

(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
22 août 2013 (22.08.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/121385 A1

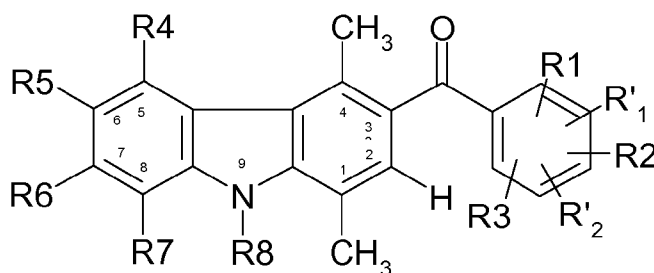
- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/88 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
C07D 209/86 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2013/051233
- (22) Date de dépôt international :
15 février 2013 (15.02.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1251491 17 février 2012 (17.02.2012) FR
- (71) Déposants : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). UNIVERSITE DE CAEN BASSE-NORMANDIE [FR/FR]; Esplanade de la Paix, F-14000 Caen (FR).
- (72) Inventeurs : RAULT, Sylvain; 5, rue Pierre Cingal, F-14370 Moulton (FR). LANCELOT, Jean-Charles; RN 13, F-14400 Tour en Bessin (FR). CARUSO, Anna; Via Roma 10, 87041 Acri (Cosenza) (IT). LESNARD, Aurélien; 8, rue du Civisme, F-14840 Demouville (FR). CRESTEIL, Nicolas; 20, bis Rue Henri Marrou, F-92290 Chateaufort-Malabry (FR). AUBERT, Geneviève; 3, allée Mendès France, F-94240 L'Hay les Roses (FR).
- (74) Mandataire : LE COUPANEC, Pascale; Nony, 3 rue de Penthievre, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : USE OF CARBAZOLE-PHENONE DERIVATIVES FOR TREATING CANCER

(54) Titre : UTILISATION DE DÉRIVÉS DE CARBAZOLOPHÉNONE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER



(I)

(57) Abstract : The present invention relates to the carbazole-phenone derivatives of formula (I), and to the use thereof as drugs, in particular for preventing and/or treating cancer.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de carbazolophénone de formule (I) : (I) et leur mise en oeuvre comme médicaments, et notamment pour prévenir et/ou traiter le cancer.

WO 2013/121385 A1

UTILISATION DE DÉRIVÉS DE CARBAZOLOPHÉNONE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER

La présente invention concerne des nouveaux dérivés de 1,4-diméthyl-3-carbazolophénone (ou 1,4-diméthyl-3-benzoylcarbazole), ainsi que leur utilisation comme médicament, et plus particulièrement en tant qu'anticancéreux.

Le cancer demeure une des causes de mortalité les plus importantes en France et dans l'ensemble des pays développés et ceci en dépit des progrès réalisés dans les domaines de la prévention et des traitements, par exemple, radiothérapeutiques, chimiothérapeutiques ou immunothérapeutiques.

La plupart des traitements chimiothérapeutiques utilisent des combinaisons de substances dont les mécanismes d'action sont bien définis. C'est le cas des agents alkylants de l'ADN, des poisons du fuseau, des intercalants de l'ADN, des inhibiteurs de topoisomérases, des inhibiteurs de kinases, des antimétabolites, etc... Ces substances visent généralement une seule cible ce qui peut imposer l'emploi de doses élevées.

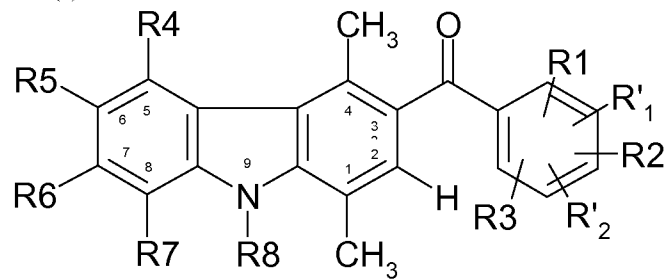
Cependant, outre leurs propriétés cytotoxiques ou cytostatiques, ces substances présentent souvent des effets secondaires indésirables, assez souvent redoutables, qui peuvent par conséquent imposer la mise en œuvre de ces substances dans des faibles teneurs et ainsi limiter l'efficacité des traitements.

Pour des raisons évidentes, le développement de nouveaux produits visant plusieurs cibles, afin d'améliorer l'efficacité des traitements, et présentant des effets secondaires indésirables moindres, demeure un objectif constant.

De manière surprenante, il a été découvert que des composés de formule (I) tels que définis ci-après répondent à un tel objectif en ce qu'il présente un caractère dual, se traduisant par des propriétés cytotoxiques à l'égard des cellules cancéreuses particulièrement satisfaisantes et une toxicité acceptable sur le plan physiologique.

A la connaissance des inventeurs, les composés de formule (I) décrits ci-après n'ont à ce jour jamais été décrits.

Ainsi, selon un premier de ses aspects, la présente invention concerne un composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- 10 R1, R'1, R2, R'2 et R3 représentent, indépendamment les uns des autres,
 un atome d'hydrogène,
 un atome d'halogène,
 un groupe (C₁-C₆)alkyle, linéaire ou ramifié,
 un groupe hydroxy,
 15 un groupe (C₁-C₆)alcoxy, linéaire ou ramifié,
 un groupe carboxy,
 un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle, linéaire ou ramifié, ou
 un groupe (C₁-C₆)alkylcarbonyle, linéaire ou ramifié,
 R4, R5, R6 et R7 représentent, indépendamment les uns des autres,
 20 un atome d'hydrogène,
 un atome d'halogène,
 un groupe nitro,
 un groupe amino,
 un groupe cyano,
 25 un groupe (C₁-C₆)alkyle, linéaire ou ramifié,
 un groupe hydroxy,
 un groupe (C₁-C₆)alcoxy, linéaire ou ramifié,
 un groupe carboxy,
 un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle, linéaire ou ramifié, ou
 30 un groupe (C₁-C₆)alkylcarbonyle, linéaire ou ramifié,
 R8 représente,
 un atome d'hydrogène,

un groupe (C₁-C₆)alkyle, linéaire ou ramifié,
un groupe (C₁-C₆)alkyloxy-carbonyl, linéaire ou ramifié,
un groupe (C₁-C₆)alkyloxy-carbonylméthyle,
un groupe carboxy, ou

5 un groupe carboxyméthyle,

avec au moins deux groupes choisis parmi R₁, R₂, R'₁, R'₂ et R₃ pouvant former entre eux un pont (C₁-C₄)alkylidène, oxy(C₁-C₄)alkylène, ou oxy(C₁-C₄)alkyloxy,

R₄ et R₅, R₅ et R₆, et/ou R₆ et R₇ pouvant former entre eux un pont (C₁-C₄)alkylidène, (C₁-C₄)oxyalkylène, ou oxy(C₁-C₄)alkyloxy, et

10 R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ne pouvant représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ainsi que les énantiomères, diastéréoisomères et les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

15 Comme il ressort des exemples ci-après, des composés de formule (I) selon l'invention présentent des propriétés particulièrement intéressantes à l'égard des cellules cancéreuses.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un composé de formule (I) tel que décrit précédemment, pour son utilisation comme médicament.

20 Plus particulièrement, la présente invention concerne un composé de formule (I) tel que décrit précédemment, pour son utilisation pour prévenir et/ou traiter le cancer.

Autrement dit, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que décrit précédemment, pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou un médicament, notamment destiné(e) à prévenir et/ou traiter le cancer.

25 Par "cancer", au sens de la présente invention, on entend désigner une croissance cellulaire incontrôlée et anormale et toutes les maladies connues causées par une telle croissance cellulaire incontrôlée et anormale.

A titre d'exemples non limitatifs des cancers connus, peut notamment être cité le cancer de la vessie, le cancer du sein, le cancer des ovaires, le cancer gastrique, le cancer du col utérin, le cancer du côlon, le cancer de l'endomètre, le cancer de la tête et du cou, le cancer des poumons, le mélanome, le myélome multiple, la leucémie (par exemple myéloïde, lymphocytaire, myélocitique et lymphoblastique), le lymphome non-hodgkinien,

30

le cancer de la prostate, le cancer rectal, le mélanome malin, et en particulier les leucémies et le cancer du colon.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- 5 - le terme groupe alkyle désigne les radicaux, linéaires et le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle et isohexyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés. Les groupes alkyles renferment notamment de 1 à 6 atomes de carbone et plus particulièrement les groupes alkyle renfermant de
- 10 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;
- le terme groupe alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
- 15 de la liste ci-dessus ;
- le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor,
- le terme groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle désigne un groupe -(CO)Oalkyle, le radical alkyle étant tel que défini ci-dessus et comportant 1 à 6 atomes de
- 20 carbone,
- le terme groupe (C₁-C₆)alkylcarbonyle désigne un groupe -(CO)alkyle, le radical alkyle étant tel que défini ci-dessus et comportant 1 à 6 atomes de
- carbone,
- le terme groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonylméthyle désigne un groupe
- 25 -CH₂-(CO)-O-alkyle, le radical alkyle étant tel que défini ci-dessus et comportant 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme pont (C₁-C₄)alkylidène désigne un groupe divalent -(CH₂)_m-, m étant compris entre 1 et 4,
- le terme pont (C₁-C₄)oxyalkylène désigne un groupe divalent -(CH₂)_mO-, m
- 30 étant compris entre 1 et 4, et
- le terme pont oxy(C₁-C₄)alkyloxy, désigne un groupe divalent -O(CH₂)_mO-, m étant compris entre 1 et 4.

Le ou les radicaux carboxy (-COOH) des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes asymétriques, de carbone par exemple. Ils peuvent par conséquent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les énantiomères et diastéréoisomères peuvent être préparés par adaptation ou application des méthodes de purification et/ou de synthèse bien décrites dans la littérature.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état d'acides et être salifiés par des bases, notamment pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des bases pharmaceutiquement acceptables (P. Stahl, C. Wermuth ; Handbook of Pharmaceutical Salts ; Wiley Ed.), mais

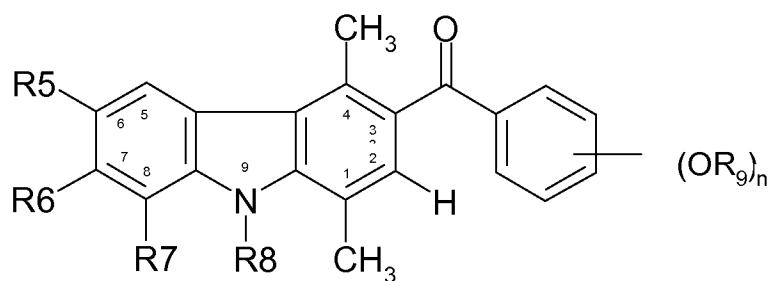
les sels d'autres bases utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

Les composés de formule (I) peuvent également exister à l'état d'hydrate ou de solvate. De tels hydrates ou solvates font partie de l'invention.

