



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1999/07/26

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2000/01/27

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2003/06/17

(30) Priorité/Priority: 1998/07/27 (98.09552) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ C07D 495/14, A61K 31/40

(72) Inventeurs/Inventors:

RAULT, SYLVAIN, FR;
ENGUEHARD, CECILE, FR;
LANCELOT, JEAN-CHARLES, FR;
ROBBA, MAX, FR;
ATASSI, GHANEM, FR;
PIERRE, ALAIN, FR;
CAIGNARD, DANIEL-HENRI, FR;
RENARD, PIERRE, FR

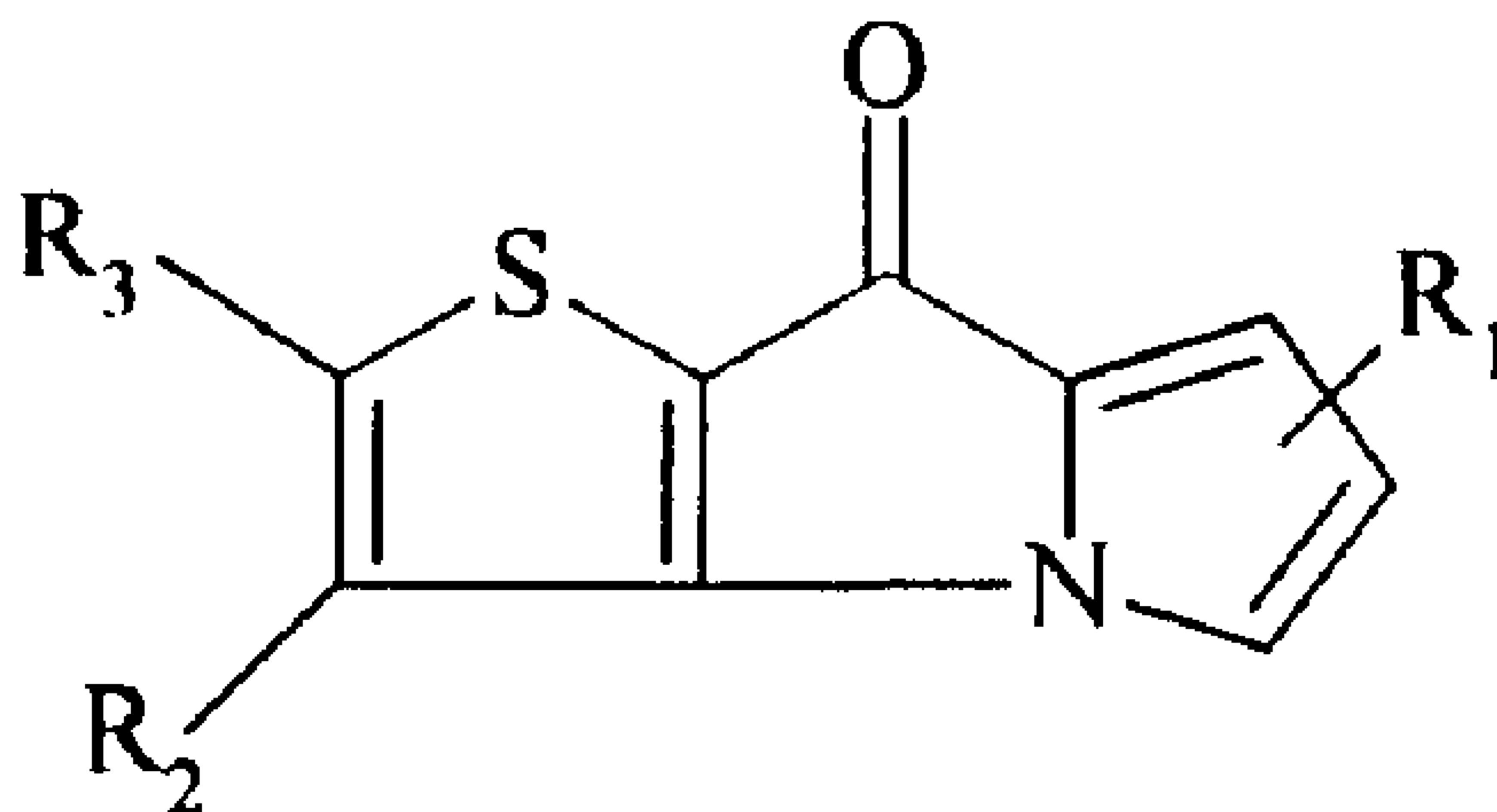
(73) Propriétaire/Owner:

LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 8H-THIENO-[2,3-B]PYRROLIZINE-8-ONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW 8H-THIENO-[2,3-B]PYRROLIZINE-8-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE DERIVATIVES



(I)

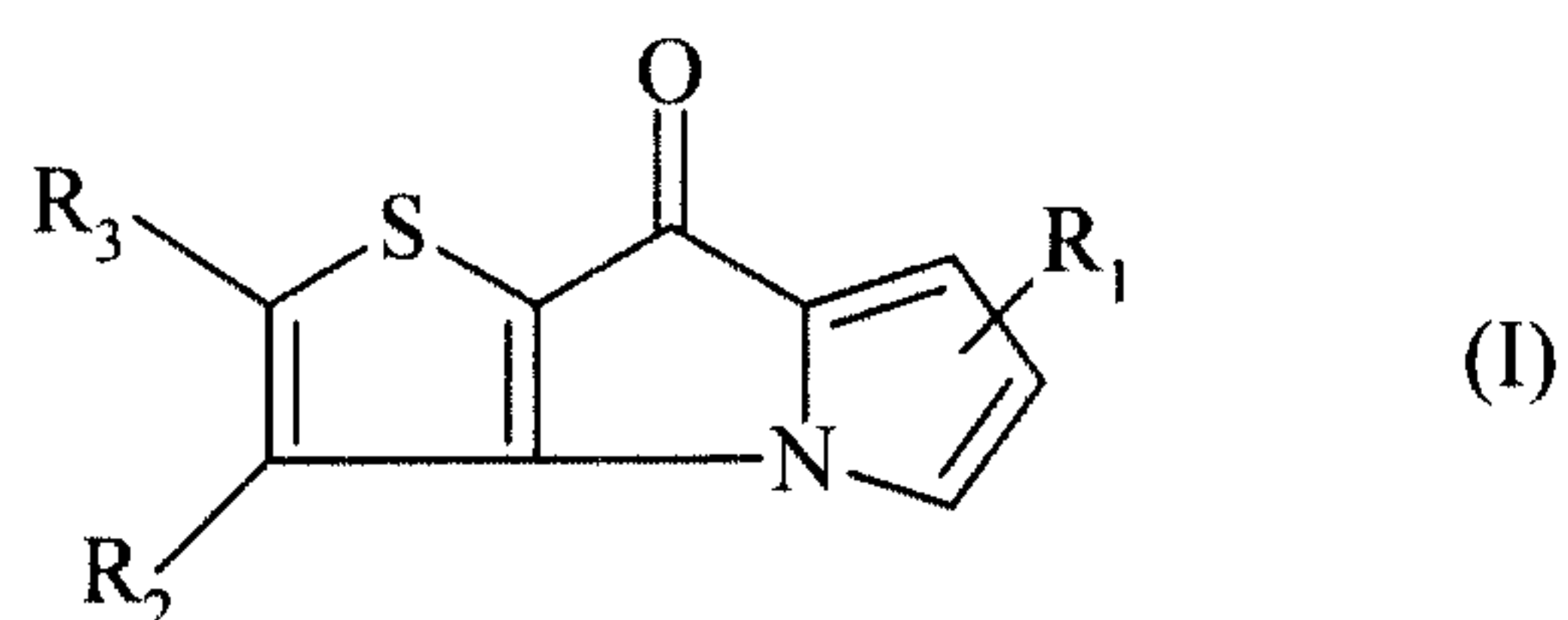
(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I) : (voir formule I) dans laquelle : R₁ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, trihalogénoalkyle, trihalogénoalkoxy ou amino éventuellement substitué, R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués, R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, trihalogénoalkyle, trihalogénoalkoxy ou amino éventuellement substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.



ABREGE

Composés de formule (I) :



dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, trihalogénoalkyle, trihalogénoalkoxy ou amino éventuellement substitué,

R_2 représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués,

R_3 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, trihalogénoalkyle, trihalogénoalkoxy ou amino éventuellement substitué,

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

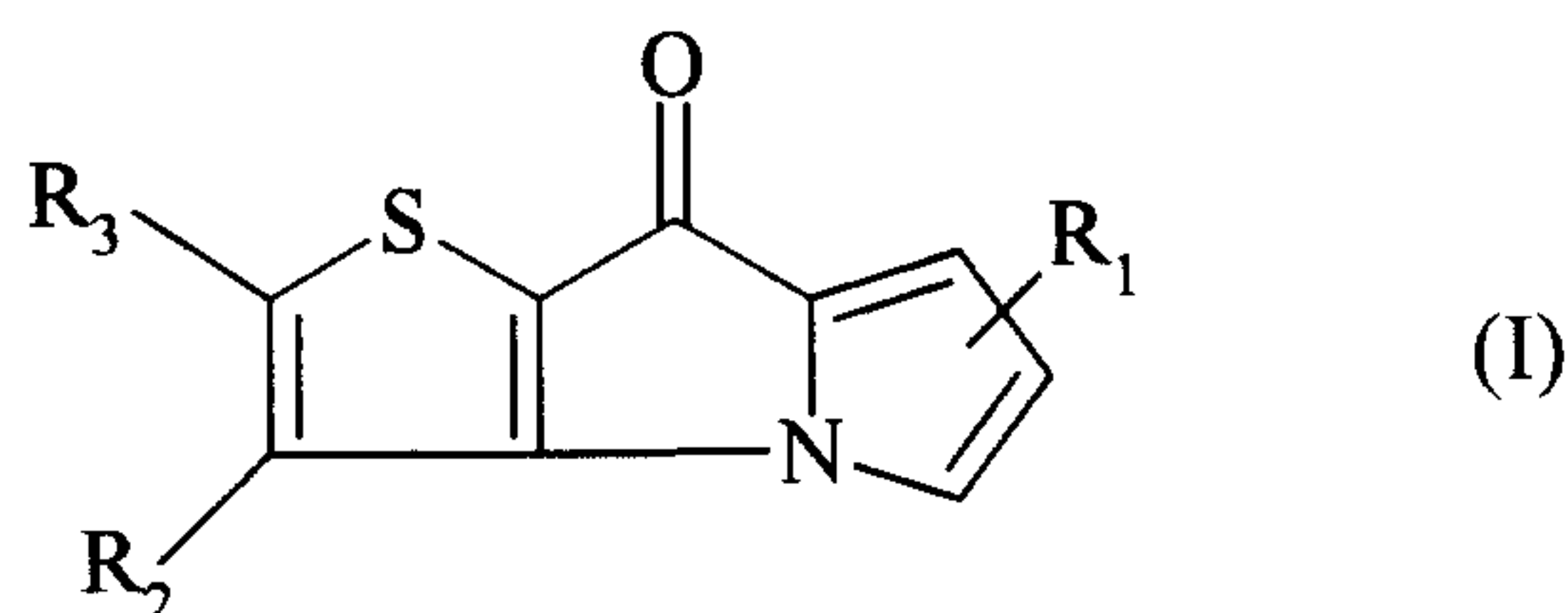
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antitumoraux, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs et mieux tolérés. Plus particulièrement, les tumeurs solides posent un problème majeur à la chimiothérapie anticancéreuse, de par leur résistance, intrinsèque et/ou acquise, aux produits existants.

