

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 921 368

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

07 06692

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 493/04 (2006.01), C 07 D 307/88, 317/60

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.09.07.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 27.03.09 Bulletin 09/13.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT
Société anonyme — FR.

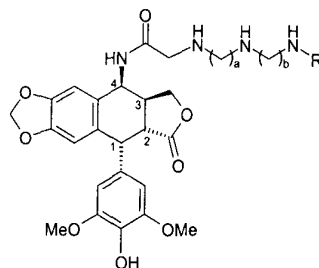
⑦2 Inventeur(s) : GUMINSKI YVES, GROUSSEAUD
MARTIAL et IMBERT THIERRY.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : PIERRE FABRE SA.

⑤4 NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS ANTICANCÉREUX DE (POLY)
AMINOALKYLAMINOACÉTAMIDE D'ÉPIPODOPHYLLOTOXINE.

⑤7 La présente invention décrit un nouveau procédé de
préparation des composés (poly)aminoalkylaminoacétami-
de d'épipodophyllotoxine de formule 1, utiles pour leurs ap-
plications en thérapeutique comme agents anticancéreux..
Ce procédé comprend une étape de condensation d'un
réactif aminé primaire dont les fonctions amine ne sont pas
protégées avec le 4β-chloroacétamido-4'-épipodophyllo-
toxine dans un solvant organique polaire aprotique.



Formule 1

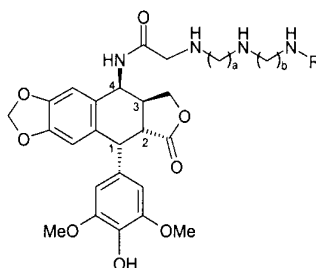
FR 2 921 368 - A1



- 1 -

5

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation des dérivés (poly)aminoalkylaminoacétamide d'épipodophyllotoxine de formule 1, et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



10

Formule 1

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-(CH_2)_c-NH_2$ avec $2 \leq a, b, c \leq 5$.

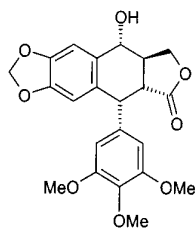
Ces composés sont constitués par une partie lignane de type épipodophyllotoxine et d'une partie polyamine greffée sur la position 4 de l'épipodophyllotoxine avec un motif acétamide.

La présence de la chaîne polyamine confère à la molécule ses propriétés d'hydrosolubilité particulièrement pour ses chlorhydrates, ainsi que des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes dans le traitement des cancers.

Ces composés, décrits dans la demande WO 2005/100363, sont des composés anticancéreux, particulièrement utiles dans le traitement des tumeurs solides ou non solides tels les mélanomes, les cancers colorectaux, les cancers du poumon, prostate, vessie, sein, utérus, estomac, pancréas, foie, ovaires ainsi que dans le traitement des leucémies, lymphomes et myélomes, les cancers de la sphère ORL et les tumeurs du cerveau.

Le procédé de synthèse décrit dans WO 2005/100363, pour préparer les composés de formule 1 utilise comme produit de départ la podophyllotoxine de formule 2

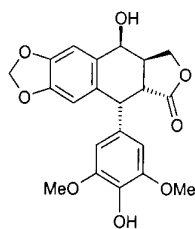
- 2 -



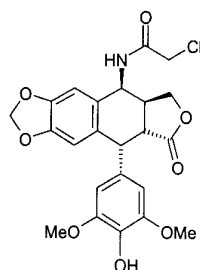
5

Formule 2

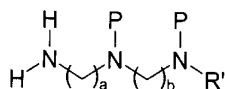
puis la 4'-déméthylpiperodophyllotoxine de formule 3

Formule 3

- 10 sur laquelle on fait réagir le chloroacétonitrile en milieu acide pour obtenir l'intermédiaire de synthèse 4-chloroacétamido-4'-déméthylpiperodophyllotoxine de formule 4

Formule 4

- 15 Ce composé est ensuite condensé avec un réactif aminé primaire de formule 5 :

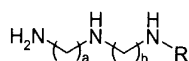
Formule 5

dans laquelle R' représente un hydrogène ou une chaîne $-(CH_2)_c-NHP$ et où P représente un groupement protégeant les fonctions amine.