Tous les intermédiaires de synthèse non-décrits dans la littérature menant à l'obtention des composés à la formule (I) selon l'invention font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I) préférés selon la présente invention, on peut citer le composé de formule (I), défini par la formule (II) :



(II)

dans laquelle :

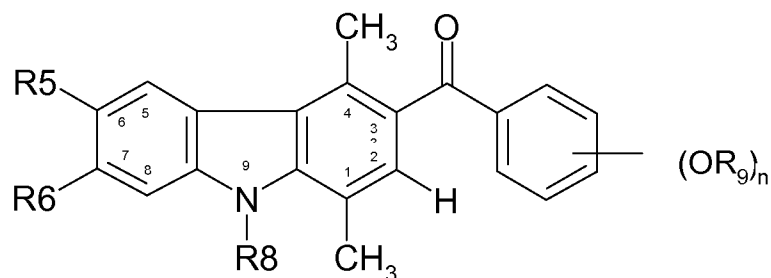
R5, R6, R7 et R8 sont tels que définis précédemment,

R9 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire, de préférence un groupe méthyle, et

n représente un nombre entier compris entre 0 et 3, de préférence différent de 0, et plus particulièrement est égal à 3.

Une variante préférée d'un composé selon la présente invention peut être représentée par un composé de formule (I) ou (II), dans laquelle R7 représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore.

Parmi les composés de formule (I) préférés selon la présente invention, on peut également citer le composé de formule (I), défini par la formule (III) :



(III)

5 dans laquelle :

R5, R6, et R8 sont tels que définis précédemment,

R9 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire, de préférence un groupe méthyle, et

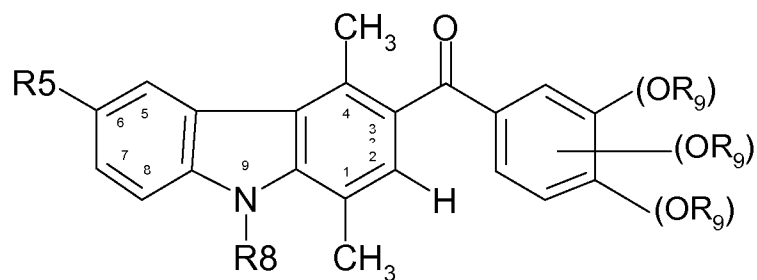
n représente un nombre entier compris entre 0 et 3, de préférence différent de 0, et plus particulièrement est égal à 3.

10 Une variante préférée d'un composé selon la présente invention peut également être représentée par un composé de formule (I), (II) ou (III), dans laquelle R6 est un atome d'hydrogène.

Une autre variante préférée d'un composé selon la présente invention peut être représentée par un composé de formule (I), (II) ou (III), dans laquelle R6 représente un

15 atome d'halogène, de préférence un atome de chlore.

Parmi les composés de formule (I) préférés selon la présente invention, on peut également citer le composé de formule (I), défini par la formule (IV) :



(IV)

20 dans laquelle :

R5 et R8 sont tels que définis précédemment, et

R9 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire,

Une autre variante préférée d'un composé selon la présente invention peut également être représentée par un composé de formule (I), (II), (III) ou (IV), dans laquelle R5 représente :

- un atome d'hydrogène,
- 5 un atome d'halogène,
- un groupe nitro,
- un groupe cyano,
- un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire,
- un groupe hydroxy,
- 10 un groupe (C₁-C₆)alcoxylinéaire, ou
- un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle linéaire.

Une autre variante préférée d'un composé selon la présente invention peut encore être représentée par un composé de formule (I), (II), (III) ou (IV), dans laquelle R5 est différent d'un atome d'hydrogène.

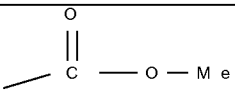
- 15 Une variante préférée d'un composé selon la présente invention peut également être représentée par un composé de formule (I), (II), (III) ou (IV), dans laquelle R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire, un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle, un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonylméthyle ou un groupe carboxy.

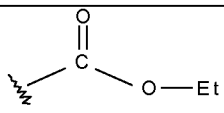
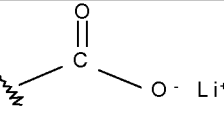
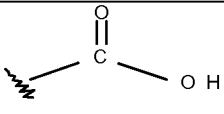
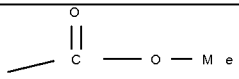
- 20 Une autre variante préférée d'un composé selon la présente invention peut également être représentée par un composé de formule (I), (II), (III) ou (IV), dans laquelle R8 est différent d'un atome d'hydrogène.

- 25 Une autre variante préférée d'un composé selon la présente invention peut encore être représentée par un composé de formule (I), (II), (III) ou (IV), dans laquelle R8 représente un atome d'hydrogène.

A titre représentatif et non limitatif des composés conformes à l'invention, peuvent notamment être cités les composés de formule générale (I) dont les substituants R1, R'1, R2, R'2, R4, R5, R6, R7 et R8 sont définis dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1

Composé No.	R1, R'1, R2, R'2 et/ou R3 (position sur le phényle)	R4	R5	R6	R7	R8
1	H	H	Br	H	H	H
2	OCH ₃ (4)	H	Br	H	H	H
3	OCH ₃ (3,4)	H	Br	H	H	H
4	OCH ₃ (2,3,4)	H	Br	H	H	H
5	OCH ₃ (2,4,5)	H	Br	H	H	H
6	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	H
7	H	H	Cl	H	H	H
8	OCH ₃ (3,4,5)	H	Cl	H	H	H
9	OCH ₃ (4)	H	H	Cl	H	H
10	OCH ₃ (2,6)	H	H	Cl	H	H
11	OCH ₃ (3,4,5)	H	H	Cl	H	H
12	OCH ₃ (3,4,5)	H	H	H	Cl	H
13	OCH ₃ (3,4,5)	H	F	H	H	H
14	OCH ₃ (3,4,5)	H	I	H	H	H
15	OCH ₃ (3,4,5)	H	CN	H	H	H
16	OCH ₃ (3,4,5)	H	NO ₂	H	H	H
17	OCH ₃ (4)	H	OCH ₃	H	H	H
18	OCH ₃ (2,4,5)	H	OCH ₃	H	H	H
19	OCH ₃ (3,4,5)	H	OCH ₃	H	H	H
20	OCH ₃ (3,4,5)	H	CH ₃	H	H	H
21	OCH ₃ (3,4,5)	H		H	H	H
22	OCH ₃ (3,4,5)	H	OH	H	H	H
23	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	CH ₃
24	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	Ethyle

25	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	Propyle
26	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	
27	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	
28	OCH ₃ (3,4,5)	H	Br	H	H	
29	OCH ₃ (3,4,5)	H	Cl	H	H	CH ₃
30	OCH ₃ (3,4,5)	H	F	H	H	CH ₃
31	OCH ₃ (3,4,5)	H	I	H	H	CH ₃
32	OCH ₃ (3,4,5)	H	CN	H	H	CH ₃
33	OCH ₃ (3,4,5)	H	CH ₃	H	H	CH ₃
34	OCH ₃ (3,4,5)	H		H	H	CH ₃

Figure, ci-après, la liste des composés représentés dans le tableau 1 ci-dessus :

- 1- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone,
- 5 2- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(4'-méthoxyphényl)-méthanone,
- 3- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4'-diméthoxyphényl)-méthanone,
- 4- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',3',4'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 5- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 6- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 10 7- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone,
- 8- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 9- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(4-méthoxyphényl)-méthanone,
- 10- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',6'-diméthoxyphényl)-méthanone,
- 11- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 15 12- (8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 13- (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 14- (1,4-diméthyl-6-iodo-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,

- 15- (6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 16- (1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 17- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(4-méthoxyphényl)-méthanone,
- 18- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(2',4',5'-triméthoxyphényl)-
- 5 méthanone,
- 19- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 20- (1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 21- 6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5,8-diméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de
- 10 méthyle,
- 22- (1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl) méthanone,
- 23- 6-bromo-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 24- 6-bromo-1,4-diméthyl-9-éthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 25- 6-bromo-1,4-diméthyl-9-propyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 15 26- Ethyl{6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétate,
- 27- Lithium{6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acetate,
- 28- {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétique acide,
- 20 29- 6-chloro-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 30- 6-fluoro-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 31- 6-iodo-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 32- 6-cyano-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 25 33- 1,4,6,9-tétraméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 34- 6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5,8,9-triméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de
- méthyle.

Parmi ces composés, on citera tout particulièrement les composés suivants :

- 30 3- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4'-diméthoxyphényl)-méthanone,
- 4- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',3',4'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 6- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,

- 7- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone,
 8- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 11- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 12- (8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 5 13- (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 14- (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 15- (6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 16- (1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 19- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)-(2',4',5'-triméthoxyphényl)-
 10 méthanone,
 20- (1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 22- (1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone.

Parmi ceux-ci s'avèrent notamment tout particulièrement intéressants les
 15 composés suivants:

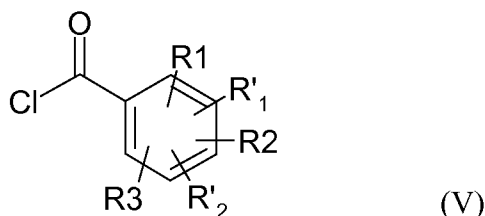
- 3- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4'-diméthoxyphényl)-méthanone,
 8- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 20- (1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 22- (1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone.

20

Les composés selon la présente invention peuvent être préparés par toute
 méthode conventionnelle de synthèse connue de l'homme de l'art. En particulier, les
 synthèses considérées mettent en œuvre les méthodes de purification par colonne et/ou la
 recristallisation, réalisée à pression atmosphérique.

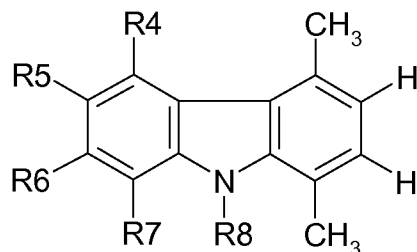
25 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé
 pour la préparation d'un composé selon l'invention, caractérisé en ce qu'il comprend au
 moins une étape consistant à condenser un composé de formule (V) :

30



dans laquelle R1, R'1, R2, R'2 et R3 sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule (VI) :

5



(VI)

dans laquelle R4, R5, R6, R7 et R8 sont tels que définis ci-dessus.

10

Les séquences de réactions générales indiquées ci-après représentent des méthodes générales utilisées pour la préparation de composés selon la présente invention et ne sont en aucune façon limitées à leur portée ou utilité.

15

Ainsi, les composés de formule (I) selon la présente invention dans laquelle R8 est un atome d'hydrogène peuvent être préparés via le procédé de synthèse défini selon la méthode ci-après.

On porte au reflux pendant 6 heures dans du chloroforme le dérivé de 1,4-diméthyl-9H-carbazole considéré en présence d'un halogénure d'alkyle, généralement un chlorure d'alkyle et de chlorure d'aluminium. Après refroidissement, la solution est soumise à une hydrolyse acide.

20

La phase organique est récupérée et soumise à une ou plusieurs extractions aqueuses, lavée, puis séchée. Après évaporation sous pression réduite, l'huile résiduelle formée par le composé attendu est alors récupérée. Elle peut être avantageusement cristallisée.