Les composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent une activité in-vivo et in-vitro surprenante et particulière. Ainsi, les composés découverts par la Demanderesse possèdent des propriétés antitumorales qui les rendent particulièrement utiles pour le traitement des cancers, et de façon avantageuse pour le traitement des tumeurs solides.

Des composés de structures proches ont été décrits dans la littérature, notamment dans la demande de brevet EP 718299, ces composés servant d'intermédiaires de synthèse pour l'obtention d'éthers d'oximes tricycliques. Aucune activité thérapeutique n'est décrite pour ces intermédiaires de synthèse, alors que les produits finaux, c'est-à-dire les éthers d'oximes tricycliques, possèdent une très forte affinité pour les récepteurs 5HT_{2C} et/ou 5HT₃, domaine thérapeutique différent de celui de la présente invention.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un

groupelement amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

R₂ représente un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,

5 R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

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

étant entendu que lorsque R₁ et R₃ représentent simultanément un atome d'hydrogène, alors R₂ ne peut pas représenter un groupement phényle éventuellement substitué en position *para* par un atome de brome, de chlore, de fluor, un groupement méthoxy ou hydroxy.

15 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Par groupement aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle, indanyle ; par groupement hétéroaryle, on comprend un groupement aromatique mono ou bicyclique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou
25 trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre. Parmi

ces groupements hétéroaryle, on peut citer, à titre non limitatif, le groupement thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle ou indolyle ; par éventuellement substitué, on comprend un groupement aryle ou hétéroaryle tel que défini précédemment substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi

5 halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, cyano, amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminocarbonyl, (la partie amino étant éventuellement substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), carboxy,

10 alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, méthylènedioxy, éthylènedioxy, alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Le substituant R₂ préféré selon l'invention est le substituant phényle substitué par au moins un groupement tel que défini précédemment.

Selon une variante avantageuse de l'invention, le substituant R₂ préféré est le substituant phényle substitué par au moins un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

15

Les substituants R₁ et R₃ préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène.

Les composés préférés selon l'invention sont le 3-(3,4-dihydroxyphényl)-8*H*-thiéo [2,3-*b*]pyrrolizine-8-one, et l'acétate de 2-méthoxy-5-(8-oxo-8*H*-thiéo[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl)phényl.

20

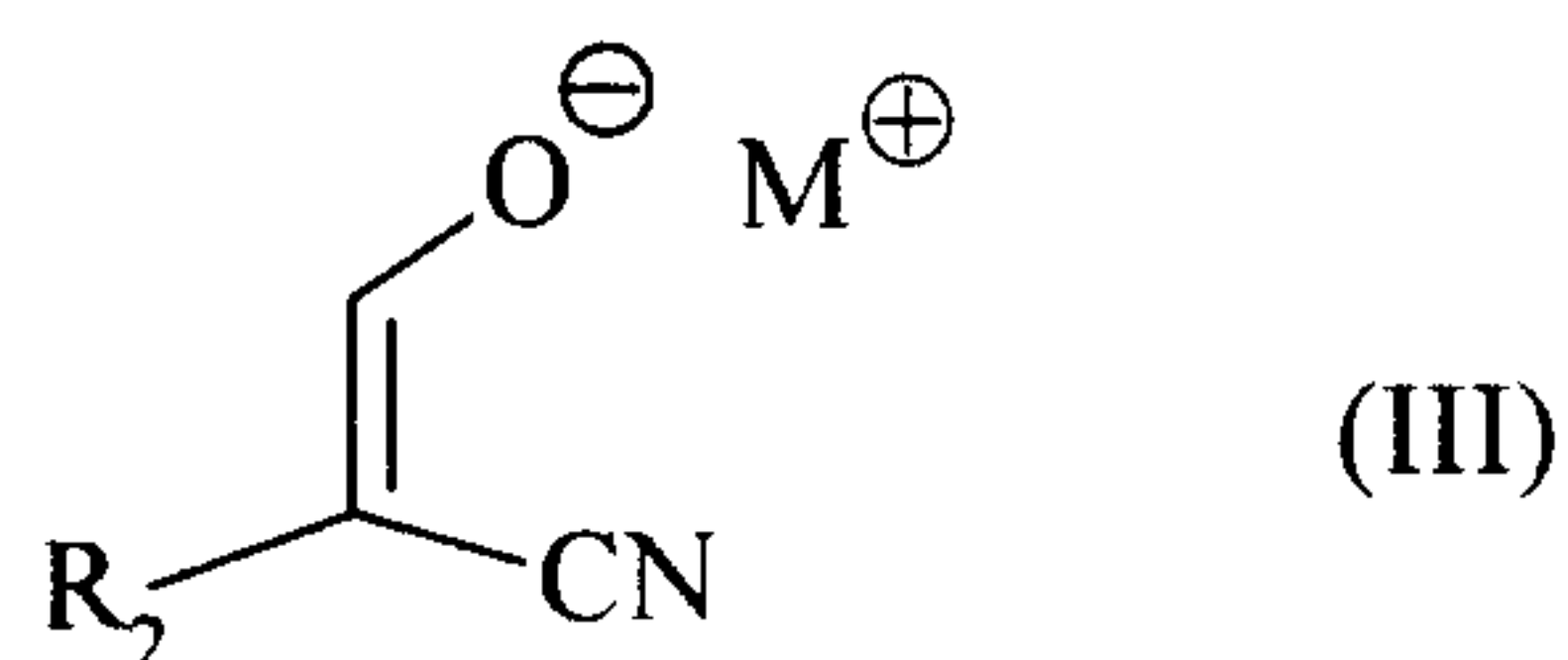
Les isomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



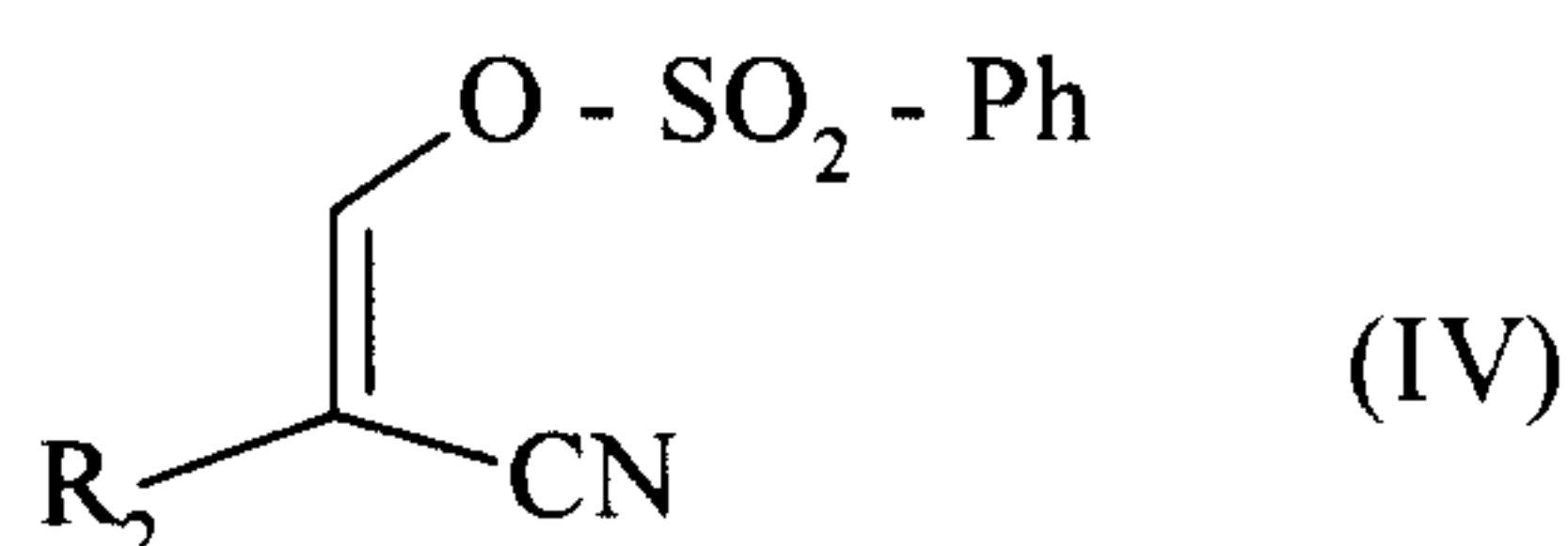
dans laquelle R₂ est tel que défini dans la formule (I),

composés de formule (II) que l'on fait réagir en présence d'un métal alcalin, avec du formiate d'éthyle, pour conduire aux composés de formule (III) :



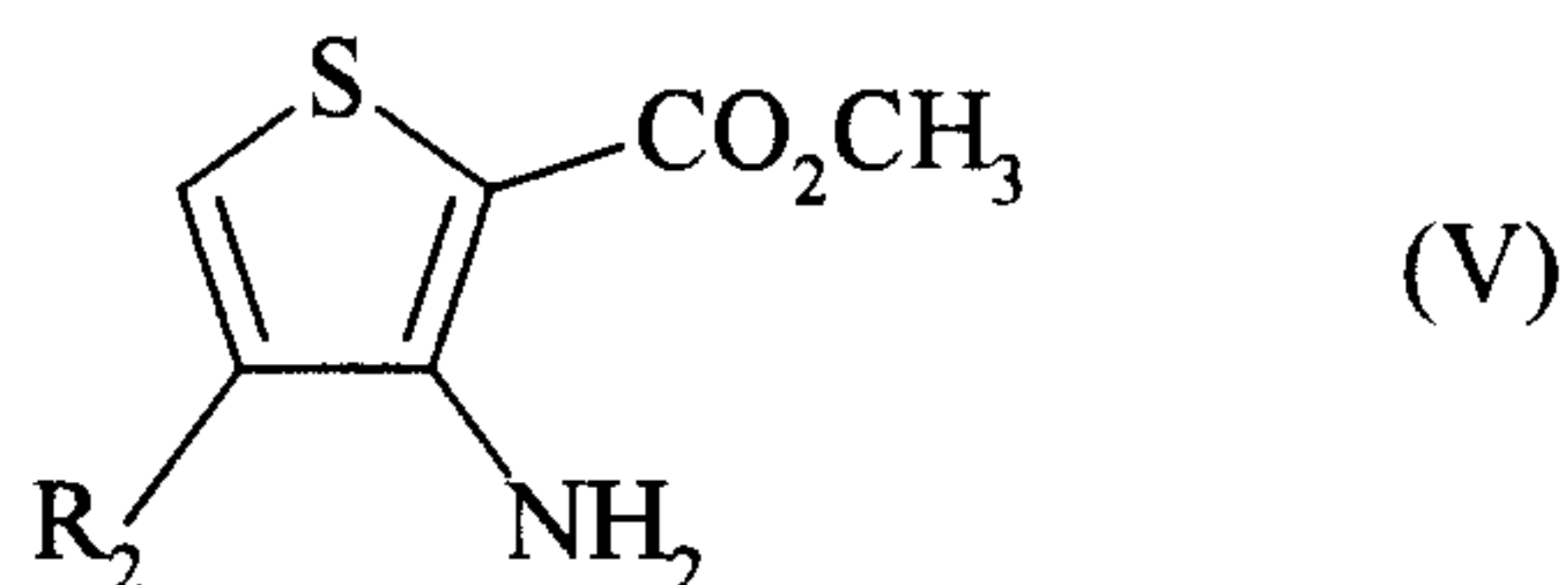
dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment et M^+ représente un cation alcalin, tel que le cation sodium ou potassium,

composés de formule (III) que l'on place dans des conditions d'addition nucléophile en présence de chlorure de phénylesulfonyl, pour conduire aux composés de formule (IV) :



dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

composés de formule (IV) sur lequel on fait réagir du thioglycolate de méthyle, pour conduire aux composés de formule (V) :