- 20 Les groupements protecteurs appropriés peuvent être un radical : benzyl, benzyloxycarbonyl ou tert-butyloxycarbonyl. Cette condensation se fait dans un mélange de solvants comprenant un solvant polaire aprotique (acétonitrile, DMF) en présence d'une base de Lewis (triéthylamine).

- 4 -

5

Formule 6

La condensation directe de la 4-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec le réactif aminé primaire, sans étape supplémentaire de protection des fonctions amine de ce dernier, se fait alors dans des conditions satisfaisantes en terme de rendement et de pureté du produit obtenu. Ainsi, dans le cas du composé pour lequel a = 3, b = 4, c = 3, on passe d'une synthèse comprenant 11 étapes, lorsque l'on met en œuvre le procédé tel que décrit dans WO 2005/100363, avec un rendement global d'environ 15% ; à une synthèse, objet de la présente invention, qui permet en 3 étapes seulement d'obtenir un rendement global de 30% .

Dans le cadre de la synthèse objet de la présente invention, il est mis en œuvre une quantité stoechiométrique des réactifs, ce qui en minimise le coût.

Le produit prépondérant de la réaction est alors le produit d'alkylation formant le composé à

chaîne linéaire par substitution de l'amine primaire de façon très majoritaire. Une telle sélectivité de réactivité est surprenante compte-tenu des produits secondaires obtenus en utilisant le voie de synthèse décrite dans WO 2005/100363. L'utilisation de l'amine non protégée conduit majoritairement au produit recherché.

Cette méthode présente par ailleurs l'avantage de limiter le nombre d'étapes du fait que les étapes de protection du réactif aminé primaire ne sont plus nécessaires.

La présente invention concerne donc un procédé de synthèse des composés de formule 1 comprenant une étape de condensation de l'intermédiaire 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec un réactif aminé primaire de formule 6. Les composés de formule 1 sont obtenus de manière préférentielle sous forme de chlorhydrate.

Cette réaction de condensation se fait de manière directe sans qu'aucune fonction amine du réactif aminé primaire de formule 6 utilisé ne nécessite une protection par un groupement protecteur approprié quel qu'il soit.

35

- 5 -

5 De façon préférentielle l'étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule **4** avec le réactif aminé primaire non protégé de formule **6** se fait dans un solvant polaire aprotique.

De manière préférentielle le solvant polaire aprotique utilisé lors de l'étape de condensation est choisi parmi: la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone ou encore le diméthylsulfoxyde.

10

De manière préférentielle également, la réaction de condensation est réalisée dans une gamme de température comprise entre - 20° C et 30°C. Un échauffement est observé quand l'opération est menée sur une quantité de plusieurs dizaines de grammes et donc une maîtrise de la température de la réaction est préférable. De manière encore plus préférentielle, on maintiendra donc la température à 0°C .

15

L' invention concerne également un procédé de synthèse des composés de formule **1** dans lequel l'étape de condensation de l'intermédiaire 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule **4** avec le réactif aminé primaire de formule **6** est suivie d'une étape de récupération du composé **1**

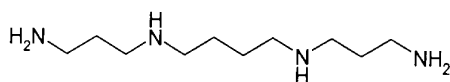
20

L'étape de récupération du produit de formule **1** se fait, de manière préférentielle par précipitation dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou l'éthanol, suivie d'une étape de chromatographie en phase inverse en milieu acide. Le composé est purifié dans une solution acide , comme l'acide chlorhydrique. Il n'est pas soumis au risque d'épimérisation au niveau de la lactone conduisant au dérivé «picro». Une lyophilisation finale permet d'isoler le sel du composé recherché.