25

Les dérivés de 1,4-diméthyl-9H-carbazole diversement substitués en position 5-6-7-8 de départ ont été préparées au préalable par application ou adaptation des protocoles expérimentaux décrits dans les références ci-dessous :

Il s'agit des :

30

6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole (Réf 1,3)

6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole (Ref 1,3)

7-chloro-1,4-diméthyl-carbazole (Ref 1,3)

8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole (Ref 1,3)

Chloro-1,4-diméthyl-7-9H-carbazole (Réf 1,3)

- Chloro-1,4-diméthyl-8-9H-carbazole (Réf 1,3)
1,4-diméthyl-6-fluoro -9H-carbazole(Réf 1,3)
1,4-diméthyl-6-iodo -9H-carbazole (Réf 1,3)
6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazole (Réf 1,3)
5 1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazole (Réf 1,3,4)
1,4-diméthyl-6-méthyl-9H-carbazole (Réf 1,3,4)
1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazole (Réf 1,3,4)
5,8-diméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de méthyle (Réf 1,3,4)
5,8-diméthyl-3-éthoxycarbonyloxy-9H-carbazole (Réf 5)
10 6-bromo-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole (Réf 4,5,6,7)
6-bromo-1,4-diméthyl-9-éthyle-9H-carbazole (Réf 7)
6-bromo-1,4-diméthyl-9-propyle-9H-carbazole (Réf 7)
1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazole (Réf 1,3)
1,4,6-triméthyl-9H-carbazole (Réf 1,3)
15 3-carboxylate de méthyle-5,8-diméthyl-9H-carbazole (Réf 1,3)

Références

- 1) Cranwell P.A. et Saxton J.E. – J. Chem. Soc. (1962) 3482-3487.
2) Dalton L.K., Demerac S., Elmer B.C., Loder J.W. et Teitei T. Aust. J. Chem. (1967)
20 20, 2715.
3) Dalton L.K. et Teitei T – Aust. J. Chem. (1968) 21, 2053.
4) Caruso A., Voisin-Chiret A.S., Lancelot J.C., Sinicropi M.S., Garofalo A. et Rault S. –
Heterocycles (2007), 71(10) 2203.
5) Lancelot J.C., Letois B., Rault S. et Robba M., Heterocycles (1990), 31(2), 241.
25 6) Caruso A., Voisin-Chiret A.S., Lancelot J.C., Sinicropi M.S., Garofalo A. et Rault S.
Molecules (2008), 13, 1312-1320.
7) Cao R., Chen Q., Hou X., Chen H., Guan H., Ma Y., Peng W. et Xu A. Biorgan. Med.
Chem. (2004), 12, 4613.

- 30 Les composés conformes à l'invention dans lesquels R8 est différent d'un
atome d'hydrogène peuvent être obtenus par N-alkylation des dérivés de 1,4-diméthyl-9H-
carbazol-3-yl-phénylméthanone obtenus selon le protocole précédent.

Cette N-alkylation peut être réalisée comme suit:

On met en contact, à basse température, le dérivé de carbazolophénone considéré avec du NaOH à raison d'environ 3 équivalents, en présence de diméthyl formamide anhydre, puis on ajoute à cette température le dérivé halogéné retenu et on
5 laisse remonter à température ambiante 4 heures. Le précipité formé est hydrolysé avec de l'eau refroidie, essoré, lavé, séché et de préférence recristallisé.

Comme indiqué précédemment, la présente invention concerne également un composé de formule (I) selon l'invention, pour son utilisation comme médicament.

10 Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 1 à 20 mg par kilo de poids
15 corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 2 à 10 mg/kg.

Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 10 mg à 1000 mg par jour, notamment de 2 à 200 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage de 0,2 à 2 mg, de préférence de 0,2 à 1 mg de
20 principe actif, une à cinq fois par jour.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des
25 compositions pharmaceutiques contenant un excipient pharmaceutiquement acceptable et, à titre de principe actif, un composé de formule (I) ci-dessus.

La présente invention concerne encore tout médicament constitué d'un composé de formule (I) ci-dessus.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour
30 l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou transdermique, les composés de formule (I) ci-dessus, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange

avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration locale.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple sous forme de collyre.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylène glycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylène glycol ou le butylène glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies susmentionnées, qui consiste à administrer un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I), notamment les composés (I) marqués par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de composés selon la présente invention.

Les composés de départ et réactifs, à moins que cela ne soit précisé autrement, sont disponibles commercialement ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme de l'art.

FIGURES

Figure 1 : activité des caspases 3/7

Figure 2 : corrélation IC₅₀ prolifération/activation des caspases 3/7

EXEMPLES :

L'ensemble des composés décrit ci-après est obtenu par mise en œuvre du procédé de synthèse 1 décrit ci-après.

Procédé de synthèse 1

On porte au reflux pendant 6 heures dans 400 ml de chloroforme 2.5 grammes (0.0091 mole), un dérivé de 1,4-diméthyl-9H-carbazole, tel que défini ci-dessus, en présence de 2.5 grammes (0.0318 mole) d'un chlorure d'alkyle et de 3.03 grammes (0.0227 mole) de chlorure d'aluminium. Après refroidissement, la solution est agitée avec 150 ml d'eau froide et de 2 ml d'acide chlorhydrique. Après 30 minutes, la phase organique est décantée, lavée 2 fois avec 100 ml d'eau puis séchée sur sulfate de

magnésium et de chlorure de calcium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile résiduelle cristallise dans l'éther éthylique.

Exemple 1 : 6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phenyl)-méthanone

- 5 Le composé de l'exemple 1 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 2,5g (0,0091 mole)

Chlorure d'aluminium : 3,03g (0,0228 mole)

Chlorure de benzoyle : 1,78g (0,0127 mole)

- 10 Chloroforme : 400 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 38% et se présente sous la forme d'un solide beige.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 244°C (acétonitrile)

- 15 $C_{21}H_{16}NOBr$: 377,9

IR (KBr) cm^{-1} : 3291 (NH), 1631 (C=O)

RMN¹H (DMSO-_d6) ; 2,58, 2,68 (s, 6H, CH₃), 7,19 (s, 1H, H2), 7,50,7,56,7,63 (m, 5H, Ar), 7,72 (m, 2H, H7-H8), 8,27 (s, 1H, H5), 11,67 (s, 1H, NH).

- 20 Exemple 2 : (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(4'-méthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 2 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 2,5 g (0,0091)

- 25 Chlorure d'aluminium : 3,04 (0,0228)

4-méthoxybenzoyle chlorure : 2,17 g (0,0127 mole)

Chloroforme : 400 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 77 % et se présente sous la forme d'un solide blanc.

- 30 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF > 260°C (acétonitrile)

$C_{22}H_{18}NO_2Br$: 407,9

IR (KBr) cm^{-1} : 3325 (NH), 1638 (C=O)

RMN¹H (DMSO- d_6) ; 2,49, 2,60 (s, 6H, CH_3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 6,98,7,67 (d, 4H, Ar), 7,12 (s, 1H, H2), 7,51 (m, 2H, H7-H8), 8,22 (s, 1H, H5), 11,59 (s, 1H, NH).

5 Exemple 3 : (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4'-diméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 3 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 2,5 g (0,0091 mole)

10 Chlorure d'aluminium : 3,04 g (0,0228 mole)

3,4-diméthoxybenzoylchlorure : 2,55 g (0,0127 mole)

Chloroforme : 400 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 40% et se présente sous la forme d'un solide blanc.

15 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF > 160°C (ether éthylique)

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$: 437,9

IR (KBr) cm^{-1} : 3486 (NH), 1641 (C=O)

20 RMN¹H (DMSO- d_6) ; 2,45, 2,61 (s, 6H, CH_3), 3,76, 3,78 (s, 6H, OCH_3), 6,95 (d, 1H, HAr), 7,12 (m, 2H, HAr), 7,39 (s, 1H, H2), 7,51 (m, 2H, H7-H8), 8,22 (s, 1H, H5), 11,66 (s, 1H, NH).

Exemple 4 : (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',3',4'-triméthoxyphényl)-méthanone

25 Le composé de l'exemple 4 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 2,5g (0,0091 mole)

Chlorure d'aluminium : 3,04g (0,0228 mole)

2,3,4-triméthoxybenzoylchlorure : 2,93g (0,0127 mole)

30 Chloroforme : 400 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 45% et se présente sous la forme d'un solide blanc.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF > 265°C (acétonitrile)

C₂₄H₂₂NO₄Br: 467,9

IR (KBr) cm⁻¹ : 3292 (NH), 1631 (C=O)

- 5 RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,50, 2,82 (δ, 6H, CH₃), 3,48, 3,72, 3,84 (s, 9H, OCH₃), 6,89 (d, 1H, HAr), 7,13 (d, 1H, HAr), 7,17 (s, 1H, H₂), 7,55 (m, 2H, H7-H8), 8,31 (s, 1H, H5), 11,72 (s, 1H, NH).

- 10 Exemple 5 : (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 5 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 2,5 g (0,0091 mole)

Chlorure d'aluminium : 3,03 g (0,0228 mole)

- 15 2,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,93 g (0,0127 mole)

Chloroforme : 400 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 37 % et se présente sous la forme d'un solide blanc.

Il possède les caractéristiques suivantes :

- 20 PF : 266°C (acétonitrile)

C₂₄H₂₂NO₄Br : 467,9

IR (KBr) cm⁻¹ : 3353 (NH), 1631 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,55, 2,68 (s, 6H, CH₃), 3,32, 3,45, 3,87 (s, 9CH₃, OCH₃), 6,67, 6,69 (d, 2H, HAr), 7,24 (s, 1H, H₂), 7,55 (m, 2H, H7-H8), 8,27 (s, 1H, H5), 11,70 (s, 1H, NH).

25

- Exemple 6 : (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 6 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

- 30 6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 2,50 g (0,0091 mole)

Chlorure d'aluminium : 3,03 g (0,0228 mole)

3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,93 g (0,0127 mole)

Chloroforme : 400 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 70 % et se présente sous la forme d'un solide blanc.

Il possède les caractéristiques suivantes :

5 PF : 170°C (acétonitrile)

$C_{24}H_{22}NO_4Br$: 467,9

IR (KBr) cm^{-1} : 3340 (NH), 1638 (C=O)

RMN¹H (DMSO- d_6) ; 2,53, 2,69 (s, 6H, CH₃), 3,73 (s, 9H, OCH₃), 7,01 (s, 2H, HAr), 7,24 (s, 1H, H2), 7,55 (m, 2H, H7-H8), 8,28 (s, 1H, H5), 11,74 (s, 1H, NH).

10

Exemple 7 : (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 7 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 1,5 g (0,0065 mole)

15 Chlorure d'aluminium : 2,17 g (0,0162 mole)

Chlorure de benzoyle : 1,28 g (0,0091 mole)

Chloroforme : 250 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 58 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune.

20 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 268°C (acétonitrile)

$C_{21}H_{16}NOCl$: 333,5

IR (KBr) cm^{-1} : 3297 (NH), 1637(C=O)

RMN¹H (DMSO- d_6) ; 2,54, 2,65 (s, 6H, CH₃), 7,17 (s, 1H, H2), 7,42, 7,57 (m, 6H, H8, HAr), 7,63 (d, 1H, H7), 8,12 (d, 1H, J_{H5-H7} = 1,30 Hz, H5), 11,71 (s, 1H, NH).