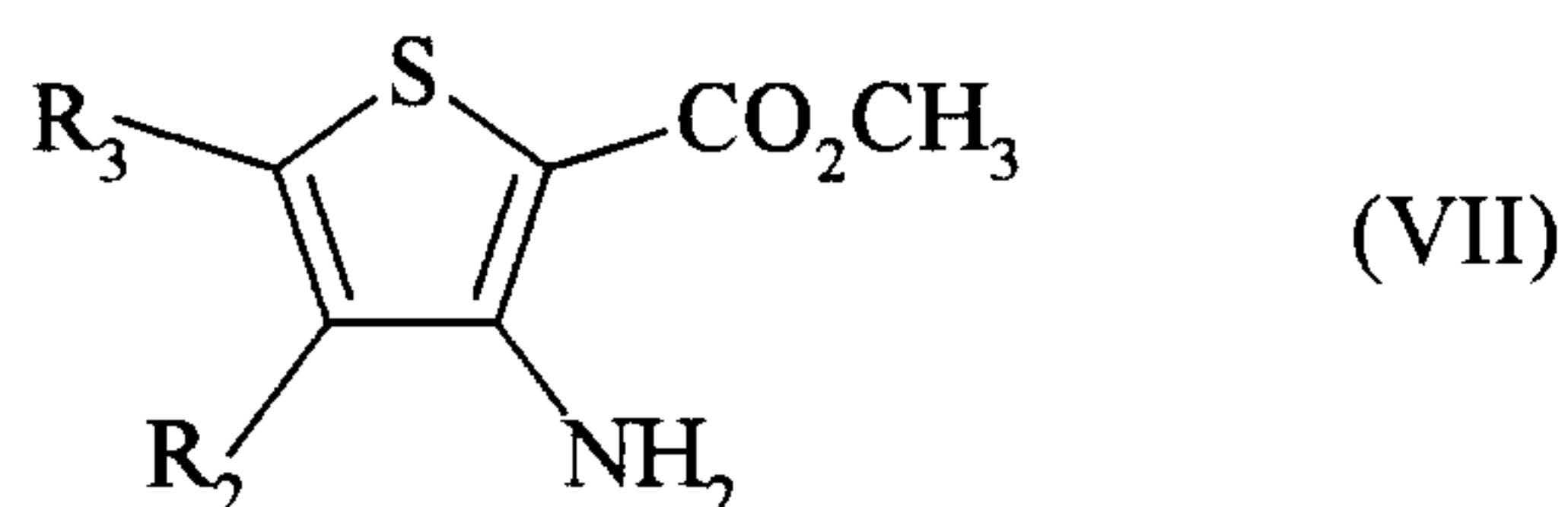
dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

composés de formule (V) dont on protège le groupement amino, selon des méthodes classiques de synthèse organique, puis que l'on fait réagir avec un composé de formule (VI) :



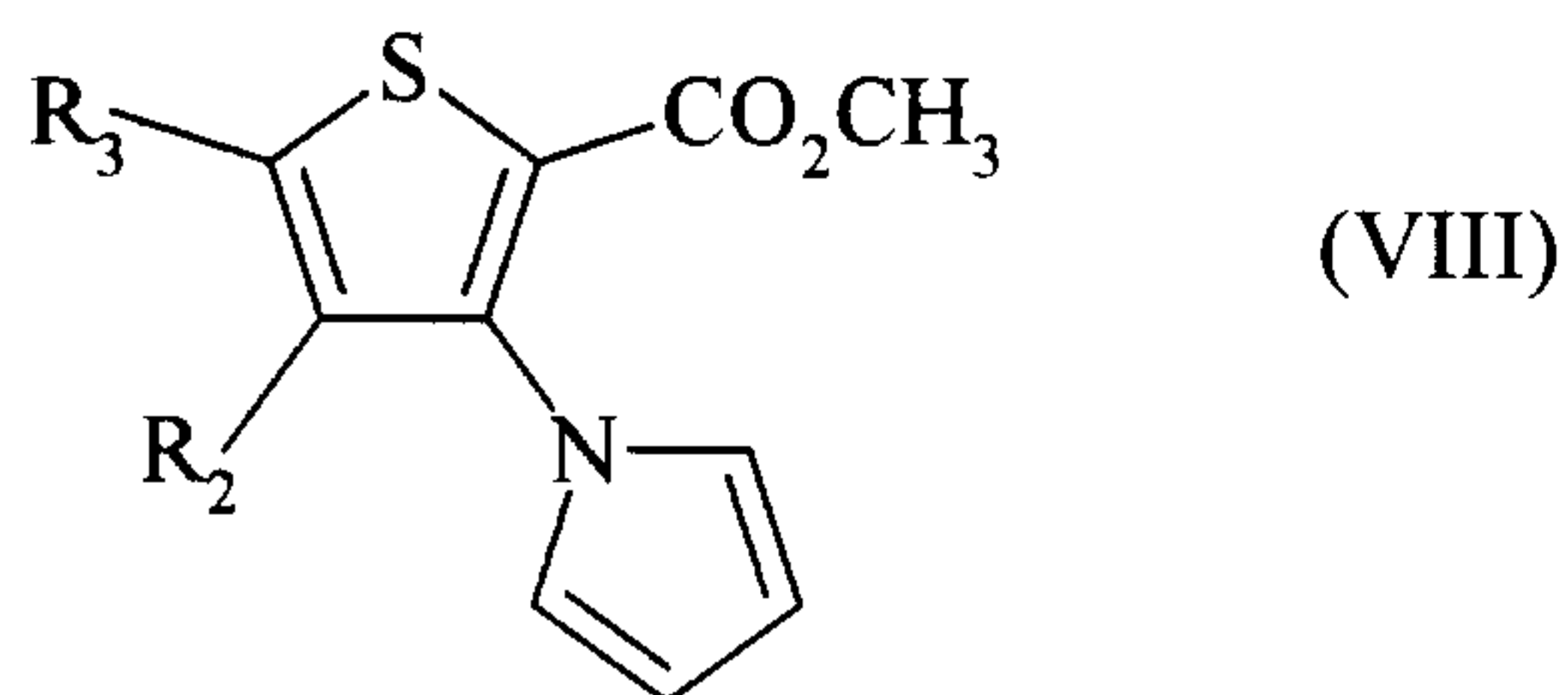
dans laquelle X représente un groupement libérable et R_3 est tel que défini dans la formule (I), puis dont on déprotège la fonction amino,

pour conduire aux composés de formule (VII) :



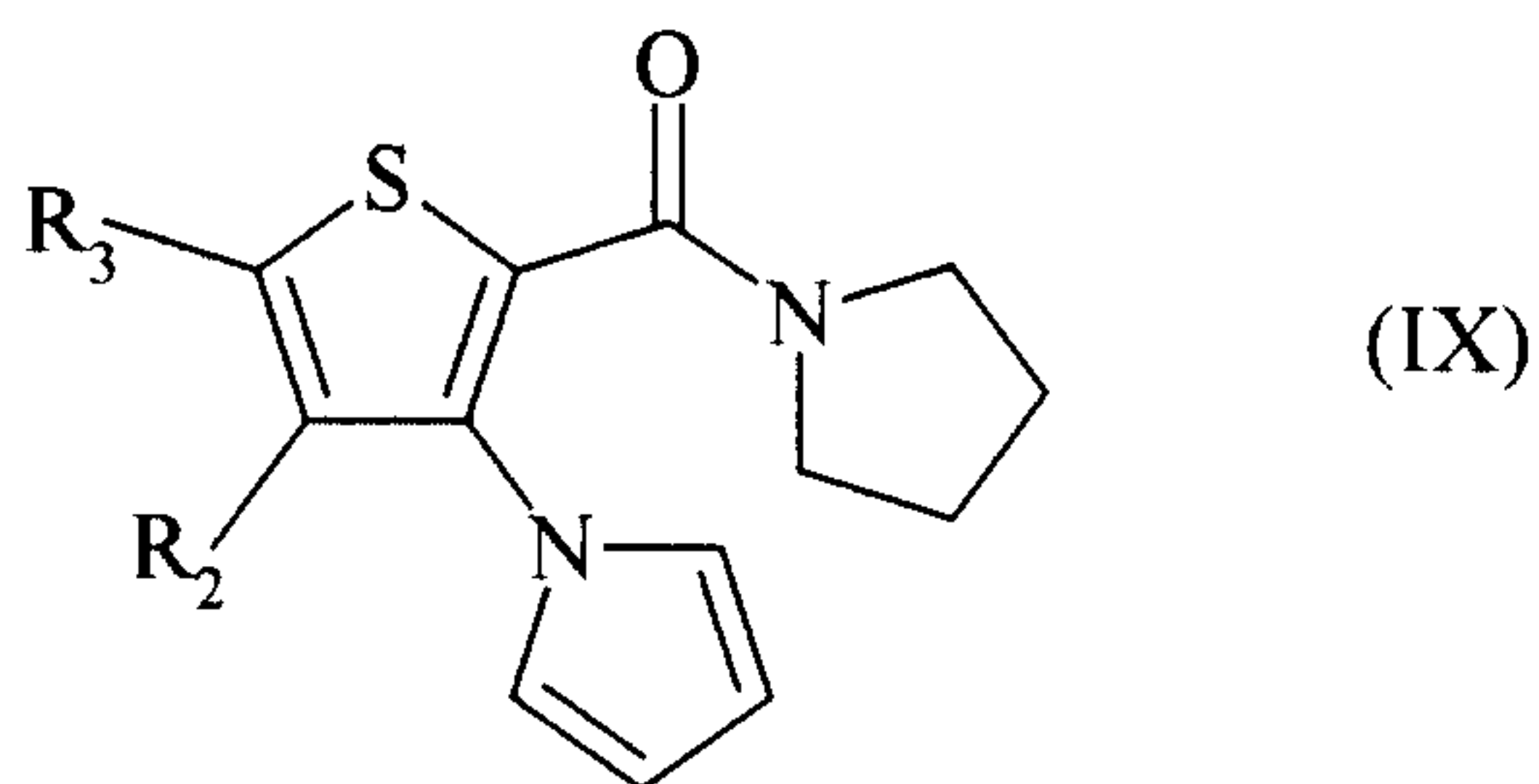
dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (VII) que l'on place en présence de diméthoxytétrahydrofurane et de chlorure de 4-chloropyridinium, pour conduire aux composés de formule (VIII) :