25

30

De manière préférentielle également, on utilise comme réactif aminé primaire non protégé de formule **6**, la spermine ou la spermidine de formules **8** et **9** suivantes.

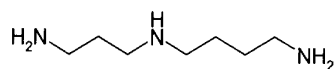


Formule 8

35

- 6 -

5

Formule 9

10 Dans le cas de la condensation avec la spermidine, polyamine dissymétrique, 2 composés isomères de formule 1 sont obtenus à parts égales (composés pour lesquels $a = 3$, $b = 4$, $R = H$ et $a = 4$, $b = 3$, $R = H$)

Dans le cas de la condensation avec la spermine, c'est le composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$ et $R = (CH_2)_3-NH_2$ qui est obtenu

15 La présente invention concerne donc également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$, $R = H$ soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine
20 suivie d'une étape de récupération de ce composé.

La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel

25 $a = 4$, $b = 3$, $R = H$ soit le 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine suivie d'une étape de récupération de ce composé

30 La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$ et $R = (CH_2)_3-NH_2$ soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule 4
35 avec la spermine suivie d'une étape de récupération de ce composé

5

L'invention porte également sur l'utilisation du réactif aminé primaire de formule 6 à la préparation des composés de formule générale 1 selon un procédé mettant en jeu une étape de condensation entre ce réactif aminé primaire et la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4

10

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule 1 à partir de podophyllotoxine de formule 2, comprenant les étapes suivantes et caractérisé par le fait que le réactif primaire aminé utilisé dans l'étape c) est le réactif de
15 formule 6. La condensation de l'étape c) se fait de manière directe sans étape de protection, par un quelconque groupement protecteur, des fonctions amine du réactif aminé primaire utilisé.

- a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 3 à partir de la podophyllotoxine de formule 2
- 20 b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine avec un réactif aminé primaire de formule 6

L'étape a) se fera de manière préférentielle par le procédé décrit dans la demande de
25 brevet WO 97/21713, c'est à dire par traitement de la podophyllotoxine par un couple acide fort-sulfure aliphatique, aromatique ou fonctionnalisé en présence d'un acide organique ou minéral ou bien en présence d'eau avec ou sans solvant organique miscible à l'eau.

L'étape b) se fera de manière préférentielle selon la méthode décrite dans la demande
30 WO 2005/100363, c'est à dire par réaction de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape précédente avec le chloroacétonitrile en milieu acide.

L'étape c) ainsi que l'étape ultérieure de récupération sont réalisées comme décrit précédemment, le réactif aminé primaire utilisé ne comportant aucune protection sur ses fonctions amine.

35 A l'issue de l'étape de récupération, le composé de formule générale 1 peut éventuellement être salifié à l'aide d'un acide minéral ou organique.

- 8 -

- 5 De manière préférentielle l'étape de condensation c) est réalisée dans un solvant polaire aprotique choisi parmi: la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthyl pyrrolidone ou encore le diméthylsulfoxyde.
- De manière préférentielle également, la réaction de condensation est réalisée dans une gamme de température comprise entre - 20° C et 30°C, plus particulièrement à 0°C .
- 10 L'étape de récupération du composé de formule **1** se fait, de manière préférentielle par précipitation dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou l'éthanol, suivie d'une étape de chromatographie en phase inverse en milieu acide. Le composé est purifié dans une solution acide , comme l'acide chlorhydrique.
- 15 De manière préférentielle également le réactif aminé primaire non protégé de formule **6** utilisé à l'étape de condensation c) est la spermine ou la spermidine.
- Lorsque c'est la spermidine qui est utilisée à l'étape c) on obtiendra les 2 composés isomères de formule **1** pour lesquels a = 3, b = 4, R = H et a = 4, b = 3, R = H en parts égales.
- 20 Dans le cas de la condensation avec la spermine, c'est le composé pour lequel a = 3, b = 4 et R = (CH₂)₃-NH₂ qui est obtenu .
- L'invention porte également sur l'utilisation du réactif aminé primaire de formule **6** dans la préparation des composés de formule générale **1** à partir de la podophyllotoxine selon les étapes a) puis b) puis c) décrites précédemment.
- 25 La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel a = 3, b = 4, R = H ou du composé pour lequel a = 4, b = 3 et R = H soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide ou le 2-
- 30 [4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide
- comprenant les étapes suivantes :
- a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **3** à partir de la podophyllotoxine de formule **2**
- 35 b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine en 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **4**

- 9 -

- 5 c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **4** avec la spermidine.