25

Exemple 8 : (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 8 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

30

6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 1,5 g (0,0065 mole)

Chlorure d'aluminium : 2,17 g (0,0162 mole)

3,4,5-trimethoxybenzoylchlorure : 2,09 g (0,0091 mole)

Chloroforme : 250 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 45 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune.

5 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : sublime à 210°C (acétonitrile)

C₂₄H₂₂NO₄Cl : 423,5

IR (KBr) cm⁻¹ : 3330 (NH), 1635 (C=O)

10 RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,44, 2,65 (s, 6H, CH₃), 3,71 (s, 9H, OCH₃), 6,96 (s, 2H, HAr), 7,19 (s, 1H, H2), 7,42 (d, 1H, H8), 7,55 (d, 1H, H7), 8,10 (s, 1H, H5), 11,67 (s, 1H, NH).

Exemple 9: 7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(4-méthoxyphényl)-méthanone

15 Le composé de l'exemple 9 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 0,5 g (0,0022 mole)

Chlorure d'aluminium : 0,73 g (0,0054 mole)

4-methoxybenzoylchlorure : 0,525 g (0,0031 mole)

Chloroforme : 130 ml

20 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 23 % et se présente sous la forme d'une poudre rose.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 202°C (acétonitrile)

C₂₂H₁₈NO₂Cl : 363,5

25 IR (KBr) cm⁻¹ : 3279 (NH), 1634 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,45, 2,60 (s, 6H, CH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 6,99 (d, 2H, HAr), 7,12 (s, 1H, H2), 7,19 (d, 1H, J_{H6-H5} = 8,36 Hz, J_{H6-H8} = 1,30Hz, H6), 7,53(d, 1H, J_{H8-H6} : 1,30 Hz, H8), 7,67 (d, 2H, HAr), 8,12 (d, 1H, J_{NH5-H6} = 8,36 Hz, H5), 11,64 (s, 1H, NH).

Exemple 10 : (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(2',6'-diméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 10 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

5 7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 0,5 g (0,0022 mole)

Chlorure d'aluminium : 0,73 g (0,0054 mole)

2,6-diméthoxybenzoylchlorure : 0,61 g (0,0031 mole)

Chloroforme : 130 ml

10 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 17 % et se présente sous la forme d'une poudre beige.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : > 270°C (acétonitrile)

C₂₃H₂₀N₁O₃ : 393,5

IR (KBr) cm⁻¹ : 3287(NH), 1638 (C=O)

15 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,39, 3,03 (s, 6H, CH₃), 3,65 (s, 6H, OCH₃), 6,73 (d, 2H, HAr), 7,21 (s, 1H, H2), 7,26 (d, 1H, H6), 7,37 (q, 1H, HAr), 7,55 (s, 1H, H8), 8,25 (d, 1H, H5), 11,72 (s, 1H, NH).

20 Exemple 11 : (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 11 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 0,5 g (0,0022 mole)

Chlorure d'aluminium : 0,73 g (0,0054 mole)

25 3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 0,71 g (0,0031 mole)

Chloroforme : 130 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 31 % et se présente sous la forme d'une poudre grise.

Il possède les caractéristiques suivantes :

30 PF : 202°C (acétonitrile)

C₂₄H₂₂NO₄Cl : 423,5

IR (KBr) cm⁻¹ : 3349(NH), 1645 (C=O)

RMN¹H (CDCl₃) ; 2,45, 2,70 (s, 6H, CH₃), 3,75, 3,85 (s, 9H, OCH₃), 7,10 (s, 2H,HAr), 7,20 (m, 2H, H6, H2), 7,45 (s, 1H, H8), 8,10 (d, 1H, H5), 8,30 (s, 1H, NH).

5 Exemple 12 : (8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 12 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 0,5 g (0,0022 mole)

Chlorure d'aluminium : 0,73 g (0,0054 mole)

10 3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 0,70 g (0,0031 mole)

Chloroforme : 130 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 29 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

15 PF : 192°C (acétonitrile)

C₂₄H₂₂NO₄Cl : 423,5

IR (KBr) cm⁻¹ : 3414 (NH), 1644 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,62, 2,71 (s, 6H, CH₃), 3,74, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 7,02 (s, 2H,HAr), 7,24 (m, 2H, H6, H2), 7,53 (d, 1H, H7), 8,17 (d, 1H, H5), 11,41 (s, 1H, NH).

20

Exemple 13 : (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 13 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

25 1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazole : 1 g (0,0047 mole)

Chlorure d'aluminium : 1,56 g (0,0117 mole)

3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 1,51 g (0,0066 mole)

Chloroforme : 160 ml

30 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 51 % et se présente sous la forme d'une poudre beige.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 192°C (acétonitrile)

$C_{24}H_{22}N_1O_4F$: 407

IR (KBr) cm^{-1} : 3424 (NH), 1637 (C=O)

RMN¹H (DMSO- d_6) ; 2,49, 2,65 (s, 6H, CH₃), 3,72 (s, 9H, OCH₃), 6,97 (s, 2H, HAr),

7,23 (s, 1H, H₂), 7,26 (m, $J_{H7-H5} = 3$ Hz, $J_{H7-H8} = 8,80$ Hz, $J_{H7-Fluor} = 9,60$ Hz, H7), 7,53

5 (q, $J_{H8-H7} = 8, 80$ Hz, $J_{H8-Fluor} = 5,20$ Hz, H8), 7,90 (q, $J_{H5-H7} = 3$ Hz, $J_{H5-Fluor} = 9,60$ Hz, H5), 11,56 (s, 1H, NH).

Exemple 14 : (1,4-diméthyl-6-iodo-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

10 Le composé de l'exemple 14 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

1,4-diméthyl-6-iodo-9H-carbazole : 1 g (0,0031 mole)

Chlorure d'aluminium : 1,03 g (0,0078 mole)

3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 1 g (0,0043 mole)

15 Chloroforme : 160 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 30 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 218°C (acétonitrile)

20 $C_{24}H_{22}NO_4I$: 514,9

IR (KBr) cm^{-1} : 3435 (NH), 1622 (C=O)

RMN¹H (DMSO- d_6) ; 2,64, 3,31 (s, 6H, CH₃), 3,69, 3,76 (s, 9H, OCH₃), 6,97 (s, 2H, HAr),

7,18 (s, 1H, H₂), 7,40 (d, $J_{H8-H7} = 8,8$ Hz, 1H, H8), 7,64 (q, $J_{H7-H5} = 1, 99$ Hz, $J_{H7-H8} = 8,80$ Hz, 1H, H7), 8,40 (s, 1H, H5), 11,58 (s, 1H, NH).

25

Exemple 15 : (6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 15 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

30 6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazole : 1,5g (0,0068 mole)

Chlorure d'aluminium : 2,27 g (0,017 mole)

3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,19 g (0,0095 mole)

Chloroforme : 160 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 20 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

5 PF : 230°C (acétonitrile)

$C_{25}H_{22}N_2O_4$: 414

IR (KBr) cm^{-1} : 3326 (NH), 2216 (C=N), 1652 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,52, 2,70 (s, 6H, CH₃), 3,74, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 7,02 (s, 2H, HAr),
7,72 (d, J_{H8-H7} = 8 Hz, 1H, H8), 7,79 (q, J_{H7-H8} = 8Hz, J_{H7-H5} = 2Hz, 1H, H7), 8,60 (d, J_{H5-H7}
10 = 2 Hz, 1H, H5), 12,07 (s, 1H, NH).

Exemple 16 : (1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

15 Le composé de l'exemple 16 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazole : 1,5 g (0,00625 mole)

Chlorure d'aluminium : 2,08 g (0,0156 mole)

3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,01 g (0,00875 mole)

Chloroforme : 300 ml

20 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 35 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune claire.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 178°C (acétonitrile)

$C_{24}H_{22}N_2O_6$: 434

25 IR (KBr) cm^{-1} : 3312 (NH), 1687 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,54, 2,77 (s, 6H, CH₃), 3,72, 3,81 (s, 9H, OCH₃), 7,03 (s, 2H, HAr),
7,27 (s, 1H, H₂), 7,66 (d, 1H, H8), 8,30 (d, 1H, H7), 8,96 (s, 1H, H5), 12,21 (s, 1H, NH).

Exemple 17 : (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(4-méthoxyphényl)-
30 méthanone

Le composé de l'exemple 17 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazole : 1,5 g (0,0167 mole).

Chlorure d'aluminium : 2,22 g (0,0167 mole)

4-méthoxybenzoylchlorure : 1,57 g (0,0092 mole)

Chloroforme : 160 ml

- 5 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 80% et se présente sous la forme d'une poudre beige.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 200°C (acétonitrile)

C₂₃H₂₁N₁O₃ : 359

- 10 IR (KBr) cm⁻¹ : 3233 (NH), 1620 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,47, 2,67 (s, 6H, CH₃), 3,79 (s, 6H, OCH₃), 7,03 (d, 2H, HAr), 7,09 (m, 2H, H2, H7), 7,49 (d, 1H, H8), 7,63 (s, 1H, H5), 7,70 (d, 2H, HAr), 11,30 (s, 1H, NH).

- 15 Exemple 18 : (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(2',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 18 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazole : 1,5 g (0,0067 mole)

- 20 Chlorure d'aluminium : 2,22 g (0,0117 mole)

2,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,15 g (0,0093 mole)

Chloroforme : 160 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 58 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune.

25

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 176°C (acétonitrile)

C₂₅H₂₅N₁O₅ : 419

IR (KBr) cm⁻¹ : 3355 (NH), 1624 (C=O)

- 30 RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,44, 2,67 (s, 6H, CH₃), 3,32, 3,42, 3,82 (s, 12H, OCH₃), 6,63 (s, 2H, HAr), 6,69 (s, 1H, HAr), 7,07 (q, J_{H7-H5} = 2,91 Hz, J_{H7-H8} = 8,79 Hz, 1H, H7), 7,13 (s, 1H, H2), 7,46 (d, 1H, H8), 7,61 (s, 1H, H5), 11,30 (s, 1H, NH).

Exemple 19 : (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

Le composé de l'exemple 19 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

5 1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazole : 1,5 g (0,0067 mole)

Chlorure d'aluminium : 2,22 g (0,0117 mole)

2,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,15 g (0,0093 mole)

Chloroforme : 160 ml

10 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 30 % et se présente sous la forme d'une poudre beige.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 179°C (acétonitrile)

C₂₅H₂₅N₁O₅ : 419

IR (KBr) cm⁻¹ : 3345 (NH), 1638 (C=O)

15 RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,50, 2,73 (s, 6H, CH₃), 3,75 (s, 9H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,11 (d, 1H, H7), 7,17 (d, 1H, H2), 7,50(d, 1H, H8), 7,66 (s, 1H, H5), 11,34 (s, 1H, NH).

Exemple 20 : (1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-
20 méthanone

Le composé de l'exemple 20 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

1,4,6-triméthyl-9H-carbazole : 1,5 g (0,0072 mole)

Chlorure d'aluminium : 2,39 g (0,018 mole)

25 3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 2,32 g (0,010 mole)

Chloroforme : 160 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 50 % et se présente sous la forme d'une poudre grise.