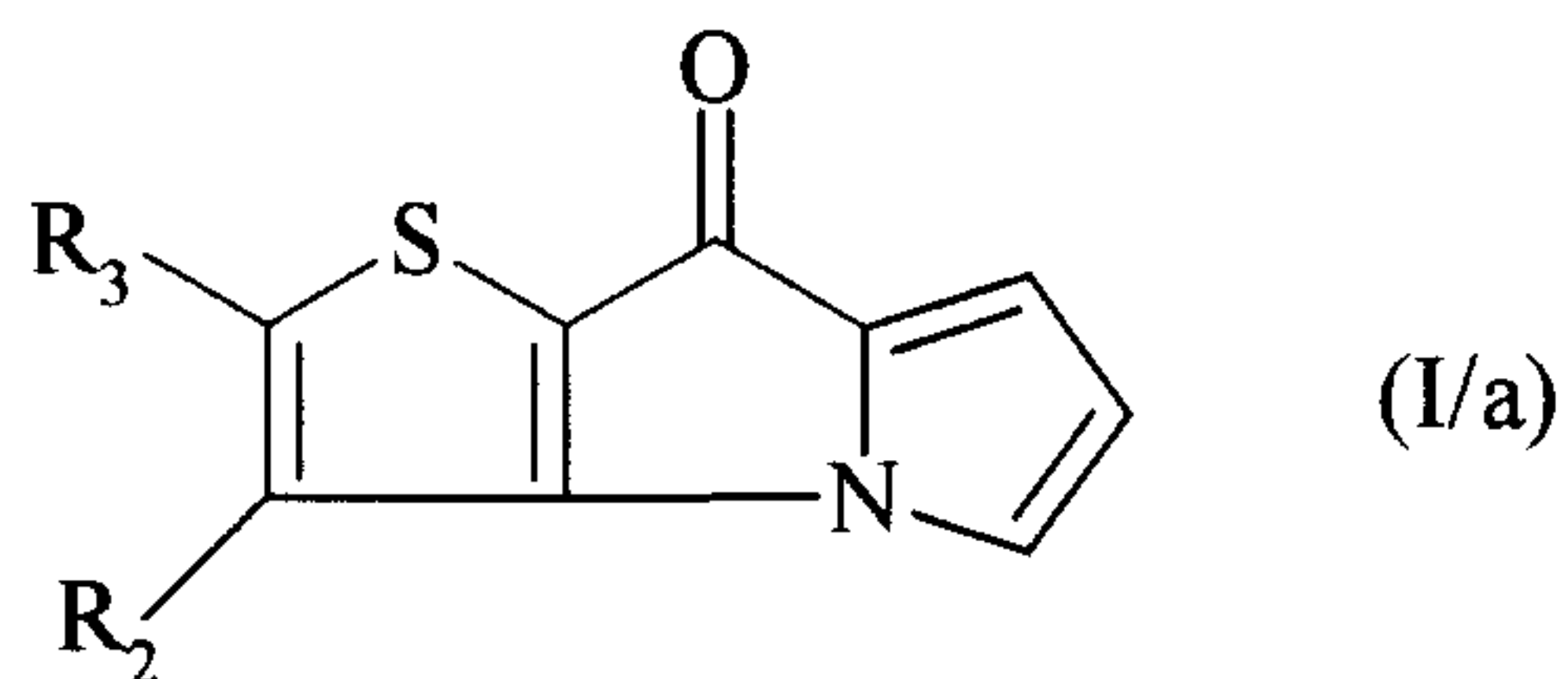
dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment,

5 puis que l'on fait réagir en présence de pyrrolidine, pour conduire aux composés de formule (IX) :



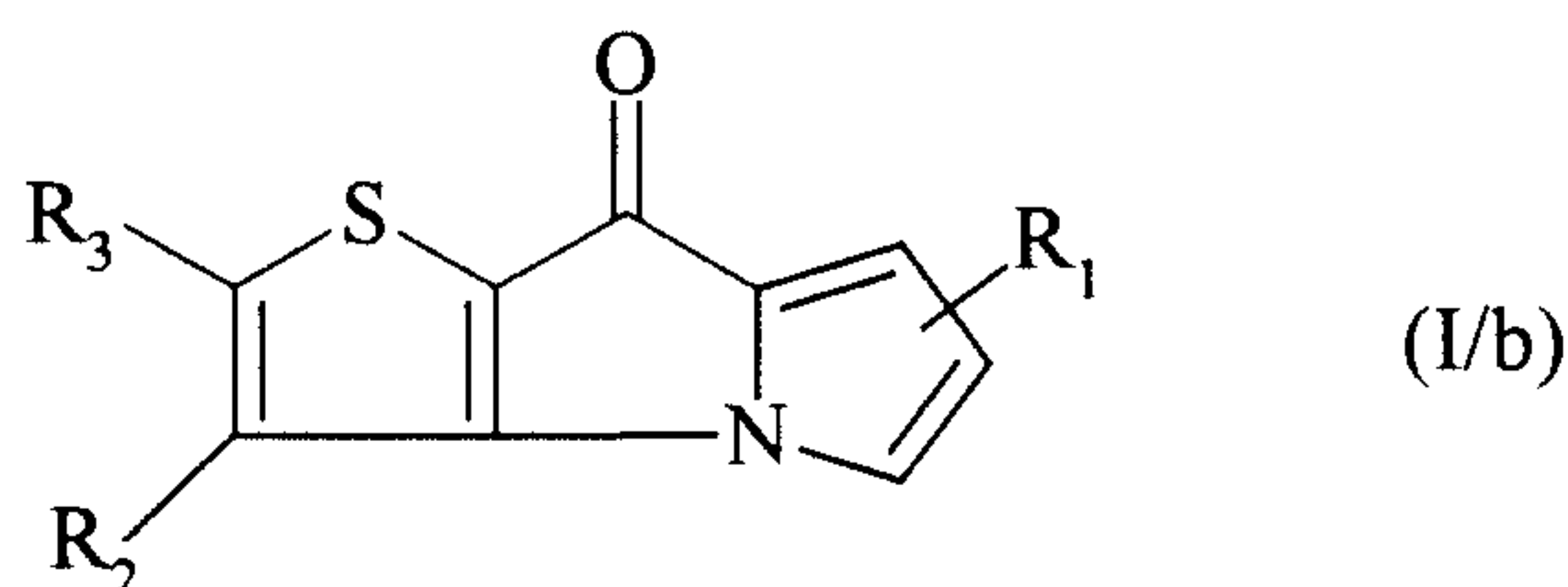
dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment,

10 composés de formule (IX) que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore, pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment,

15 composés de formule (I/a) dont on fonctionnalise le noyau pyrrole selon des conditions classiques de synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₂, R₃ et R₁ sont tels que définis dans la formule (I), excepté que R₁ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène,

les composés (I/a) et (I/b) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formules (II) et (VI) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de synthèse organique.

Les composés de formule (I) présentent des activités antitumorales particulièrement intéressantes. Ils ont une excellente cytotoxicité in vitro sur des lignées cellulaires et notamment des lignées établies à partir de tumeurs solides humaines, et sont très bien tolérés in vivo. Les propriétés caractéristiques de ces composés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), leurs isomères optiques ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

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

produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les différents stades conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

- 5 Les structures des composés décrits dans les exemples et les stades de synthèse ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse ...).

EXEMPLE 1 : 3-(2-Méthoxyphényl)-8H-thiéno[2,3-b]pyrrolizine-8-one

Stade A : α -Hydroxyméthylidène-(2-méthoxyphényl)acétonitrile, sel de sodium

- 10 A une solution de 0,34 mol de sodium dans 150 ml de méthanol, refroidie à 0°C, sont additionnés successivement 1 équivalent de formiate d'éthyle, et 1 équivalent de 2-(2-méthoxyphényl)acétonitrile. Le milieu réactionnel est alors chauffé pendant une heure à 60°C, puis dilué par addition de solvant, laissant apparaître un nouveau précipité qui est filtré puis séché sous vide permettant d'isoler le produit attendu.

- 15 Point de fusion : > 250°C

Stade B : α -(Phénylsulfonyloxyméthylidène)-2-méthoxyphénylacétonitrile

- 20 A une suspension de 0,3 mol du composé obtenu dans le stade A dans 100 ml de diméthylformamide, refroidie à 0°C est additionné, goutte à goutte, 1 équivalent de chlorure de 2-méthoxyphényl-sulfonyle. Après 2 heures d'agitation, 100 ml d'eau sont additionnés entraînant la formation d'un précipité. Celui-ci est filtré puis séché sous vide permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 250°C

Stade C : 3-Amino-4-(2-méthoxyphényl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle

11 mmol de sodium sont dissous dans 100 ml de méthanol. Après refroidissement du

milieu réactionnel à l'aide d'un bain de glace, 4,5 mmol de thioglycolate de méthyle, puis 3,7 mmol du composé obtenu dans le stade B sont additionnés. Après 2 heures de réaction, 100 ml d'eau sont additionnés, entraînant la formation d'un précipité qui est filtré puis séché, permettant d'isoler le produit attendu.

5 Point de fusion : 110°C

Stade D : 4-(2-Méthoxyphényl)-3-(1H-1-pyrrolyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle

5,2 mmol de diméthoxytétrahydrofurane et 5,2 mmol de chlorure de 4-chloropyridinium dans 100 ml de dioxane, sont agités 15 minutes à température ambiante, puis 5,2 mmol du composé obtenu dans le stade C sont additionnés. Le mélange réactionnel est alors porté au reflux du solvant pendant 3 heures, puis filtré. Après concentration sous pression réduite du filtrat, le résidu obtenu est cristallisé par trituration dans l'éther éthylique, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 148°C

15 **Stade E : 4-(2-Méthoxyphényl)-3-(1H-1-pyrrolyl)-2-thiophène-N-pyrrolidino
carboxamide**

Une solution de 3,8 mmol du composé obtenu dans le stade D, dans 50 ml de pyrrolidine est portée au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, 100 ml d'eau sont ajoutés entraînant la formation d'un précipité qui est filtré, rincé à l'éther de pétrole, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

20 Point de fusion : 108°C

Stade F : 3-(2-Méthoxyphényl)-8H-thiéno[2,3-b]pyrrolizine-8-one

Une solution de 2,7 mmol du composé obtenu dans le stade E dans 50 ml d'oxychlorure de phosphore est portée au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est cristallisé dans l'éther, filtré et lavé à l'éther de pétrole. Les cristaux sont alors jetés dans 100 ml de soude aqueuse à 10 % et agités à 50°C pendant 1 heure. Le solide est ensuite filtré, séché puis purifié par chromatographie sur gel

de silice (chloroforme) permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 142°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
5 <i>calculé</i>	68,31	3,94	4,98
<i>trouvé</i>	68,24	4,04	4,84

EXEMPLE 2 : 3-(3-Méthoxyphényl)-8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à F, en utilisant comme substrat dans le stade A le 2-(3-méthoxyphényl)acétonitrile.

