formule générale I
éventuellement en association avec un ou plusieurs principes
actifs.

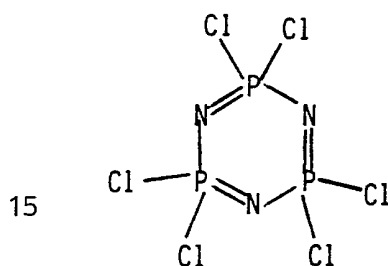
Les procédés de synthèse des composés de formule générale I font aussi partie de la présente invention.

Synthèse des composés de formule générale I.

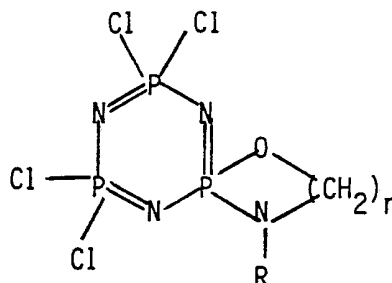
5

Les composés de la présente invention sont obtenus à partir de l'hexachlorocyclotriphosphazène II via les intermédiaires tétrachlorés III.

10



15

IIIII

20

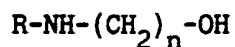
Les composés III peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans la littérature, notamment par :

- S.S. KRISHNAMURTHY et Coll., J.C.S. Dalton 1980, p. 840-844
- V. CHANDRASEKHAR et Coll., Inorg. Nucl. Chem. Letters, 1981, vol. 17, n°5-6, p. 181-185.

25

Ces méthodes consistent à traiter l'hexachlorocyclotriphosphazène ($N_3P_3Cl_6$) par l'hydroxy amine IV en présence d'un capteur d'acide chlorhydrique tel que la triéthylamine dans un solvant tel que le tétrahydrofurane.

30

IV

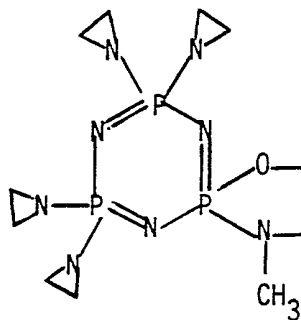
35

Il est également possible d'accéder aux intermédiaires III en conduisant la réaction en milieu biphasique tel que THF/soude.

L'aziridination des intermédiaires III pour obtenir les composés de la présente invention est effectuée par l'aziridine dans un solvant tel que le THF en présence d'un capteur d'acide chlorhydrique tel que la triéthylamine, à titre d'exemple.

L'exemple suivant illustre l'invention sans en limiter la portée.

4-méthyl-7,7,9,9-tétra-1-aziridinyl-7,7,9,9-tétrahydro-1-oxa-4,6,8,10-tétraaza-5 λ^5 -7,9-triphosphaspiro-[4,5]-déca-5,7,9-triène



a) Dans un réacteur d'un litre, on introduit 8 g (106 mmoles) de N méthyl amino-2 éthanol, 300 ml de THF et 266 ml de soude aqueuse N.

Sous agitation violente, à 25°C, on introduit en une fois le $N_3P_3Cl_6$ (la température est maintenue en dessous de 35°C). Après 1 heure à 30°C, la phase aqueuse est saturée par du chlorure de sodium, puis après décantation, extraite à l'éther éthylique.

Les 2 phases organiques, groupées, sont évaporées à sec. Le résidu, repris par un minimum de chlorure de méthylène, est percolé à travers une colonne de silice (20 g), élué par un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 1/1.

Après évaporation, le résidu est agité dans l'hexane pendant 30 mn.

On obtient, après filtration et séchage à 40°C sous vide, 26 g d'intermédiaire tétrachloré.

5 Rendement 70 % - F = 137°C.

b) Le composé obtenu ci-dessus (17,5 g - 50 mmoles) est mis en solution dans 250 ml de THF contenant de la triéthylamine (30 g - 300 mmoles). On ajoute, à -10°C en 15 mn, l'aziridine (12,9 g - 300 mmoles) diluée dans le THF (50 ml).

10

Après agitation pendant 1 heure à 0°C et 48 heures à 25°C, on filtre les cristaux de chlorhydrate et évapore la moitié du THF. La solution obtenue est percolée sur une colonne de silice (50 g) et éluée au THF (150 ml).

15

Après évaporation à sec et recristallisation du résidu du THF, on obtient le composé 1 (10,5 g).
Rendement 56 % - F = 170°C.

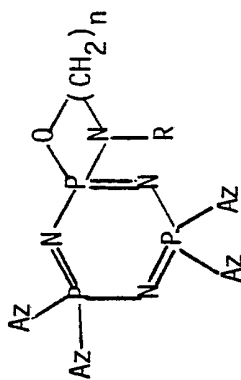
A titre d'exemple, afin d'illustrer l'invention sans en limiter la portée, le tableau ci-après résume les caractéristiques de produits synthétisés de manière analogue à l'exemple ci-dessus.