Il possède les caractéristiques suivantes :

30 PF : 222°C (acétonitrile)

C₂₅H₂₅N₁O₄ : 387

IR (KBr) cm⁻¹ : 3355 (NH), 1624 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,49, 2,53, 2,73 (s, 9H, CH₃), 3,75, 3,78 (s, 9H, OCH₃), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,14 (s, 1H, H₂), 7,27 (d, 1H, H7), 7,48 (d, 1H, H8), 7,99 (s, 1H, H5), 11,28 (s, 1H, NH).

5 Exemple 21 : 6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5,8-diméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de méthyle

Le composé de l'exemple 21 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

3-carboxylate de méthyle-5,8-diméthyl-9H-carbazole : 1,5 g (0,0059 mole)

10 Chlorure d'aluminium : 1,97 g (0,0148 mole)

2,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 1,90 g (0,00826 mole)

Chloroforme : 160 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 60% et se présente sous la forme d'une poudre grise.

15 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 240°C (acétonitrile)

C₂₆H₂₅N₁O₆ : 447

IR (KBr) cm⁻¹ : 3342 (NH), 1693 (C=O)

20 RMN¹H (DMSO-d₆) ; 2,44, 2,65 (s, 6H, CH₃), 3,65, 3,66, 3,80 (s, 12H, OCH₃ et CO₂CH₃), 6,96 (s, 2H, HAr), 7,18 (s, 1H, H₂), 7,58 (d, 1H, H7), 7,98 (d, 1H, H8), 8,72 (s, 1H, H5), 11,83 (s, 1H, NH).

Exemple 22 : (1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone

25 Le composé de l'exemple 22 est préparé selon le procédé de synthèse 1 décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

5,8-diméthyl-3-éthoxycarbonyloxy-9H-carbazole : 1,5 g (0,0053 mole)

Chlorure d'aluminium : 1,76 g (0,013 mole)

3,4,5-triméthoxybenzoylchlorure : 1,71 g (0,0074 mole)

30 Chloroforme : 160 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 20 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune.

Il possède les caractéristiques suivantes :

Sortie chromatographie sur colonne (silicagel 0,060-0,200 mm 60A, éluant éther éthylique-cyclohexane (7,3)

PF : 185°C

5 $C_{24}H_{23}N_1O_5$: 405

IR (KBr) cm^{-1} : 3340 (NH), 3380 (OH), 1636 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,46, 2,70 (s, 6H, CH₃), 3,71, 3,74 (s, 9H, OCH₃), 6,99 (s, 2H, HAr), 7,08 (d, $J_{H7-H5} = 1,95$ Hz, $J_{H7-H8} = 8,79$ Hz, 1H, H7), 7,14 (s, 1H, H2), 7,47 (d, $J_{H8-H7} = 8,79$ Hz, 1H, H8), 8,02 (s, 1H, OH), 11,25 (s, 1H, NH).

10

Exemple 23 : 6-bromo-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole

Le composé de l'exemple 23 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

15 (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 6) : 0,6 g (0,00128 mole)

Hydruure de sodium : 0,146 g (0,061 mole)

Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

20 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 78 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 202°C (acétonitrile)

25 $C_{25}H_{24}NO_4Br$: 481,9

IR (KBr) cm^{-1} : 1646 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,65, 2,81 (s, 6H, CH₃), 3,73 (s, 9H, OCH₃), 4,14 (s, 3H, N-CH₃), 7,00 (s, 2H, HAr), 7,20 (s, 1H, H2), 7,64 (m, 2H, H7,H8), 8,27 (s, 1H, H5).

Exemple 24 : 6-bromo-1,4-diméthyl-9-éthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole

Le composé de l'exemple 24 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

5 (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 6) : 0,6 g (0,00128 mole)

Hydrure de sodium : 0,146 g (0,061 mole)

Iodoéthane : 0,30 g soit 0,153 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

10 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 65 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 204°C (acétonitrile)

C₂₆H₂₆NO₄Br : 495,9

15 IR (KBr) cm⁻¹ : 1656 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) : 1,34 (t, 3H, CH₂CH₃), 2,68, 2,79 (s, 6H, CH₃), 3,74 (s, 9H, OCH₃), 4,67 (q, 2H, CH₂CH₃), 7,02 (s, 2H, HAr), 7,24 (m, 1H, H2), 7,69 (m, 2H, H7, H8), 8,30 (s, 1H, H5).

20 Exemple 25 : 6-bromo-1,4-diméthyl-9-propyle-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole

Le composé de l'exemple 25 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

25 (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 6) : 0,6 g (0,00128 mole)

Hydrure de sodium : 0,146 g (0,061 mole)

Iodopropane : 0,33g soit 0,19 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

30 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 69 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 196 C (acétonitrile)

$C_{27}H_{28}NO_4Br$: 509,9

IR (KBr) cm^{-1} : 1645 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) : 0,93 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,77 (q, 2H, CH₂), 2,68, 2,77 (s, 6H, CH₃), 3,74, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 4,56 (q, 2H, CH₂CH₃), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,23 (s, 1H, H2), 7,63(m, 2H, H7, H8), 8,29 (s, 1H, H5).

Exemple 26 : Ethyl {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phényl carbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétate

Le composé de l'exemple 26 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

(6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 6) : 0,6 g (0,00128 mole)

Hydruure de sodium : 0,146 g (0,0061 mole)

Bromoacétate d'éthyle : 0,320 g soit 0,21 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 75 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 190°C (acétonitrile)

$C_{28}H_{28}NO_6Br$: 553,9

IR (KBr) cm^{-1} : 1739 (C=O), 1648 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) : 1,20 (t, 3H, CH₂CH₃), 2,66, 2,69 (s, 6H, CH₃), 3,75, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 4,17 (q, 2H, CH₂CH₃), 5,53 (s, 2H, CH₂), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,22 (m, 1H, H2), 7,68 (m, 2H, H7, H8), 8,31 (s, 1H, H5).

Exemple 27: Lithium {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phenyl carbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétate

On agite à 100°C pendant 5 heures un mélange de 30 ml d'eau-tétrahydrofurane (v/v) en présence de 0,4 g (0,00072 mole) d'éthyl {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acetate (exemple 26) et de 0,043 g (0,00180 mole) d'hydroxyde de lithium. Après refroidissement le précipité est essoré, lavé avec 30 ml de

tétrahydrofurane, puis avec 30 ml d'acétonitrile chaud et séché. Le résidu est séché à l'air pendant 1 nuit.

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 84 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune.

5 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 270°C

C₂₆H₂₃NO₆BrLi : 531,8

IR (KBr) cm⁻¹ : 1651 (C=O), 1618 (C=O)

10 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,69, 2,72 (s, 6H, CH₃), 3,75, 3,79 (s, 9H, OCH₃), 4,82 (s, 2H, CH₂), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,15 (s, 1H, H₂), 7,45, 7,54 (m, 2H, H₇, H₈), 8,26 (s, 1, H₅).

Exemple 28 : {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétique acide

15 On agite à température ambiante 10 minutes dans 35 ml d'eau 0,3 g (0,00056 mole) de dérivé lithié décrit dans l'exemple 27 puis on acidifie à pH1 en refroidissant à 5°C par de l'acide chlorhydrique concentré, le précipité blanc formé est essoré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile.

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 70 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

20 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : >270°C

C₂₆H₂₄NO₆Br : 525,9

IR (KBr) cm⁻¹ : 1732 (C=O), 1622 (C=O)

25 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,69 (s, 6H, CH₃), 3,75, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 5,42 (s, 2H, CH₂), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,22 (s, 1H, H₂), 7,63, 7,67 (m, 2H, H₇, H₈), 8,30 (s, 1, H₅).

Exemple 29 : 6-chloro-1,4,9-triméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole)

30 Le composé de l'exemple 29 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

(6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 6) : 0,54 g (0,00128 mole)

Hydruure de sodium : 0,146g (0,0061 mole)

Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 69% et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 263°C (acétonitrile)

C₂₅H₂₄N₁O₄Cl : 437,5

IR (KBr) cm⁻¹ : 1645 (C=O)

10 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,68, 2,83 (s, 6H, CH₃), 3,74, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 4,15 (s, 3H, N-CH₃), 7,02 (s, 2H, HAr), 7,21 (s, 1H, H₂), 7,53 (d, 1H, H₇), 7,71 (d, 1H, H₈), 8,15 (s, 1, H₅).

15 Exemple 30 : 6-fluoro-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole)

Le composé de l'exemple 30 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

(1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 13) : 0,52 g (0,00128 mole)

20 Hydruure de sodium : 0,146g (0,0061 mole)

Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 78% et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

25 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 264°C (acétonitrile)

C₂₅H₂₄N₁O₄F : 421

IR (KBr) cm⁻¹ : 1643 (C=O)

30 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,68, 2,83 (s, 6H, CH₃), 3,74, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 4,16 (s, 3H, N-CH₃), 7,02 (s, 2H, HAr), 7,20 (s, 1H, H₂), 7,38 (m, J_{H7-H5} = 3 Hz, J_{H7-H8} = 8,80 Hz, J_{H7-F} = 9,60 Hz, 1H, H₇), 7,70 (q, J_{H8-H7} = 8,80 Hz, J_{H8-F} = 5,2 Hz, 1H, H₈), 7,96 (q, J_{H5-H7} = 3Hz, J_{H5-F} = 9,60 Hz, 1H, H₅).

Exemple 31 : 6-iodo-1,4,9-triméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole)

Le composé de l'exemple 31 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

5 (1,4-diméthyl-6-iodo-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 14) : 0,66 g (0,00128 mole)

Hydrure de sodium : 0,146 g (0,0061 mole)

Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

10 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 69 % et se présente sous la forme d'une poudre jaune claire.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 230°C (acétonitrile)

C₂₅H₂₄NO₄I : 528,9

15 IR (KBr) (cm⁻¹) : 1648 (C=O)

RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,65, 2,82 (s, 6H, CH₃), 3,73, 3,75 (s, 9H, OCH₃), 4,13 (s, 3H, N-CH₃), 7,01 (s, 2H, HAr), 7,20 (s, 1H, H2), 7,56 (d, 1H, H7), 7,78 (d, 1H, H8), 8,43 (s, 1, H5).

20 Exemple 32 : 6-cyano-1,4,9-triméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole)

Le composé de l'exemple 32 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

25 (6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 15): 0,55 g (0,00128 mole)

Hydrure de sodium : 0,146 g (0,0061 mole)

Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

30 Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 60 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 252°C (acétonitrile)

C₂₆H₂₄N₂O₄ : 428

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2217(C=N), 1651 (C=O)

- 5 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,70, 2,84 (s, 6H, CH₃), 3,77, 3,86 (s, 9H, OCH₃), 4,20 (s, 3H, N-CH₃), 7,03 (s, 2H, HAr), 7,27 (s, 1H, H2), 7,84 (m, 2H, H7-H8), 8,58 (s, 1, H5).

Exemple 33: 1,4,6,9-tétraméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxybenzoyle)-9H-carbazole]

- 10 Le composé de l'exemple 33 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (exemple 20) : 0,52 g (0,00128 mole)

Hydruure de sodium : 0,146 g (0,0061 mole)

- 15 Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

DMF : 15 ml

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 70 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Il possède les caractéristiques suivantes :

- 20 PF : 202°C (acétonitrile)

C₂₆H₂₇NO₄ : 417

IR (KBr) (cm⁻¹) : 1649 (C=O)

- 25 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,70, 2,80 (s, 6H, CH₃), 3,73, 3,77 (s, 9H, OCH₃), 4,12 (s, 3H, N-CH₃), 7,02 (s, 2H, HAr), 7,14 (s, 1H, H2), 7,34 (d, 1H, H7), 7,55 (d, 1H, H8), 8,00 (s, 1H, H5).