Ces 3 étapes sont suivies d'une étape de récupération du 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide ou du 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-10 5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7] naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, ces produits étant éventuellement salifiés à l'aide d'un acide minéral ou organique.

La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour 15 lequel a = 3, b = 4 et R = (CH₂)₃-NH₂ soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant les étapes suivantes :

- 20 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **3** à partir de la podophyllotoxine de formule **2**
- b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **4**
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **4** avec la spermine.

25 suivies d'une étape de récupération du 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7] naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide et éventuellement d'une salification.

30

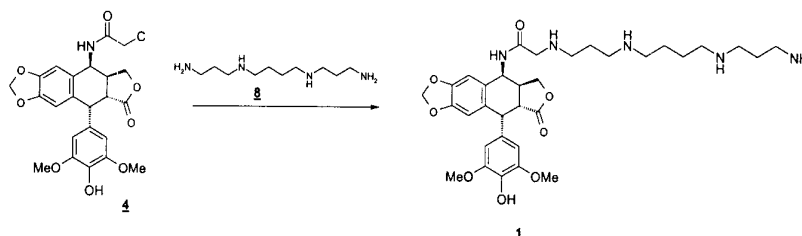
Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Exemple 1 :

35 Synthèse du composé de formule **1** avec a = 3, b = 4, c = 3 soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-

- 5 **d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, sous forme de chlorhydrate à partir de la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine et de spermine aux fonctions amine non protégées**

Le schéma de la synthèse est le suivant :



- 10 A 1 g (2.1 mmol) de 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine , en solution dans 5 mL de DMF , est additionné 0.43 g (2.1 mmol) de spermine de formule 8 dans 5 mL DMF. L'agitation est maintenue 5h. On ajoute alors 20 mL d'EtOH , puis une solution d'isopropanol/HCl est alors additionnée, jusqu'à pH légèrement acide. Le chlorhydrate précipite. Les cristaux sont filtrés et séchés pour obtenir 1.9 g de composé 1
- 15 brut. On réalise une purification par HPLC préparative (Lichrospher 100 RP 18, élution HCl : c = 5mM). Les fractions sont lyophilisées puis reprises par de l'éther éthylique et le chlorhydrate du composé 1 est obtenu sous forme amorphe, avec une pureté de 97% rendement 40%.