10 Point de fusion : 150°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	68,31	3,94	4,98
<i>trouvé</i>	63,48	3,94	4,29

15 **EXEMPLE 3 : 3-(3,4-Diméthoxyphényl)-8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à F, en utilisant comme substrat dans le stade A le 2-(3,4-diméthoxyphényl)-acétonitrile.

Point de fusion : 190°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
20 <i>calculé</i>	65,58	4,21	4,50
<i>trouvé</i>	64,45	4,12	4,46

EXEMPLE 4 : 3-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one

25 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à F, en utilisant comme substrat dans le stade A, celui utilisé dans l'exemple 3.

Point de fusion : 168°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	65,08	3,07	4,74
<i>trouvé</i>	59,30	3,77	4,39

5 **EXEMPLE 5 : 3-(3,4,5-Triméthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à F, en utilisant comme substrat dans le stade A, le 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-acétonitrile.

Point de fusion : 180°C

Microanalyse élémentaire :

10		% C	% H	% N
	<i>calculé</i>	63,33	4,43	4,10
	<i>trouvé</i>	63,26	4,86	4,22

EXEMPLE 6 : 3-(2-Hydroxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one

Une solution, de 1,1 mmol du composé de l'exemple 1 et de 1,1 mmol de tribromure de bore dans le chloroforme, est agitée 30 minutes à température ambiante. Après addition de 100 ml d'eau, le précipité formé est filtré, séché puis recristallisé dans l'éthanol permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 192°C

Microanalyse élémentaire :

20		% C	% H	% N
	<i>calculé</i>	67,40	3,39	5,24
	<i>trouvé</i>	66,49	3,25	5,48

EXEMPLE 7 : 3-(3-Hydroxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one

On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 2.

Point de fusion : > 260°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	67,40	3,39	5,24
<i>trouvé</i>	64,19	3,24	4,86

5 **EXEMPLE 8 : 3-(3,4-Dihydroxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one**

On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 3.

Point de fusion : > 260°C

EXEMPLE 9 : 3-(4-Ethoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one10 **Stade G : 3-(4-Méthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one**

Le produit est obtenu selon les conditions opératoires décrites dans la demande de brevet EP718299.

Stade H : 3-(4-Ethoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

15 A une solution de 1,4 mmol de sodium dans 100 ml de méthanol sont additionnées 1,4 mmol du composé obtenu dans le stade G et 15 ml de bromure d'éthyle. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé jusqu'à disparition complète du substrat en chromatographie sur couche mince (dichlorométhane/méthanol : 9/1). Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, puis le solide obtenu est agité dans l'hydroxyde de sodium aqueuse 0,5 N. Après filtration et lavage à l'eau, les cristaux sont séchés puis recristallisés dans un
20 mélange méthanol/éthanol : 1/2, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 200°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	69,13	4,44	4,74
25 <i>trouvé</i>	69,07	4,44	4,96

EXEMPLE 10 : 3-(4-Propoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

On procède comme dans le stade H de l'exemple 9 en utilisant comme réactif le bromure de *n*-propyle. Le produit est recristallisé dans un mélange méthanol/isopropanol : 1/2.

Point de fusion : 172°C

5 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	69,88	4,89	4,53
<i>trouvé</i>	69,06	4,65	4,87

EXEMPLE 11 : 3-(4-Butoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

10 On procède comme dans le stade H de l'exemple 9, en utilisant comme réactif le bromure de *n*-butyle. Le produit est recristallisé dans l'éthanol.

Point de fusion : 129°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
15 <i>calculé</i>	70,56	5,30	4,33
<i>trouvé</i>	69,84	5,28	4,65

EXEMPLE 12 : 6-Bromo-3-(4-méthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

20 A une solution de 1,8 mmol de 3-(4-méthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one dans 50 ml de chloroforme sont additionnés 2,1 mmol de brome. Après deux heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 186°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
25 <i>calculé</i>	53,35	2,80	3,89
<i>trouvé</i>	52,58	2,82	4,12

EXEMPLE 13 : 2,6-Dibromo-2-(4-méthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

Le produit est isolé lors de la chromatographie sur gel de silice effectuée sur le composé de l'exemple 12.

Point de fusion : 202°C

5 *Microanalyse élémentaire* :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	43,76	2,07	3,19
<i>trouvé</i>	43,48	2,02	3,58

EXEMPLE 14 : 3-(3-Hydroxy-4-méthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

10 Une solution de 0,6 mmol du composé de l'exemple 3 et d'un excès de chlorure d'aluminium dans le chloroforme est agitée à 50°C pendant 30 minutes. Après concentration sous pression réduite, le résidu est agité dans l'eau pendant 30 minutes pour fournir des cristaux rouges. Après filtration, une chromatographie sur gel de silice (chloroforme) permet d'isoler le produit attendu.

15 *Point de fusion* : 180°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	64,63	3,73	4,71
<i>trouvé</i>	62,89	3,84	4,69

EXEMPLE 15 : 6-Nitro-3-(4-méthoxyphényl)-8H-thiéno-[2,3-b]pyrrolizine-8-one

20 Une solution de 1 mmol du composé obtenu dans l'exemple 12 dans 50 ml de nitrométhane est agitée 12 heures à température ambiante, puis le mélange réactionnel est jeté sur une solution de potasse 1M. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une
25 chromatographie sur gel de silice (chloroforme) permet d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 16 : 6-Amino-3-(4-méthoxyméthyl)-8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizin-8-one

Une solution contenant 1 équivalent du composé obtenu dans l'exemple 14 dans 30 ml de méthanol et 100 mg de Palladium sur charbon à 10 % est chauffée pendant 2 heures à 40°C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur CÉLITE™, puis concentré sous pression réduite, permettant d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 17 : 6-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one

1 équivalent du composé obtenu dans l'exemple 12 est agité, à température ambiante, dans une solution de méthylate de sodium. Après 12 heures de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris au dichlorométhane, puis la phase organique est lavée par une solution saturée au NaCl, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 18 : Butyrate de 2-(butyryloxy)-4-(8-oxo-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl)phényl

A une solution de 1,7 mmoles du composé de l'exemple 8 dans 50 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés goutte à goutte 2,2 équivalents d'anhydride butanoïque. Après une heure de reflux puis refroidissement, quelques gouttes d'eau et 50 ml de soude à 5 % sont additionnés au milieu réactionnel. La phase organique est ensuite extraite, séchée, filtrée puis évaporée sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	65,23	4,99	3,30
<i>trouvé</i>	65,11	4,93	4,02

EXEMPLE 19 : Pivalate de 2-hydroxy-4-(8-oxo-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl)phényl

On procède comme dans l'exemple 18 en utilisant comme réactif l'anhydride 1,1-diméthylpropanoïque.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
5 <i>calculé</i>	65,38	4,66	3,81
<i>trouvé</i>	65,18	4,69	3,73

EXEMPLE 20 : Acétate de 2-(acétyloxy)-4-(8-oxo-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl)phényl

On procède comme dans l'exemple 18 en utilisant comme réactif l'anhydride acétique.

10 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	62,11	3,56	3,81
<i>trouvé</i>	62,18	3,53	3,97

EXEMPLE 21 : Propionate de 4-(8-oxo-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl)-2-(propionyloxy)phényl

15

On procède comme dans l'exemple 18 en utilisant comme réactif l'anhydride propanoïque.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	63,78	4,33	3,54
20 <i>trouvé</i>	63,50	4,29	3,51

EXEMPLE 22 : 3-[3-(benzyloxy)-4-méthoxyphényl]-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-8-one

Préparation A : 2-[3-(Benzyloxy)-4-méthoxyphényl]acétonitrile

Stade 1 : 3-Benzyloxy-4-méthoxybenzaldéhyde

25 A une suspension de 0,33 mol de 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde dans 400 ml de méthanol sont additionnés 1,2 équivalents de K₂CO₃ et 1,2 équivalents de bromure de

benzyle. Après 24 heures de reflux, le milieu réactionnel est filtré à chaud puis la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu isolé est repris dans 300 ml de chloroforme puis lavé à l'eau. Après extraction, séchage et filtration, une évaporation sous pression réduite de la phase organique permet d'isoler le produit attendu.

5 **Stade 2 : [3-(Benzyloxy)-4-méthoxyphényl]méthanol**

Une solution de 0,35 mol du composé obtenu dans le stade 1 dans 400 ml de méthanol et 1,5 équivalents de borohydrure de sodium est agitée 6 heures à température ambiante, puis 500 ml d'eau acidulée sont lentement ajoutées. Le précipité obtenu est repris dans l'éther, puis la phase organique est extraite, séchée, filtrée puis évaporée sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

10

Stade 3 : 2-Benzyloxy-4-chlorométhyl-1-méthoxybenzène

Une solution de 0,32 mol du composé obtenu dans le stade 2 et 1,2 équivalents de chlorure de thionyle dans 300 ml de dioxane est agitée à température ambiante. Après 1 heure de réaction, 500 ml d'eau sont additionnés. Le précipité formé est filtré, rincé à l'eau, puis séché permettant d'isoler le produit attendu.

15

Stade 4 : 2-[3-(Benzyloxy)-4-méthoxyphényl]acétonitrile

Une solution de 0,22 mol du composé obtenu au stade 3 dans 300 ml d'acétonitrile et 1,1 équivalents de cyanure de tétraéthylammonium est agitée une journée à température ambiante, puis 500 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % sont additionnés. Le précipité obtenu est repris dans l'éther, puis la phase organique est extraite, séchée, filtrée et évaporée sous pression réduite, permettant d'isoler le produit attendu.

20

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	75,86	5,96	5,52
25 <i>trouvé</i>	75,83	6,12	5,55

Le produit de la Préparation A est alors soumis aux réactions décrites dans l'exemple 1, des stades A à F, permettant d'isoler le produit "titre" attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
5 <i>calculé</i>	71,30	4,42	3,62
<i>trouvé</i>	71,52	4,67	3,77

EXEMPLE 23 : 3-[4(Benzyloxy)-3-méthoxyphényl]-8H-thiéno[2,3-b]pyrrolizin-8-one

Préparation B : 2-[4-(Benzyloxy)-3-méthoxyphényl]acétonitrile

10 On procède comme dans la Préparation A, des stades 1 à 4, en utilisant comme substrat au stade 1 le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	75,86	5,96	5,52
<i>trouvé</i>	75,62	6,02	5,88

15 Le produit de la Préparation B est alors soumis aux réactions décrites dans l'exemple 1, des stades A à F, permettant d'isoler le produit "titre" attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	71,30	4,42	3,62
20 <i>trouvé</i>	70,87	4,32	3,64

EXEMPLE 24 : 3-(4-Hydroxy-3-méthoxyphényl)-8H-thiéno[2,3-b]pyrrolizin-8-one

25 1 mmol du composé de l'exemple 23 dissous dans un excès d'acide bromhydrique dans de l'acide acétique à 33 % est agité 30 minutes à température ambiante. Après addition de 100 ml d'eau, un précipité est formé, celui-ci étant filtré puis séché. Une chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/hexane : 1/2) permet d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 25 : Acétate de 2-méthoxy-5-(8-oxo-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl) phényl

On procède comme dans l'exemple 18 en utilisant comme substrat le composé de l'exemple 24 et en réalisant la réaction dans l'acide acétique en présence d'anhydride acétique.