Exemple 34 : 6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyle)-5,8,9-triméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de méthyle

- 30 Le composé de l'exemple 34 est préparé selon le procédé de N-alkylation décrit ci-dessus, en considérant les paramètres ci-après.

6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyle)-5,8-diméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de méthyle (exemple 21) : 0,57g (0,00128 mole)

Hydruure de sodium : 0,146 g (0,0061 mole)

Iodométhane : 0,27 g soit 0,118 ml (0,00192 mole)

Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 71 % et se présente sous la forme d'une poudre blanche.

5 Il possède les caractéristiques suivantes :

PF : 210°C (acétonitrile)

C₂₇H₂₇N₁O₆ : 461

IR (KBr) (cm⁻¹) : 1703 (C=O), 1651 (C=O)

10 RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,73, 2,84 (s, 6H, CH₃), 3,77, 3,88 (s, 9H, OCH₃), 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,19 (s, 3H, N-CH₃), 7,04 (s, 2H, HAr), 7,24 (s, 1H, H2), 7,76 (d, 1H, H8), 8,12 (d, 1H, H7), 8,78 (s, 1H, H5).

15 Example 35: les propriétés biologiques des composés selon l'invention mentionnées ci-dessus ont été testées sur un panel de lignées cellulaires cancéreuses et non cancéreuses afin d'identifier la cible cellulaire de cette classe de composés chimiques.

Matériel et méthodes

20 Les lignées cellulaires mises en œuvre ci-après ont été obtenues de ATCC, ECACC ou du NCI et cultivées à 37°C sous 5 % CO₂ en flasques de 75 cm² en présence de 10 % sérum de veau fœtal, pénicilline, streptomycine, fongizone et glutamine dans le D-MEM ou le RPMI.

Les lignées cellulaires ont été obtenues soit du NCI (Bethesda, USA), soit de l'ATCC ou de l'ECACC et sont cultivées suivant les recommandations du fournisseur.

25 Il s'agit notamment des lignées cellulaires KB (carcinome épidermoïde buccal), HepG2 (hépatocarcinome), Vero (cellules rénales de singe), MRC5 (cellules pulmonaires fœtales), MiaPaca (carcinome pancréatique). Il s'agit également des lignées cellulaire, cultivées en milieu RPMI, HCT116, HCT15 et HT29 (adénocarcinomes du colon), MCF7, MDA231(cancers mammaires), MDA435 (mélanome), OVCAR8 et SK-OV3 (adénocarcinomes ovariens), PC3 (cancer de la prostate), A549 (carcinome pulmonaire), 30 SF268 (glioblastome), HL60 et K562 (leucémies myéloïdes chroniques), EPC (épithélium de carpe).

Les cellules résistantes MCF7R et HL60R ont été obtenues par un traitement prolongé avec la doxorubicine.

Les lignées HCT15, MCF7R et HL60R surexpriment la glycoprotéine P (P-gp ABCB1 ou MDR1).

5 Les repiquages se font 2 fois par semaine, afin d'entretenir le stock et de préparer les plaques de criblage.

Les cellules adhérentes sont isolées par utilisation de trypsine: après élimination du milieu de culture et rinçage du tapis cellulaire au PBS (tampon phosphate isotonique de pH=7), 2 ml de trypsine sont déposés sur les cellules et la digestion est
10 réalisée pendant 10 minutes à l'étuve: les cellules sont alors récupérées et centrifugées (1000 tours/minute).

Le culot cellulaire est repris dans 2 ml de milieu de culture et les cellules sont comptées en utilisant le Vi-Cell XR (Beckman Coulter). La viabilité des cellules est toujours supérieure à 95 % avant traitement avec les composés d'intérêt.

15

A) Test de cytotoxicité

Les cellules sont distribuées dans les plaques 96 puits à une densité convenable, 600 à 1500 cellules/puits/200 µl de milieu, suivant la lignée.

Les molécules à tester sont déposées après 24 heures dans les puits (la
20 concentration de DMSO ne doit pas dépasser 1% dans le milieu de culture).

Au bout de 72 heures de contact, la prolifération cellulaire est évaluée par rapport aux cultures témoins non traitées (recevant le même volume de DMSO : 1% du volume soit 2 µl au maximum). Pour cela, on ajoute 40 µl de MTS (Celltiter 96 AQueous One Proméga) qui se fixe sur les mitochondries des cellules vivantes et est réduit en un
25 dérivé formazan coloré qui absorbe à 490 nm.

Après 2 heures d'incubation, la densité optique de chaque puits est mesurée au spectrophotomètre. On calcule le pourcentage de cellules vivantes par rapport au contrôle et les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire $[(1 - (\text{OD}_{490} \text{ traitées} / \text{OD}_{490} \text{ contrôle})) \times 100]$ ou en concentration pour l'IC₅₀ (concentration
30 donnant une inhibition de 50 %).

1) Criblage initial

La cytotoxicité des composés selon l'invention est évaluée sur la lignée KB après 72 heures d'exposition à des concentrations de 10^{-5} et 10^{-6} M (expériences en triplicate). Pour les molécules actives à 10^{-6} M (>75% d'inhibition de la croissance/viabilité cellulaire), l'IC₅₀ est mesurée après exposition à des concentrations comprises entre 10 µM et 0.5 nM pendant 72 heures (en duplicate). Le taxotère (IC₅₀=2.5 10^{-10} M) sert de contrôle positif.

Le tableau 2, ci-après, illustre les pourcentages d'inhibition de la prolifération cellulaire à 10^{-5} et 10^{-6} M de plusieurs composés selon l'invention et les IC₅₀ des composés les plus actifs.

Tableau 2

Composé	10^{-5} M	10^{-6} M	IC ₅₀ (nM)
1	82,5	79,0	120/120
2	87,5	77,1	478/536
3	90,0	87,8	35,5/41,2
4	82,1	87,1	41,6/39,6
5	88,3	87,7	112/77
6	87,0	87,3	12/9
7	95,9	95,6	36/40
8	89,4	86,8	3,3/4,7/1,6/1,9
9	86,7	0	<i>nd</i>
10	97,1	0	<i>nd</i>
11	100	96,4	23/23
12	96,3	96,7	10/13
13	88,6	88,1	5,6/10,1
14	98,1	95,9	14/39
15	97,3	92,6	14/15
16	96,6	94,9	57/42
17	92,0	7,7	<i>nd</i>
18	93,6	83,0	298/345

19	89,2	91,4	9,1/13,7
20	97,0	96,5	4/4
21	95,9	32,3	<i>nd</i>
22	99,7	98,2	4/2,6
23	92,6	90,8	91/123
24	89,9	30,9	<i>nd</i>
25	86,3	8,7	<i>nd</i>
26	98,5	86,1	75/133
27	91,1	91,7	336/251
28	91,8	84,0	214/335
29	99,5	84,0	352/171
30	87,1	84,7	337/281
31	100	94,0	271/333
32	96,6	57,7	<i>nd</i>
33	100	92,7	110/60
34	40,4	3,2	<i>nd</i>
taxotère 2,5 10 ⁻¹⁰ M	46,8		

nd= non déterminé

Il ressort du tableau 2 que les composés selon l'invention testés pour leur cytotoxicité présentent une activité cytotoxique importante à l'égard des cellules KB avec des IC₅₀ inférieures à 100 nM après une exposition de 72 heures.

2) Criblage secondaire

Les composés selon l'invention présentant les activités cytotoxiques les plus actives, c'est-à-dire inférieure à 50 nM, sur la lignée KB après 72 heures d'exposition sont sélectionnés et testés sur les lignées cellulaires KB, HL60 et EPC, avec des temps d'exposition de 24 et 72 heures.

Les cellules de la lignée EPC (cellules épithéliales de carpe) sont des cellules quiescentes.

Les résultats relatifs à l'inhibition de la viabilité/prolifération sur ces 3 lignées cellulaires sont représentés dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3

Composé	KB		HL60		EPC	
	IC ₅₀ 72h	IC ₅₀ 24h	IC ₅₀ 72h	IC ₅₀ 24h	IC ₅₀ 72h	IC ₅₀ 24h
3	35,5/41,2	105/41,7	97,6/87,9	861/322	782/691	>10000
8	3,3/4,7/1,6/1,9	4,7/7,3	9,2/7,5	13,3/14,1	506	>10000
20	4/4	4,1/1,5	4,3/1,4	4,2/3,0	124/102	>10000
22	4/2,6	7,6/6,2	12,7/7,2	14,2/12,5	113/206	>10000

5 Il ressort du tableau 3 que la faible activité des composés selon l'invention observée sur les cellules quiescentes EPC implique que ces derniers agissent sur le cycle cellulaire.

10 3) Evaluation du 6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (composé 8) sur un panel de lignées cellulaires 6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (composé 8), qui présente l'activité cytotoxique la plus forte sur les cellules KB à 72 heures, est testé sur un panel de lignées cellulaires cancéreuses.

15 Les résultats relatifs à l'inhibition de la viabilité/prolifération sur un panel de lignées cellulaires, après 72 heures d'exposition avec le composé 8, sont représentés dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

lignées cancéreuses	IC₅₀ (nM)⁵
KB	1.60/0.90
HCT116	8.91/8.81
HCT15	8.08/3.33 ₁₀
HT29	8.39/4.32
MCF7	7.28/9.44
MCF7R	4.37/1.70
MDA231	6.18/2.95
MDA435	9.94/8.68 ₁₅
OVCAR8	8.48/3.21
SK-OV3	5.71/3.91
PC3	≈10000
A549	8.92/2.77
MiaPaca	8.56/2.59
HepG2	6.26/6.29 ₂₀
SF268	10.7/6.94
HL60	5.75/4.80
HL60R	6.38/8.90
K562	4.43/3.51

lignée quiescente	IC₅₀ (nM)
EPC	506

25

Il ressort du tableau 4 que les IC₅₀ obtenues sur diverses lignées cellulaires cancéreuses sont voisines, à l'exception de celle observée avec la lignée PC3.

Les cellules cancéreuses en multiplication rapide présentent des IC₅₀ comparables, contrairement à la lignée quiescente où l'IC₅₀ est 100 fois plus élevée.

30

Les lignées sensibles et résistantes qui surexpriment la P-gp (MCF7/MCF7R, HCT116/HCT15, HL60/HL60R) donnent des valeurs identiques, ce qui laisse supposer que le composé 8 n'est pas un substrat de la P-gp.

B) Blocage du cycle cellulaire

Les cellules KB, HCT116 et HL60 sont traitées pendant 24 ou 48 heures avec des concentrations croissantes de 10 à 50nM de 6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (composé 8) ou de (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (composé 13), fixées puis marquées à l'iodure de propidium qui se lie à l'ADN et analysées en cytométrie de flux afin de déterminer la quantité d'ADN présent dans le noyau.

L'intensité de la fluorescence permet de déterminer la quantité d'ADN présent dans une cellule et donc la phase du cycle.