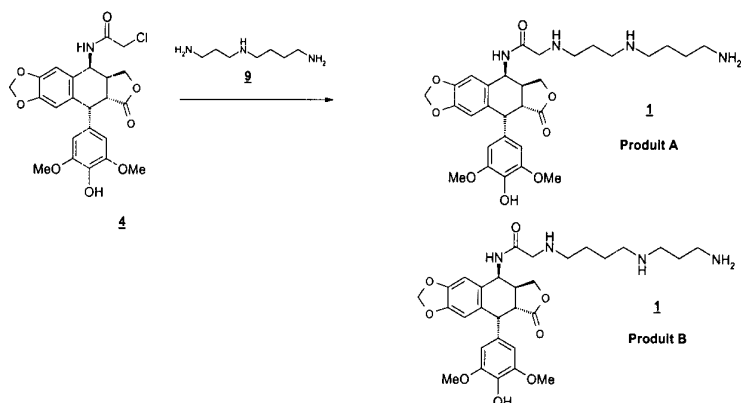
- F^oC : 267°C . ¹H NMR: (DMSO) δ 9.07(d, 1H, J = 8.32 Hz, NHCO), 8.27(s, 1H, ArOH), 6.80(s, 1H, H₅), 6.55(s, 1H, H₈), 6.23(s, 2H, H₂, H₆), 6.01 (d, 2H, J = 12 Hz, OCH₂O), 5.23(dd, 1H, J = 5.3 and 8.1 Hz, H₄), 4.52(d, 1H, J = 5.2 Hz, H₁), 4.28(t, 1H, J = 8 Hz, H_{11a}), 3.94(dd, 1H, J = 8.8 and 10.4 Hz, H_{11b}), 3.8(m, 2H, CH₂CO), 3.63(s, 6H, 2xOCH₃), 3.22(dd, 1H, j = 5 and 14.4 Hz, H₂), 3.06(m, 3H, H₃ and CH₂NH), 2.99(m, 4H, CH₂NH), 2.89(m, 6H, CH₂NH), 2.08(t, J = 7.6 Hz, 2H, sat. CH₂), 1.99(q, 2H, J = 7.2 Hz, sat. CH₂), 1.73(m, 4H, sat. CH₂). MS-ESI (m/z) 642.2 (MH⁺). Anal: C₃₃H₄₇N₅O₈, 4HCl, calc. C% 50.32, H% 6.53, N% 8.89. trouvé C% 50.264, H% 6.57, N% 8.66.

Exemple 2 :

- Procédé de préparation du composé de formule 1 avec a= 3 , b= 4 , R= H, soit le 2-
- 30 [3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, chlorhydrate et le composé de formule 1 et a= 4 , b= 3 , R= H soit le 2-[4-(3-

5 **aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, sous forme de chlorhydrate à partir de 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine et de spermidine aux fonctions amine non protégées**

10 Le schéma de cette synthèse est le suivant :



Dans les mêmes conditions que pour le dérivé de l'exemple 1, mais en remplaçant la spermine par la spermidine de formule **9**, on obtient les composés de formule **1** (produit A : a = 3, b = 4, R = H ; et produit B : a = 4, b = 3, R = H). De façon identique à l'exemple 1, on isole ces 2 produits en proportions équivalentes, avec un rendement global de 40% .

Ces produits sont en tous points identiques aux composés obtenus respectivement dans les exemples 31 et 32 de la demande de brevet WO 2005/100363.

20

Ces exemples 1 et 2 sont transposables à la synthèse de tous les composés de la formule **1** en utilisant au lieu de la spermine ou de la spermidine , le réactif aminé primaire non protégé de formule **6** correspondant.

25

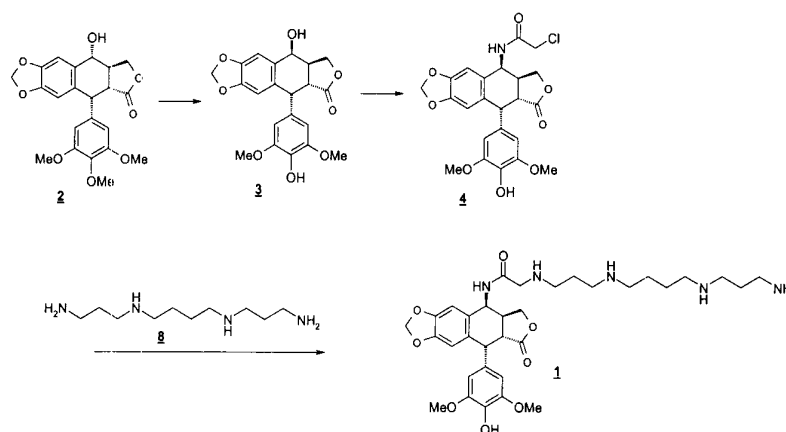
Exemple 3 :

Synthèse du composé de formule **1** avec a = 3, b = 4, c = 3 soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-

5 **d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, sous forme de chlorhydrate à partir de la podophyllotoxine en 3 étapes**

1^{er} stade

Le schéma de synthèse est le suivant :