5 **Microanalyse élémentaire :**

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	63,70	3,86	4,12
<i>trouvé</i>	63,25	4,46	4,37

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

10 **EXEMPLE 26 : Cytotoxicité in vitro**

Six lignées cellulaires ont été utilisées :

- 2 leucémies murines, P388 et L1210,
- 1 carcinome pulmonaire humain, non à petites cellules, A549,
- 1 carcinome épidermoïde humain, KB-3-1 et la lignée résistante correspondante, KB-A1
- 15 dont la résistance multidrogue a été induite par l'adriamycine (ADR),
- 1 carcinome ovarien humain, IGROV1.

Les cellules sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH = 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées

20 aux composés cytotoxiques. Les cellules sont ensuite incubées pendant 2 jours (P388, L1210) ou 4 jours (A549, KB-A1, KB-3-1, IGROV1). Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (*Cancer Res.* **1987**, 47, 939-942).

Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la

25 prolifération des cellules traitées. Lors de ces tests, le composé de l'exemple 8 présente les IC₅₀ mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Composés testés	IC ₅₀ nM					
	P388	L1210	A549	KB-3-1	KB-A1	IGROV1
Exemple 8	356	222	122	33	22	56

Le composé de l'exemple 8 est plus puissant sur les cellules issues de tumeurs solides humaines, que sur les deux leucémies murines, résultat particulièrement surprenant et intéressant.

5 **EXEMPLE 27 : Action sur le cycle cellulaire**

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (V/V), lavées 2 fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml de iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Le composé de l'exemple 8 induit une accumulation à 80-90 % des cellules en phase G2+M après 21 heures à une concentration de 500 nM.

EXEMPLE 28 : Activité *in vivo* : activité antitumorale des composés sur la leucémie P388

15 La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick USA). Les cellules tumorales (10⁶ cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris BDF1 femelles (Iffa-Credo, France) pesant de 18 à 20 g (groupes de 6 animaux). Les produits ont été administrés une fois par jour pendant 4 jours (J1-4) aux doses indiquées, par voie intrapéritonéale.

20 L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôlés}} \times 100$$

Le composé de l'exemple 8 est actif à partir de la dose de 25 mg/kg et il peut permettre d'augmenter la survie des animaux traités de 70 %.

EXEMPLE 29 : Activité in vivo : activité antitumorale des composés sur le carcinome ovarien IGROV1

5 Les cellules tumorales IGROV1 (10^7 cellules) ont été incubées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris nude BABL/C (groupes de 5 animaux). Les produits ont été administrés une fois par semaine aux jours 4, 11 et 18, par voie intrapéritonéale. L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C comme défini précédemment.

Le composé de l'exemple 8 est actif à la dose de 200 mg/kg et il augmente la survie des animaux traités de 60 % (T/C = 160 %).

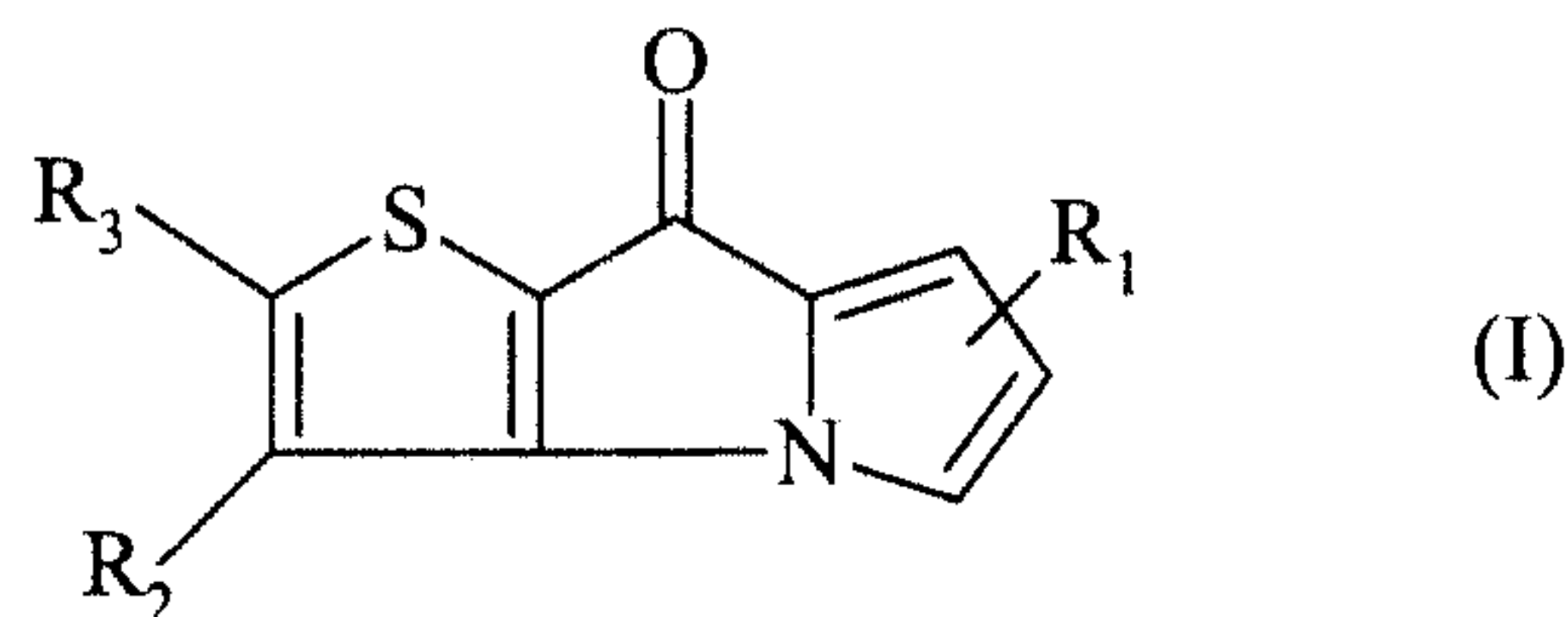
10 **EXEMPLE 30 : Composition pharmaceutique : comprimés**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

15	Composé de l'exemple 8	10 g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Talc	2 g

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit.

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 R_1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, nitro, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié),
- 10 R_2 représente un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
- R_3 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, nitro, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou un
- 15 groupement amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié),

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que lorsque R_1 et R_3 représentent simultanément un atome d'hydrogène, alors R_2 ne peut pas représenter un groupement phényle éventuellement

20 substitué en position *para* par un atome de brome, de chlore, de fluor, un groupement méthoxy ou hydroxy.

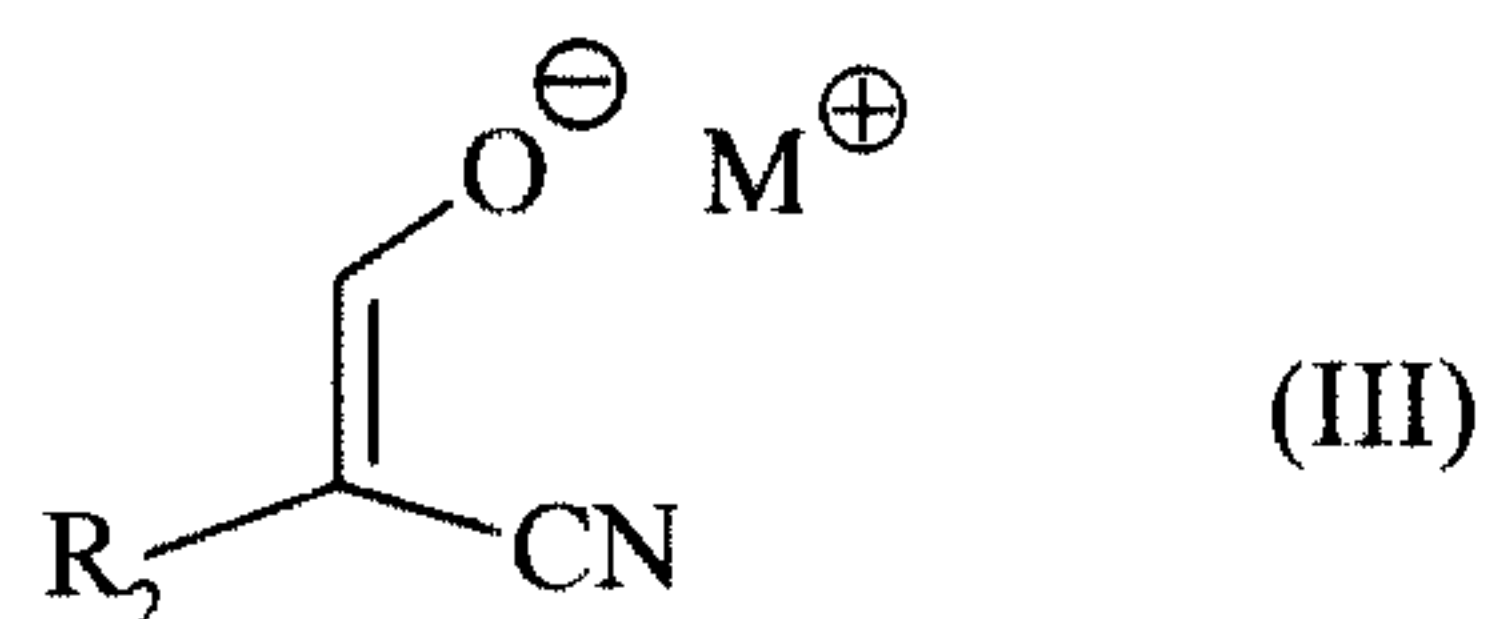
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₂ représente un groupement phényle substitué par au moins un groupement, choisi de façon identique ou différente, parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino, mono ou dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, méthylènedioxy, éthylènedioxy, alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que R₂ représente un groupement phényle substitué par au moins un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un atome d'hydrogène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-(3,4-dihydroxyphényl)-8*H*-thiéno-[2,3-*b*]pyrrolizine-8-one.
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acétate de 2-méthoxy-5-(8-oxo-8*H*-thiéno[2,3-*b*]pyrrolizin-3-yl)phényl.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