10 Le pourcentage de chaque phase du cycle est calculé pour chaque condition expérimentale.

Cette expérience est également réalisée en mettant en œuvre la doxorubicine, la combrétastatine A4 et l'ellipticine. Le dmso est utilisé à titre de témoin.

15 La doxorubicine 1 μ M provoque à 24 heures une augmentation du nombre de cellules en phase G₂/M au détriment de la phase G₀/G₁. La combrétastatine A4 100 nM provoque à 24 heures une augmentation du nombre de cellules en G₂/M puis, à 48 heures, ces cellules sont passées au stade apoptotique (Sub G₁). L'ellipticine 5 μ M à 24 heures augmente le nombre de cellules en phase S puis, à 48 heures, le nombre de cellules apoptotiques.

20 Le 6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (composé 8) bloque une majorité des cellules en phase G₂/M, qui passent en phase apoptotique sub-G₁ à 48 heures. Cet effet est maximum à 30 nM.

Le (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone (composé 13), aux mêmes concentrations, produit les mêmes effets.

25 Les cellules HCT116 et HL60 réagissent de la même façon par une augmentation des cellules bloquées en phase G₂/M à 24 heures maximale dès 30 nM.

Les molécules selon l'invention provoquent donc un blocage du cycle cellulaire en phase G₂/M qui précède le passage au stade apoptotique. En cela elle se comporte
30 comme la combrétastatine A4.

C) Evaluation de la voie apoptotique

L'autre voie majeure de mort cellulaire est l'apoptose qui se caractérise dans sa phase précoce par l'externalisation des phosphatidyl serine qui deviennent accessibles à l'annexine V.

5 Des cellules HL60 sont traitées pendant 6 ou 24 heures avec deux concentrations des composés 3, 8, 20 et 22 selon l'invention, puis sont incubées avec de l'annexine V-PE (marqueur de l'externalisation des phosphatidyl sérine) et du 7-AAD (qui se lie à l'ADN des cellules perméables en apoptose tardive). Les cellules sont analysées et comptées en cytométrie de flux.

10 Les résultats relatifs aux pourcentages de cellules HL60 viables, en apoptose précoce, en apoptose tardive ou mortes, après un traitement de 24 heures avec les composés 3, 8, 20 et 22 selon l'invention, sont représentés dans le tableau 5 ci-après.

Tableau 5

	Cellules HL60 mortes (en %)	Apoptose tardive des cellules HL60 (en %)	Cellules HL60 viables (en %)	Apoptose précoce des cellules HL60 (en %)
dmso	0,1	0,25	88,55	11,1
doxorubicine 200nM	0	1	70,7	28,3
3 100nM	0,1	1,1	60,6	38,2
3 200nM	0	2	46,35	51,65
8 20nM	0,05	1,45	71,3	27,2
8 50nM	0,05	1,25	65,3	33,5
20 20nM	0	1,7	57,3	41,0
20 50nM	0	1,5	59,3	39,2
22 20nM	0	2	58,7	39,3
22 50nM	0,05	1,65	60,9	37,4

15

Une grande majorité de cellules HL60 traitées pendant 24 heures avec le dmso (1 % final) restent parfaitement viables. Un traitement de 24 heures avec la doxorubicine 200 nM (concentration optimale pour obtenir un effet sur les cellules HL60) conduit à l'accroissement du nombre de cellules en apoptose précoce.

Il en est de même avec les composés 8, 20 et 22 selon l'invention aux concentrations de 20 et 50 nM et avec le composé 3 selon l'invention à 100 et 200 nM.

Il ressort du tableau 5 que les composés selon l'invention provoquent l'entrée en apoptose précoce des cellules après un traitement de 24 heures.

5

D) Activation des caspases

La caspase 3 est l'effecteur final de la cascade apoptotique. L'entrée en apoptose précoce conduit à l'activation de la voie intrinsèque, de l'activation de la caspase 9 qui, à son tour, clive la procaspase 3 en caspase 3 active.

10 Les cellules HL60 sont traitées avec les composés 3, 4, 6, 8, 13, 19 et 2 selon l'invention pendant 48 heures, lysées puis incubées avec du DEVD-AMC.

Le clivage du DEVD-AMC par les caspases 3/7 est mesuré en fluorométrie. Les cellules sont lysées et la libération d'amino-méthyl-coumarine fluorescente est suivie en cinétique pendant 3 heures (ex 360 nm, em 435 nm).

15 Les résultats obtenus sont comparées aux cellules traitées par le dmso seul, la colchicine à 10 nM et la doxorubicine à 1 μ M.

Les résultats sont illustrés en figure 1 ci-après.

La colchicine 10 nM et la doxorubicine 1 μ M activent significativement l'activité de la caspase 3 des cellules HL60 à 48 heures.

20 Les composés selon l'invention ayant les IC₅₀ les plus basses, à savoir les composés 6, 8, 13 et 19, activent fortement la caspase 3 dès 100 nM, celles ayant des IC₅₀ de 50 nM, à savoir les composés 3 et 4, sont moins activatrices, tandis que le composé 2 (IC₅₀=500 nM) nécessite une concentration de 1 μ M. Il ressort de ces résultats que les composés selon l'invention activent la caspase 3, effecteur terminal de la voie apoptotique.

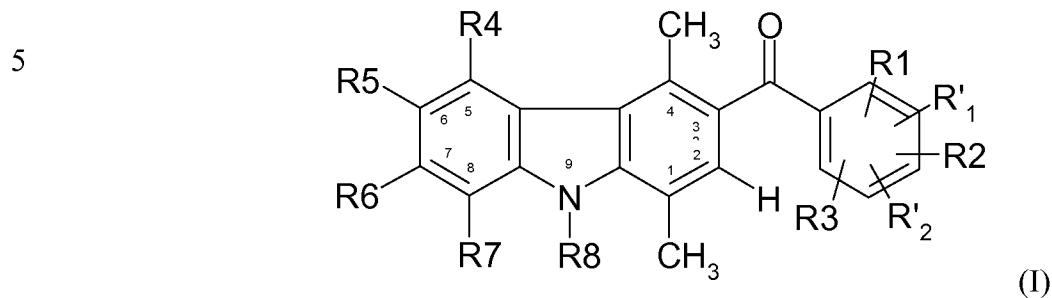
25 Par ailleurs, lorsque l'activation de la caspase 3 est rapportée à l'IC₅₀ mesurée à 72 heures sur les cellules HL60, une étroite corrélation ($R^2=0.85$) entre les deux paramètres pour les composés selon l'invention testée, suggère que l'activation de la voie apoptotique est le mécanisme principal conduisant à la mort cellulaire.

Cette observation est illustrée en figure 2 ci-après.

30

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



10 dans laquelle :

R1, R'1, R2, R'2 et R3 représentent, indépendamment les uns des autres,

un atome d'hydrogène,

un atome d'halogène,

un groupe (C₁-C₆)alkyle, linéaire ou ramifié,

15 un groupe hydroxy,

un groupe (C₁-C₆)alcoxy, linéaire ou ramifié,

un groupe carboxy,

un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle, linéaire ou ramifié, ou

un groupe (C₁-C₆)alkylcarbonyle, linéaire ou ramifié,

20 R4, R5, R6 et R7 représentent, indépendamment les uns des autres,

un atome d'hydrogène,

un atome d'halogène,

un groupe nitro,

un groupe amino,

25 un groupe cyano,

un groupe (C₁-C₆)alkyle, linéaire ou ramifié,

un groupe hydroxy,

un groupe (C₁-C₆)alcoxy, linéaire ou ramifié,

un groupe carboxy,

30 un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyle, linéaire ou ramifié, ou

un groupe (C₁-C₆)alkylcarbonyle, linéaire ou ramifié,

R8 représente

un atome d'hydrogène,

un groupe alkyle C₁-C₆, linéaire ou ramifié,

un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl,

un groupe (C₁-C₆)alkyloxycarbonylméthyle,

un groupe carboxy, ou

5 un groupe carboxyméthyle,

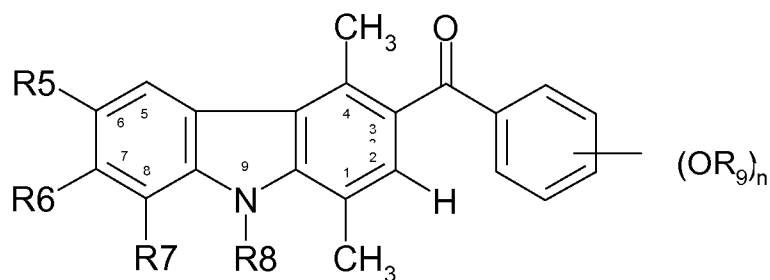
avec au moins deux groupes choisis parmi R₁, R₂, R'₁, R'₂ et R₃ pouvant former entre eux un pont (C₁-C₄)alkylidène, oxy(C₁-C₄)alkylène, ou oxy(C₁-C₄)alkyloxy,

R₄ et R₅, R₅ et R₆, et/ou R₆ et R₇ pouvant former entre eux un pont (C₁-C₄)alkylidène, oxy(C₁-C₄)alkylène, ou oxy(C₁-C₄)alkyloxy, et

10 R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ne pouvant représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ainsi que les énantiomères, diastéréoisomères et les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

2. Composé selon la revendication 1, défini par la formule (II) :



15

(II)

dans laquelle :

R₅, R₆, R₇ et R₈ sont tels que définis en revendication 1,

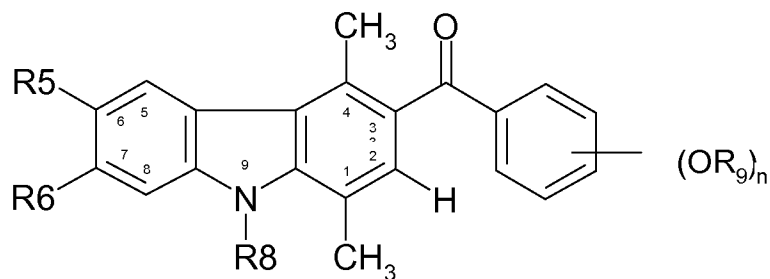
R₉ représente un groupe alkyle C₁-C₆ linéaire, de préférence un groupe méthyle, et

20 n représente un nombre entier compris entre 0 et 3, de préférence différent de 0, et plus particulièrement est égal à 3.

3. Composé selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle R₇ représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore.

4. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, défini par la formule

25 (III) :



(III)

dans laquelle :

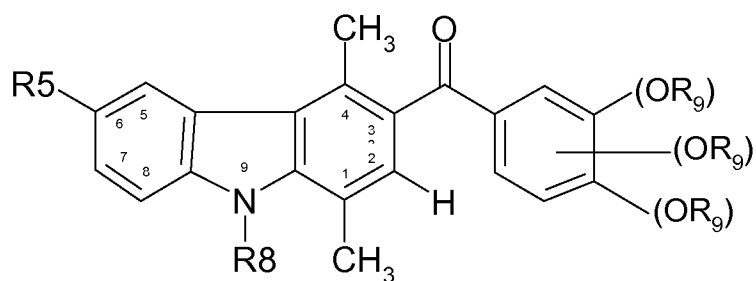
R5, R6, et R8 sont tels que définis en revendication 1,

- 5 R9 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire, de préférence un groupe méthyle, et n représente un nombre entier compris entre 0 et 3, de préférence différent de 0, et plus particulièrement est égal à 3.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R6 est un atome d'hydrogène.