10

10 g (24 nmol) de podophyllotoxine sont dissous dans 60 ml d'acide trifluoroacétique. On ajoute successivement 5,4 ml (72 mmol) d'acide méthane sulfonique. L'agitation est maintenue pendant 9h, 5,4 ml (72 mmol) de diméthylsulfure sont à nouveau ajoutés et l'agitation est maintenue pendant 9h. Le milieu est jeté sur de la glace (600ml) et extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 300ml). Les phases organiques sont lavées à l'eau puis avec une solution de NaHCO₃ jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation, on obtient 6,3 g de 4'-déméthylépipo-podophyllotoxine, engagés directement au stade suivant.

20 2^{ème} stade

On additionne 30 g de 4'-déméthylépipo-podophyllotoxine à 47,4 ml de chloroacétonitrile, puis sous agitation, on ajoute 3 gouttes d'acide sulfurique concentré. L'agitation est maintenue 3h à température ambiante. On ajoute alors 300 ml d'isopropanol sous agitation. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec 200 ml d'isopropanol. On rince le précipité avec de l'eau jusqu'à pH neutre, puis à l'éther éthylique. On obtient après séchage sous vide 34,2 g (rendement 96%) d'un solide blanc (PF = 240° C) correspondant à la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipo-podophyllotoxine.

25

- 13 -

5 3^{ème} stade

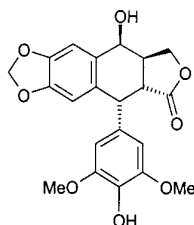
A partir de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipo-dophyllotoxine obtenue à l'étape précédente, la synthèse est poursuivie selon la méthode décrite à l'exemple 1 pour obtenir le produit de formule 1 (a = 3, b = 4, c = 3) .

- 10 Cet exemple est transposable à tous les composés de formule 1 en utilisant les réactifs aminés primaires non protégés de formule 6 correspondants.

- 15 -

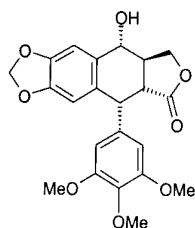
- 5 3. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'étape de condensation se fait de manière directe sans étape de protection des fonctions amine du réactif aminé primaire.
- 10 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'étape de condensation entre la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine et le réactif aminé primaire de formule 6 se fait dans un solvant polaire aprotique préférentiellement choisi parmi le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde.
- 15 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la réaction de condensation entre la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine et le réactif aminé primaire de formule 6 se fait dans une gamme de température comprise entre -20°C et +30°C, préférentiellement à 0°C.
- 20 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que la réaction de condensation entre la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine et le réactif aminé primaire de formule 6 est suivie d'une étape de récupération du produit de formule générale 1.
- 25 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que la récupération du composé de formule 1 se fait par précipitation dans un solvant alcoolique, suivi d'une chromatographie en phase inverse en milieu acide.
- 30 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le réactif aminé primaire de formule générale 6 utilisé lors de l'étape de condensation avec la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine est la spermine ou la spermidine.
- 35 9. Procédé de préparation du composé de formule 1 dans lequel a = 3, b = 4 et c = 3 soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-

- 5 diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine avec la spermine.
- 10 10. Procédé de préparation du composé de formule **1** pour lequel a = 3, b = 4, R = H soit le
 le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **4** avec la spermidine .
- 15
11. Procédé de préparation du composé de formule **1** pour lequel a = 4, b = 3, R = H soit le
 le 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **4** avec la spermidine.
- 20
12. Procédé de préparation des composés de formule **1** selon les revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- 25 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule **3** à partir de la podophyllotoxine de formule **2**



Formule 3

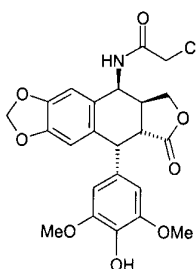
- 17 -



5

Formule 2

- b) Transformation de la 4'-déméthylpiperodophyllotoxine de formule 3 obtenue à l'étape a) en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylpiperodophyllotoxine de formule 4



10

Formule 4

- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylpiperodophyllotoxine obtenue à l'étape b) avec un réactif aminé primaire de formule 6.