20

25

30

35



N°	R	A	Solv. Recrist.	Rdt	Formule brute	P.M.	P°C	RMN ³¹ P		
								PAz 2	P Spiro	J
1	CH ₃	(CH ₂) ₂	THF	56 %	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	376,28	170	39,55	32,37	39,04 41,5
2	H	(CH ₂) ₂	AcOEt-EI*1-1	59 %	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ O ₃	362,25	112	39,68 39,78	36,33	43,3 37,3
3	H	(CH ₂) ₃	THF	67 %	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	376,28	145	38,45	19,04	38,24
4	cyclohexyl	(CH ₂) ₃	EI	47 %	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	458,43	101	38,34	19,48	39,95
5	benzyl	(CH ₂) ₂	AcOEt-EI 1-1	41 %	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	452,38	144	39,7	31,67	40,2
6	benzyl	(CH ₂) ₃	AcOEt-EI 1-1	50 %	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₃	466,41	133	38,56	20,89	39,35
7	phénethyl	(CH ₂) ₂	AcOEt-EI 1-1	60 %	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₃	466,41	124	39,5	31,48	40,35
8	phénethyl	(CH ₂) ₃	AcOEt-EI 1-1	35 %	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	480,43	116	38,4	20,42	38,68
9	H	(CH ₂) ₄	AcOEt	40 %	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₃	390,31	129			

* EI = éther isopropylique

EXPERIMENTATIONS

Divers essais pharmacologiques et toxicologiques ont été effectués sur les composés objets de la présente invention.

5

1 - Activité pharmacologique

a) Cytotoxicité in vitro

10 L'activité cytotoxique in vitro a été évaluée par la détermination de l' IC_{50} (concentration pour laquelle on obtient 50 % d'inhibition de croissance cellulaire) sur les cellules leucémiques L 1210 de la souris.

15 L' IC_{50} est évaluée à l'aide d'un compteur cellulaire.

	<u>Composé</u>	<u>IC_{50}</u> (μM)
	1	9
	2	8,7
20	3	2,3
	4	9,9
	5	5,8
	6	5,8
	7	7,8
25	8	6,5

b) In vivo

30 L'activité antitumorale in vivo a été évaluée sur le modèle P 388 de la souris. Ce modèle correspond à des cellules leucémiques greffées i.p. au jour J.

La drogue est administrée en doses répétées à J1, J3, J5.

35 Nous représentons l'indice "T/C" correspondant à la survie (%) des animaux traités par rapport aux animaux contrôles.

Les "T/C" des produits vont de 130 à > 300.

2 - Toxicité

Les composés testés présentent une toxicité modérée, aux doses
testées, au niveau des paramètres hématologiques et de
5 l'évolution pondérale.

3 - Applications thérapeutiques

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, les composés
10 de la présente invention peuvent être utilisés en
thérapeutique humaine dans le traitement de la pathologie
cancéreuse.

Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes
15 actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par
voie orale, intra-veineuse ou intra-péritonéale.

Il est également possible d'y associer d'autres principes
actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.
20

25

30

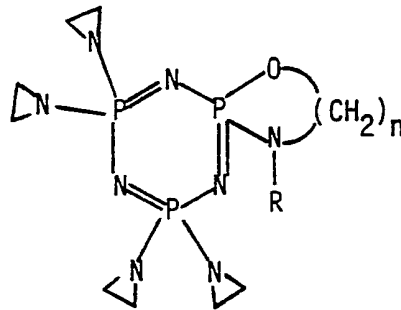
35

REVENDICATIONS

1 - Composés nouveaux correspondant à la formule générale I

5

10



dans laquelle :

15

20

- R représente l'hydrogène, un radical alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique en C₁₋₆, un radical phényle ou un radical phényl alcoyle $\Phi(\text{CH}_2)_m$, m étant compris entre 1 et 4 et, à titre d'exemple non limitatif H, Me, cyclohexyle, phényle, benzyle, phénéthyle.
- n = 2, 3 ou 4.

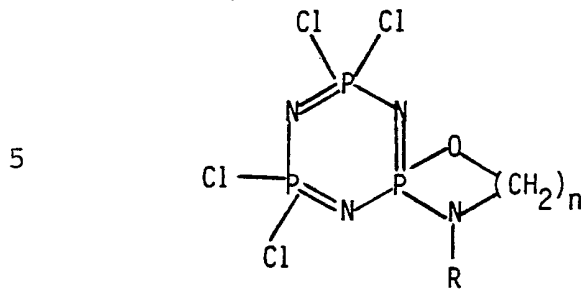
25

2 - Composés de formule générale I selon la revendication 1 caractérisés en ce que R est choisi parmi hydrogène, méthyle, cyclohexyle, benzyle, phénéthyle.

30

3 - Procédé de préparation des composés selon les revendications 1, 2, 3 caractérisé en ce que l'on traite les composés intermédiaires III par l'aziridine en présence d'un capteur d'acide dans un solvant organique tel que le THF.

35



III

10

4 - A titre de médicaments nouveaux, utiles par exemple dans le traitement des maladies cancéreuses, les composés définis selon l'une des revendications 1 à 3.

15

5 - Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif au moins un composé défini selon l'une des revendications 1 à 3.

20

6 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 6, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un autre principe actif.

25

30

35

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9013103

FA 447973

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP-A-0 112 743 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) * En entier *	1-6
Y	INORGANICA CHIMICA ACTA, vol. 67, 1982, pages L5-L7, Elsevier Sequoia, CH; G. GUERCH et al.: "A through route for the synthesis of pure 2,2,4,4-tetrakis(aziridiny)-6,-amino-6, -methoxycyclootriphosphaza-1,3,5-triene m-N3P3AZ4(NH2)(OCH3)" * En entier *	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 F 9/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
05-06-1991		BESLIER L.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		