- 10 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R6 représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 ou 5, défini par la formule (IV) :



(IV)

dans laquelle :

R5 et R8 sont tels que définis en revendication 1, et

R9 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire.

- 20 8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R5 représente :

un atome d'hydrogène,
un atome d'halogène,
un groupe nitro,
un groupe cyano,

un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire,
 un groupe hydroxy,
 un groupe (C₁-C₆)alcoxy, ou
 un groupe (C₁-C₆)alkyloxy-carbonyl linéaire.

5 9. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R₅ est différent d'un atome d'hydrogène.

10 10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C₁-C₆)alkyloxy-carbonyl, un groupe (C₁-C₆)alkyloxy-carbonylméthyle ou un groupe carboxy.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R₈ est différent d'un atome d'hydrogène.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle R₈ représente un atome d'hydrogène.

15 13. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, choisi parmi :

- 1- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone,
- 2- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(4'-méthoxyphényl)-méthanone,
- 3- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4'-diméthoxyphényl)-méthanone,
- 20 4- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',3',4'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 5- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 6- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 7- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone,
- 8- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 25 9- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(4-méthoxyphényl)-méthanone,
- 10- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',6'-diméthoxyphényl)-méthanone,
- 11- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 12- (8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 13- (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 30 14- (1,4-diméthyl-6-iodo-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 15- (6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 16- (1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 17- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)-(4-méthoxyphényl)-méthanone,

- 18- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(2',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 19- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 5 20- (1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 21- 6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5,8-diméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de méthyle,
- 22- (1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 10 23- 6-bromo-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 24- 6-bromo-1,4-diméthyl-9-éthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 25- 6-bromo-1,4-diméthyl-9-propyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 26- Ethyl {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétate,
- 15 27- Lithium {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acetate,
- 28- {6-bromo-1,4-diméthyl-3-[(3',4',5'-triméthoxy)phénylcarbonyl]-9H-carbazol-9-yl}acétique acide,
- 29- 6-chloro-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 20 30- 6-fluoro-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 31- 6-iodo-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 32- 6-cyano-1,4,9-triméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 33- 1,4,6,9-tétraméthyl-3-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-9H-carbazole,
- 34- 6-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-5,8,9-triméthyl-9H-carbazole-3-carboxylate de méthyle,
- 25 ainsi que les énantiomères, diastéréoisomères et les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

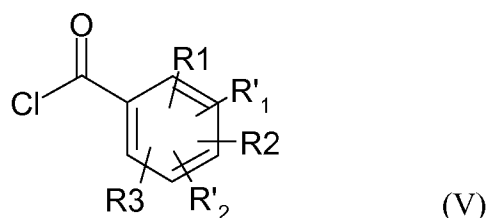
14. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, choisi
- 30 parmi :
- 3- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4'-diméthoxyphényl)-méthanone,
- 4- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(2',3',4'-triméthoxyphényl)-méthanone,
- 6- (6-bromo-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,

- 7- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(phényl)-méthanone,
 8- (6-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 11- (7-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 12- (8-chloro-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 5 13- (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 14- (1,4-diméthyl-6-fluoro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 15- (6-cyano-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 16- (1,4-diméthyl-6-nitro-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 19- (1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazol-3-yl)-(2',4',5'-triméthoxyphényl)-
 10 méthanone,
 20- (1,4,6-triméthyl-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-méthanone,
 22- (1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-
 méthanone,

ainsi que les énantiomères, diastéréoisomères et les sels d'addition à un acide
 15 pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

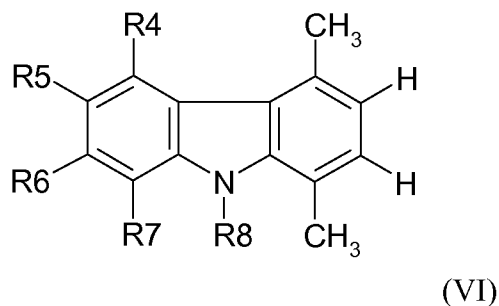
15. Procédé pour la préparation d'un composé tel que défini selon l'une
 quelconques des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend au moins
 une étape consistant à condenser un composé de formule (V) :

20



dans laquelle R1, R'1, R2, R'2 et R3 sont tels que définis en revendication 1,
 25 avec un composé de formule (VI) :

30



dans laquelle R4, R5, R6, R7 et R8 sont tels que définis en revendication 1.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour son utilisation comme médicament.

5 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour son utilisation pour prévenir et/ou traiter le cancer, de préférence le cancer du colon et les leucémies.

18. Composition pharmaceutique contenant un excipient pharmaceutiquement acceptable et, à titre d'agent actif, au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

10 19. Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

Figure 1

Libération d' amino-méthyl-coumarine fluorescente

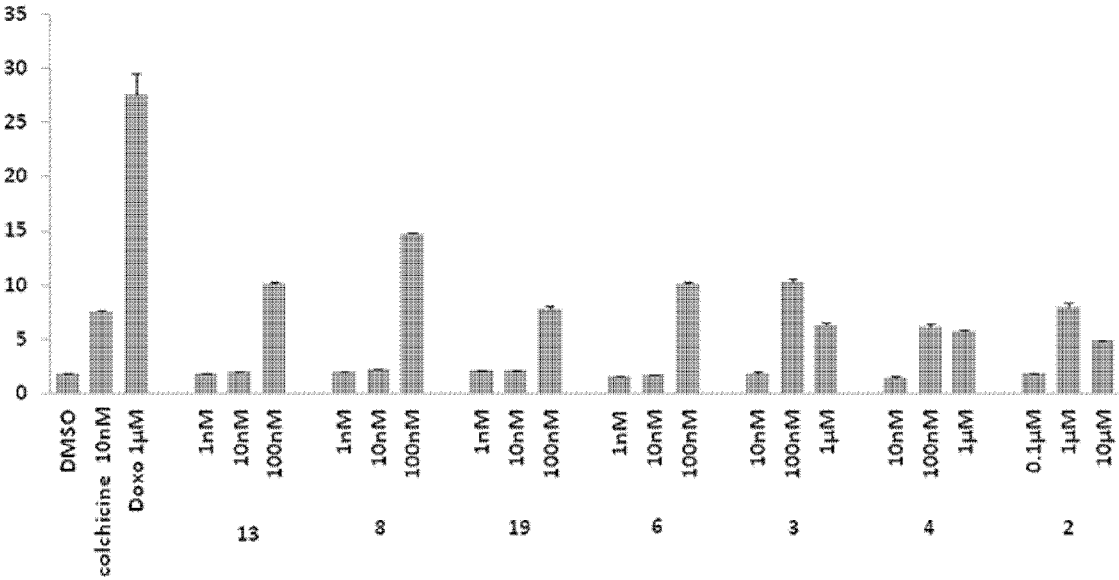
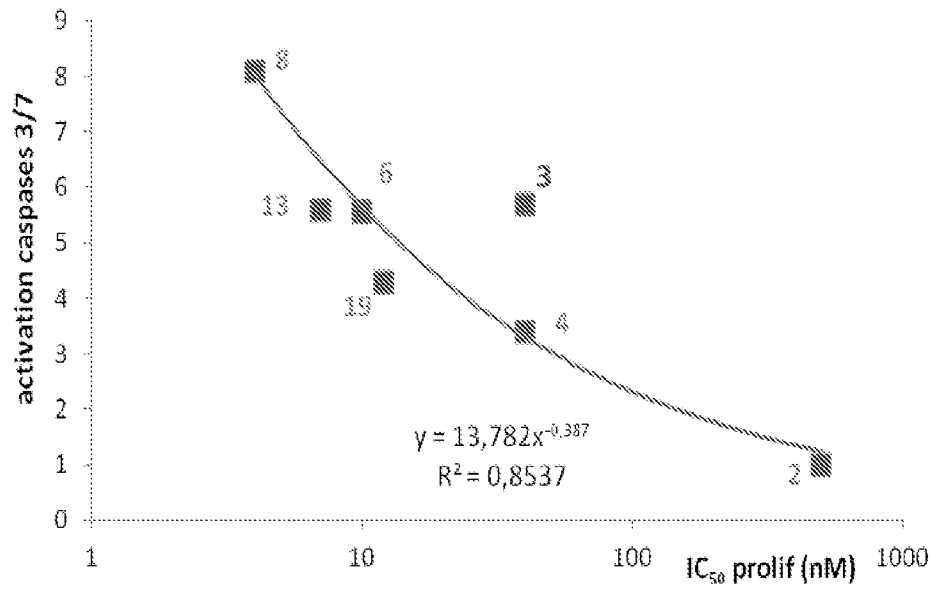


Figure 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/051233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/88 C07D209/86 A61K31/403 A61P35/00
ADD.

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 practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAIXING HU ET AL: "Novel potent antimitotic heterocyclic ketones: Synthesis, antiproliferative activity, and structure-activity relationships", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, no. 13, 2007, pages 3613-3617, XP022114548, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.04.048 abstract; tables 1,2; compound 8a -----	1-19
A	WO 2008/092352 A1 (INST. MEDICINAL BIOTECHNOL. [CN]; GEORGIA STATE UNIV. RES. FOUND. [US]) 7 August 2008 (2008-08-07) abstract; claim 1; example 2; compound 124 ----- -/--	1-19



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 application or patent 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

26 April 2013

Date of mailing of the international search report

07/05/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/051233

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHRISTOPHER J. MOODY: "Diels-Alder reactivity of pyrano[3,4-b]indol-3-ones, stable, synthetic equivalents of indole-2,3-quinodimethanes", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 14, 1984, pages 925-926, XP055031291, ISSN: 0022-4936, DOI: 10.1039/c39840000925 compound 6d -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/051233

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008092352 A1	07-08-2008	CN 101020654 A	22-08-2007
		WO 2008092352 A1	07-08-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/IB2013/051233

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D209/88 C07D209/86 A61K31/403 A61P35/00
ADD.

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI 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	LAIXING HU ET AL: "Novel potent antimitotic heterocyclic ketones: Synthesis, antiproliferative activity, and structure-activity relationships", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, no. 13, 2007, pages 3613-3617, XP022114548, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.04.048 abrégé; tableaux 1,2; composé 8a -----	1-19
A	WO 2008/092352 A1 (INST. MEDICINAL BIOTECHNOL. [CN]; GEORGIA STATE UNIV. RES. FOUND. [US]) 7 août 2008 (2008-08-07) abrégé; revendication 1; exemple 2; composé 124 ----- -/-	1-19



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

26 avril 2013

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/05/2013

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

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

Fonctionnaire autorisé

Ladenburger, Claude

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2013/051233

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHRISTOPHER J. MOODY: "Diels-Alder reactivity of pyrano[3,4-b]indol-3-ones, stable, synthetic equivalents of indole-2,3-quinodimethanes", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 14, 1984, pages 925-926, XP055031291, ISSN: 0022-4936, DOI: 10.1039/c39840000925 composé 6d -----	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2013/051233

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008092352 A1	07-08-2008	CN 101020654 A	22-08-2007
		WO 2008092352 A1	07-08-2008