15

13. Procédé de préparation du composé de formule 1 dans lequel a = 3, b = 4 et c = 3 soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon la revendication 12 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

20

- a) Préparation de la 4'-déméthylpiperodophyllotoxine à partir de la piperodophyllotoxine
- b) Transformation de la 4'-déméthylpiperodophyllotoxine obtenue à l'étape a) en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylpiperodophyllotoxine
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylpiperodophyllotoxine obtenue à l'étape b) avec la spermine.

25

- 5 14. Procédé de préparation du composé de formule **1** dans lequel $a = 3$, $b = 4$ et $R = H$
soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-
diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-
d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon la revendication 12 caractérisé en ce qu'il
comprend les étapes suivantes :
- 10 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine à partir de la
podophyllotoxine
b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape a)
en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
15 obtenue à l'étape b) avec la spermidine.
15. Procédé de préparation du composé de formule **1** dans lequel $a = 4$, $b = 3$ et $R = H$
soit le 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-
20 diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-
d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon la revendication 12 caractérisé en ce qu'il
comprend les étapes suivantes :
- 25 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine à partir de la
podophyllotoxine
b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape a)
en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
obtenue à l'étape b) avec la spermidine .
- 30 16. Utilisation des composés de formule générale **6** pour la préparation des composés de
formule générale **1** selon les revendications 1 à 8.
17. Utilisation des composés de formule générale **6** pour la préparation des composés de
formule générale **1** selon les revendications 12 à 15.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 698415
FR 0706692

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 2005/100363 A (PF MEDICAMENT [FR]; IMBERT THIERRY [FR]; GUMINSKI YVES [FR]; BARRET JE) 27 octobre 2005 (2005-10-27) * exemples 27,31-36 *	1,16,17	C07D493/04 C07D307/88 C07D317/60 DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
A,D	----- WO 97/21713 A (PF MEDICAMENT [FR]; IMBERT THIERRY [FR]; GUMINSKI YVES [FR]) 19 juin 1997 (1997-06-19) * abrégé *	1-17	
A	----- WO 2007/010007 A (PF MEDICAMENT [FR]; GUMINSKI YVES [FR]; GROUSSEAUD MARTIAL [FR]; IMBER) 25 janvier 2007 (2007-01-25) * revendications *	1-17	
A	----- WO 2004/073375 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; INDIAN INST OF CHEMICAL TECHNO [IN]; KAMAL AHMED) 2 septembre 2004 (2004-09-02) * schemas I-III *	1-17	
		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		16 juillet 2008	Frelon, Didier
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0706692 FA 698415**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 16-07-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005100363 A	27-10-2005	AR 048607 A1	10-05-2006
		AU 2005233382 A1	27-10-2005
		BR PI0509912 A	18-09-2007
		CA 2562617 A1	27-10-2005
		CN 1946727 A	11-04-2007
		EP 1742952 A1	17-01-2007
		FR 2869035 A1	21-10-2005
		JP 2007532628 T	15-11-2007

WO 9721713 A	19-06-1997	AT 221072 T	15-08-2002
		AU 1179497 A	03-07-1997
		DE 69622589 D1	29-08-2002
		EP 0876374 A1	11-11-1998
		ES 2179959 T3	01-02-2003
		FR 2742439 A1	20-06-1997
		JP 2000501726 T	15-02-2000
		PT 876374 T	31-12-2002
		US 6008382 A	28-12-1999

WO 2007010007 A	25-01-2007	AU 2006271645 A1	25-01-2007
		CA 2616064 A1	25-01-2007
		EP 1907396 A1	09-04-2008
		FR 2888849 A1	26-01-2007
		KR 20080036058 A	24-04-2008

WO 2004073375 A	02-09-2004	EP 1599485 A2	30-11-2005
		US 2007066837 A1	22-03-2007