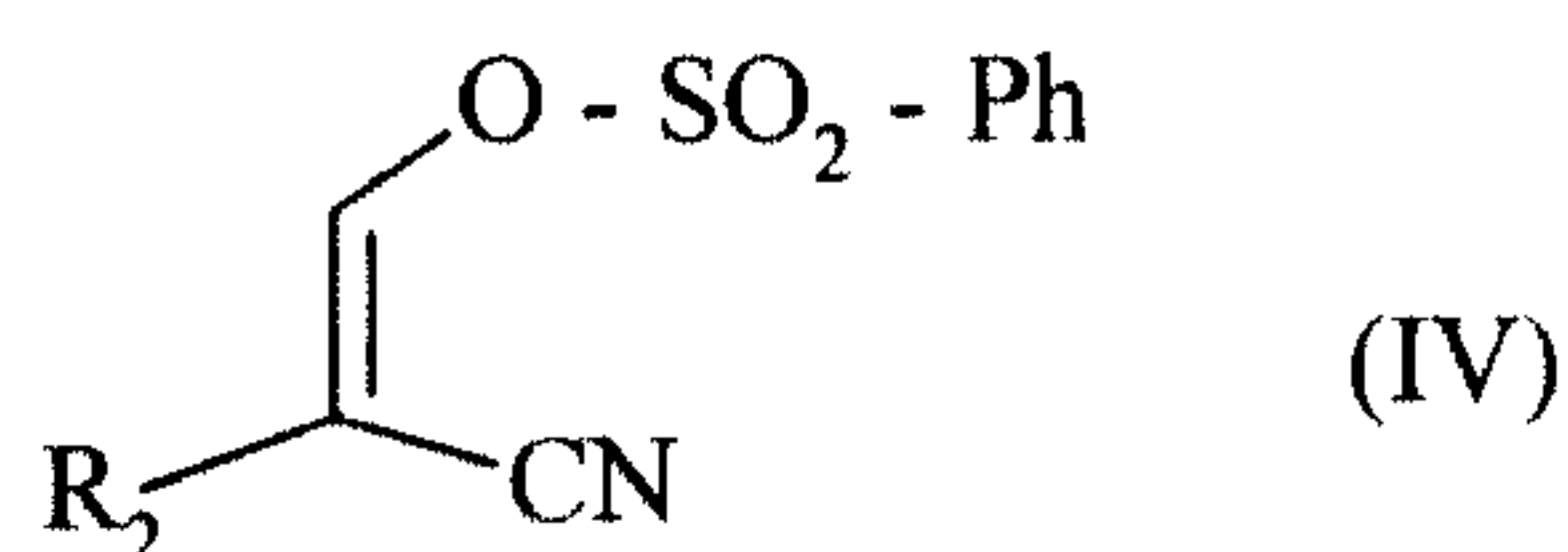
dans laquelle R₂ est tel que défini dans la formule (I),
composés de formule (II) que l'on fait réagir en présence d'un métal alcalin, avec du

formiate d'éthyle, pour conduire aux composés de formule (III) :



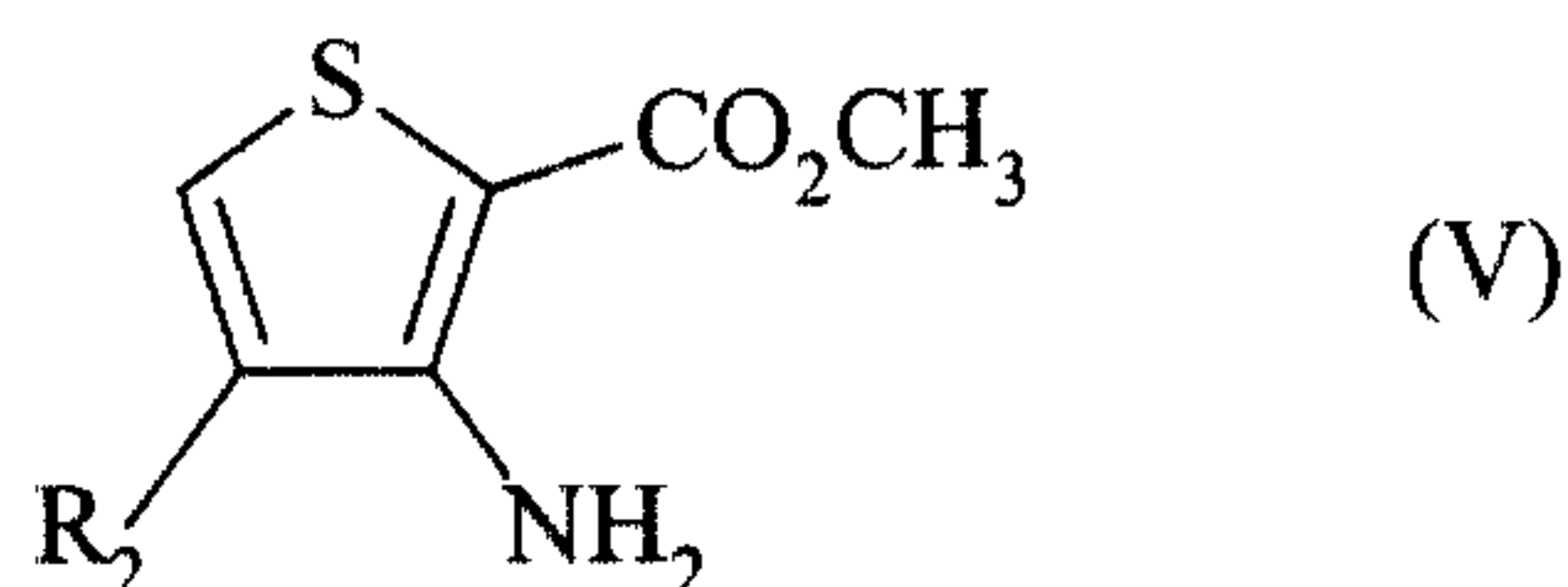
dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment et M^+ représente un cation alcalin,

- 5 composés de formule (III) que l'on place dans des conditions d'addition nucléophile en présence de chlorure de phénylsulfonyl, pour conduire aux composés de formule (IV) :



dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

- composés de formule (IV) sur lequel on fait réagir du thioglycolate de méthyle, pour
10 conduire aux composés de formule (V) :

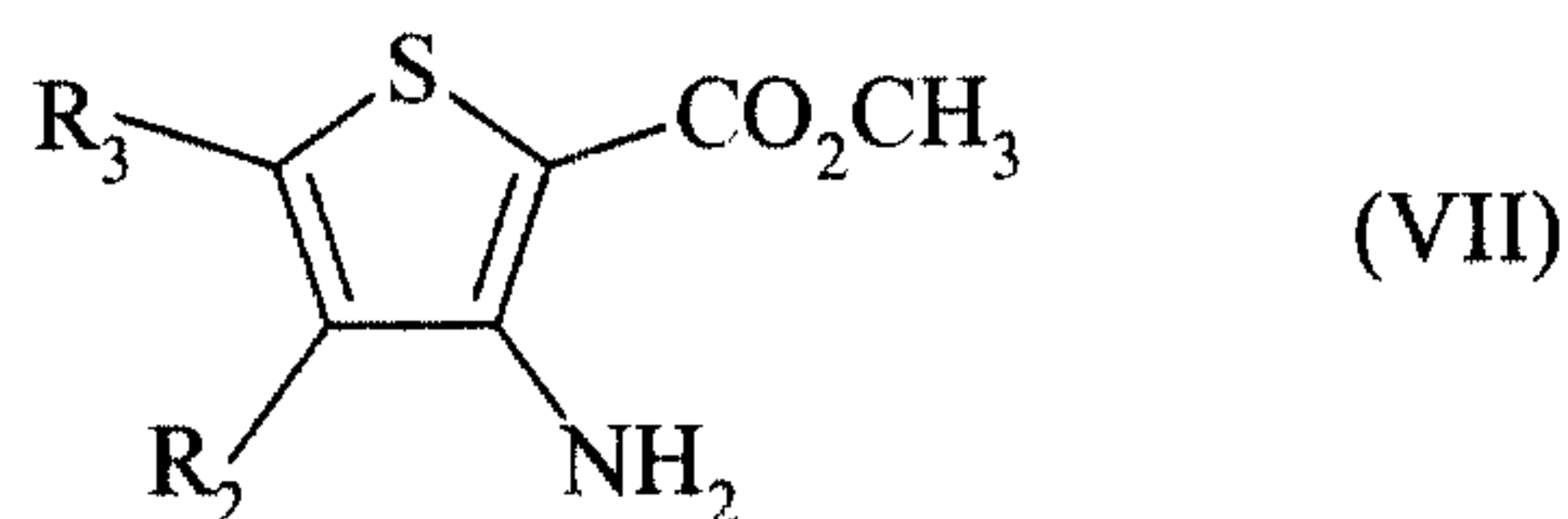


dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

composés de formule (V) dont on protège le groupement amino, puis que l'on fait réagir avec un composé de formule (VI) :

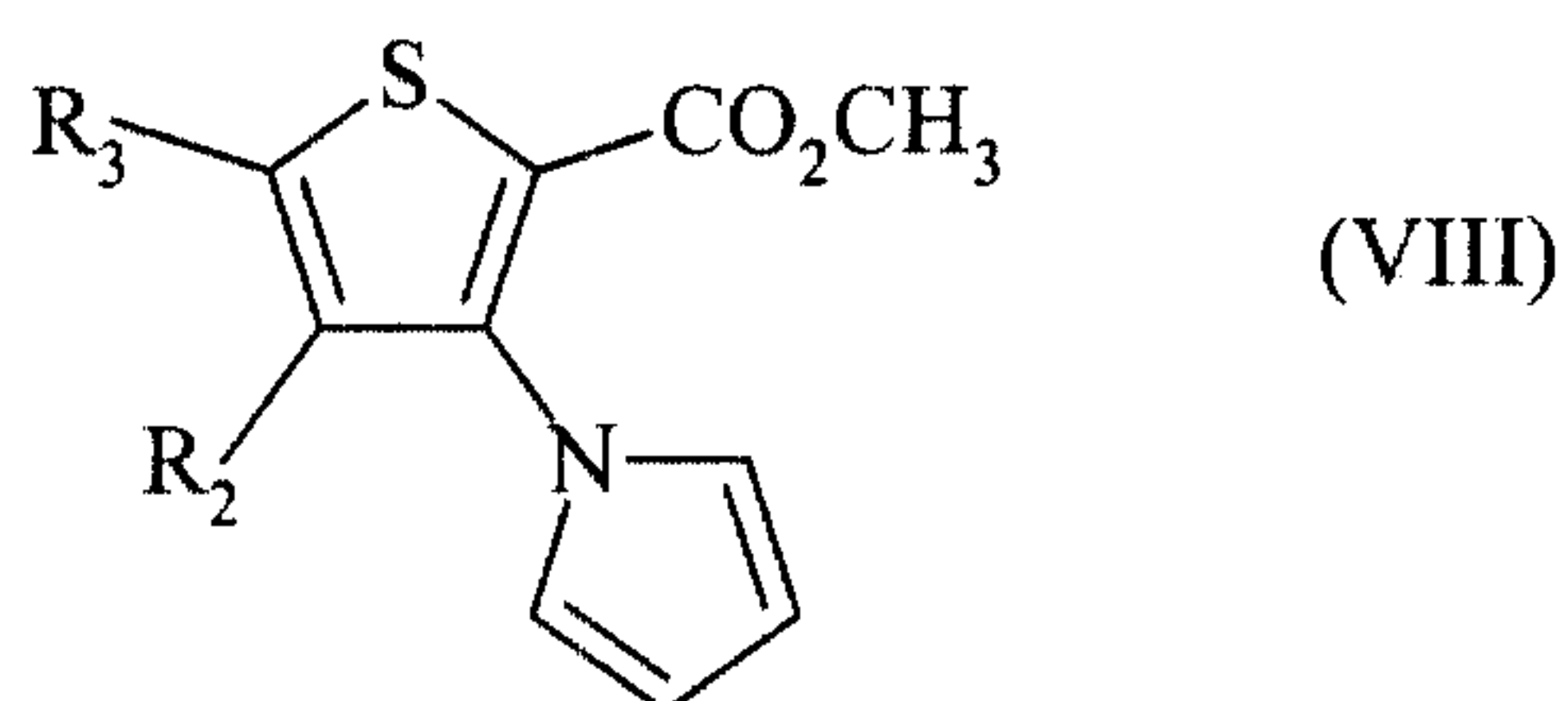
- 15 $\text{R}_3 - \text{X} \quad (\text{VI})$

dans laquelle X représente un groupement libérable et R_3 est tel que défini dans la formule (I), puis dont on déprotège la fonction amino, pour conduire aux composés de formule (VII) :

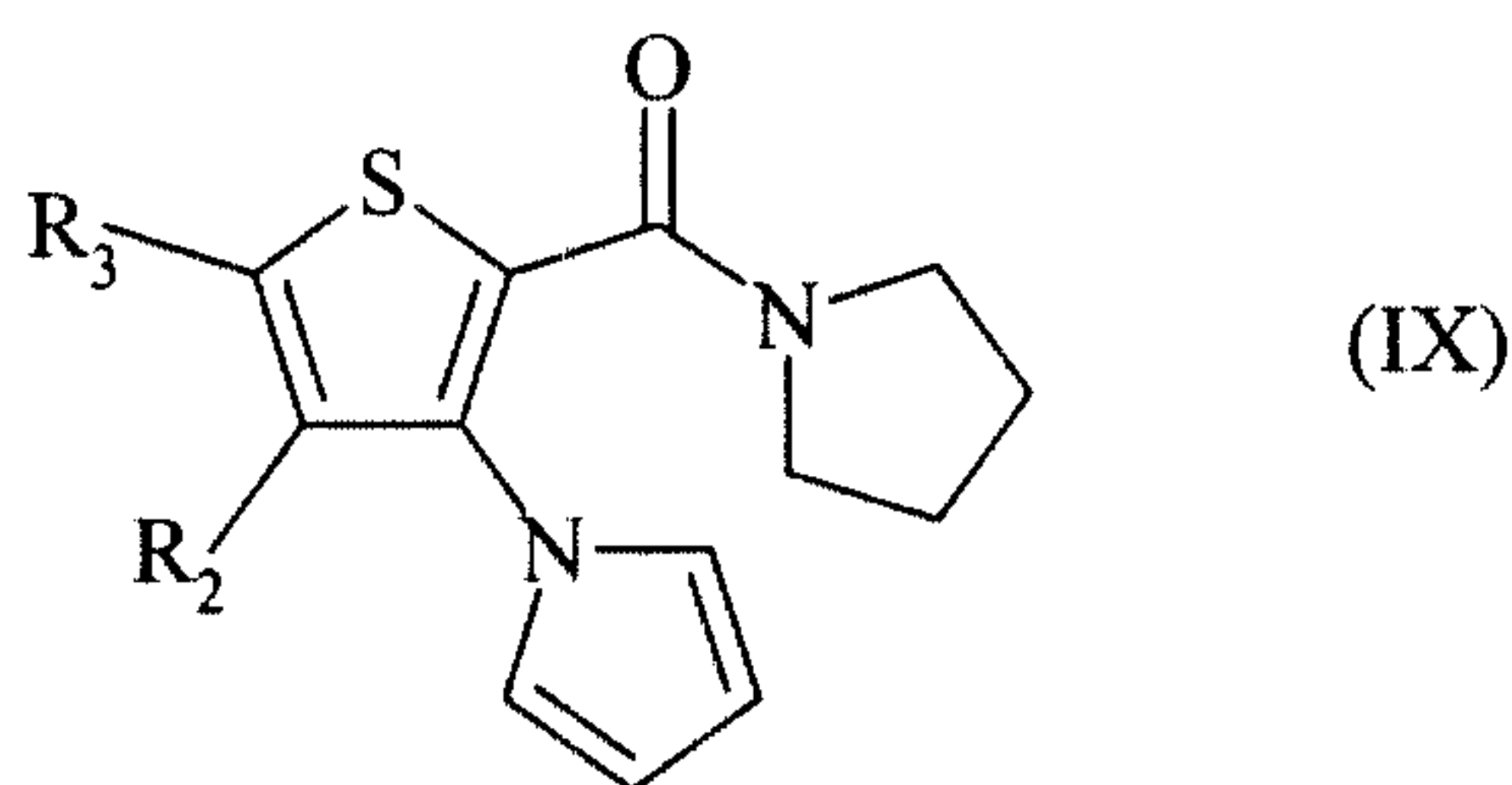


- 20 dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (VII) que l'on place en présence de diméthoxytétrahydrofurane et de chlorure de 4-chloropyridinium, pour conduire aux composés de formule (VIII) :

24

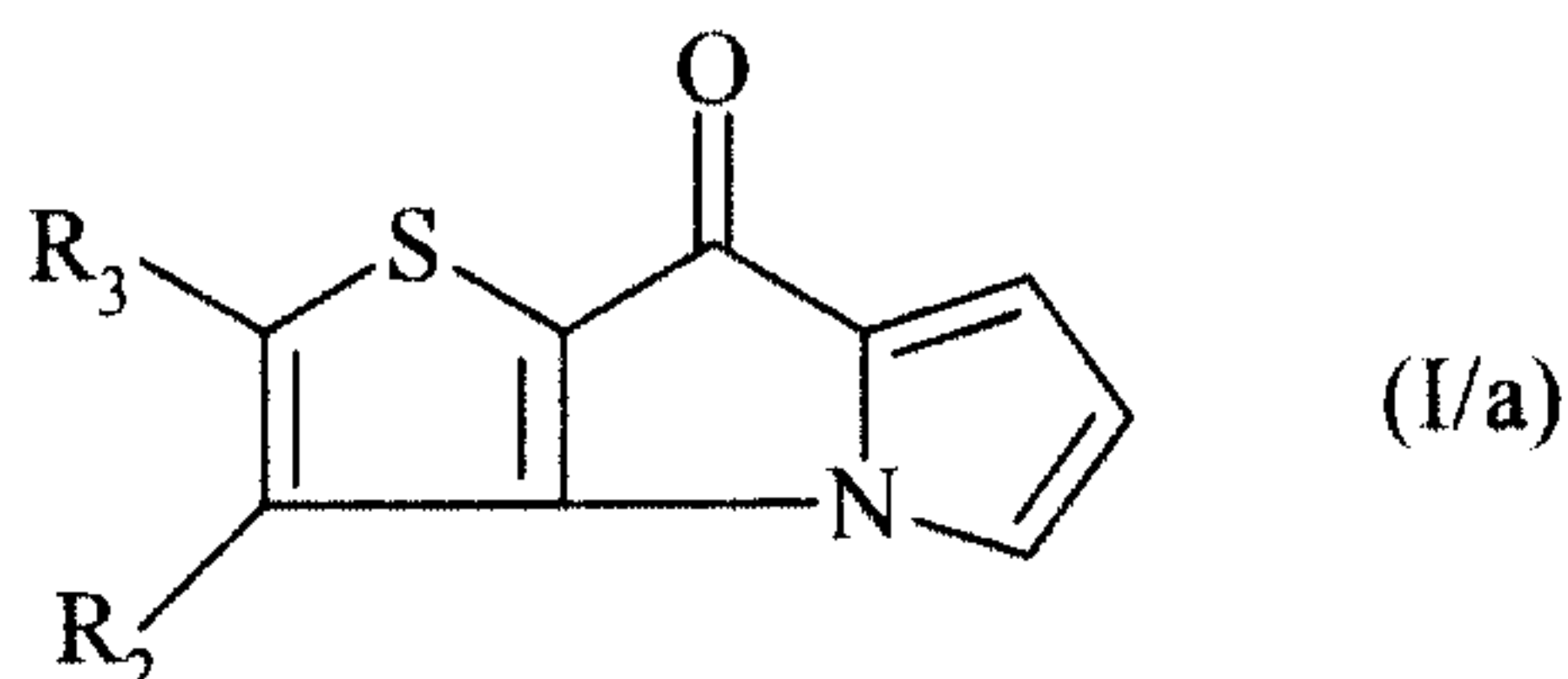


dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment,
 puis que l'on fait réagir en présence de pyrrolidine, pour conduire aux composés de
 formule (IX) :

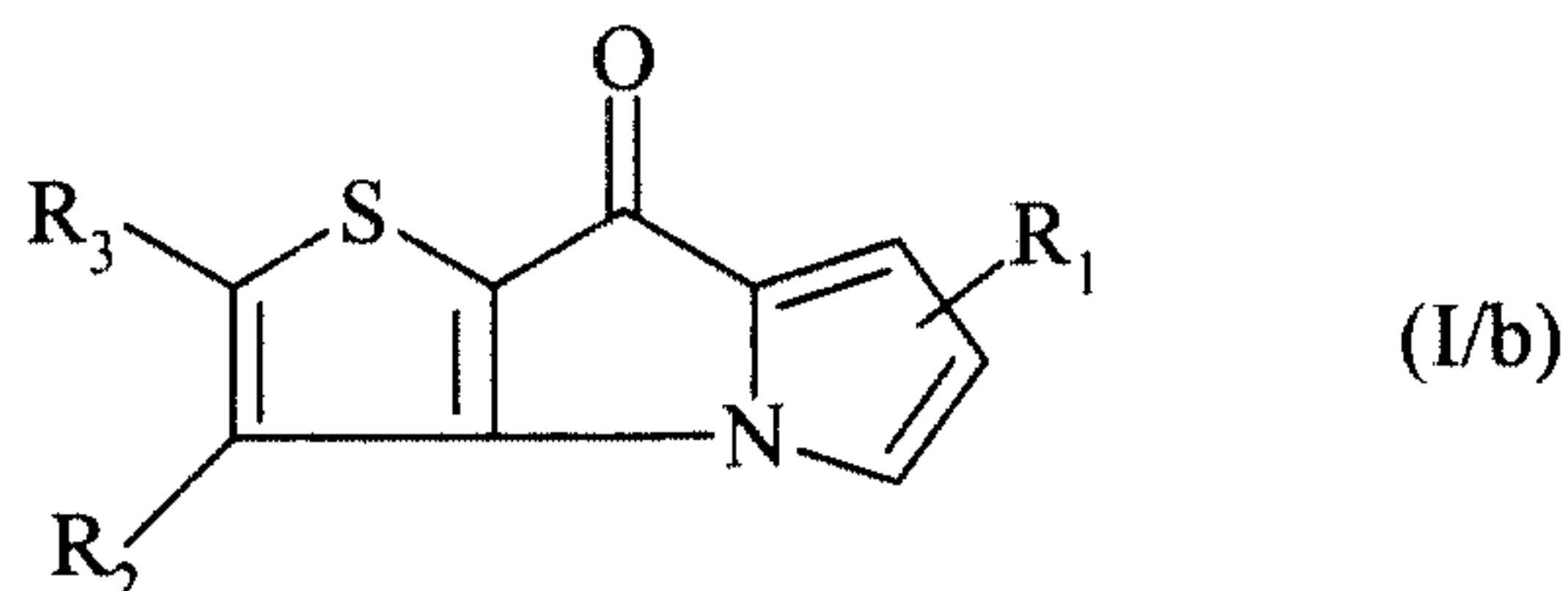


5

dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment,
 composés de formule (IX) que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore, pour
 conduire aux composés de formule (I/a),



10 dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment,
 composés de formule (I/a) dont on fonctionnalise le noyau pyrrole pour conduire aux
 composés de formule (I/b),



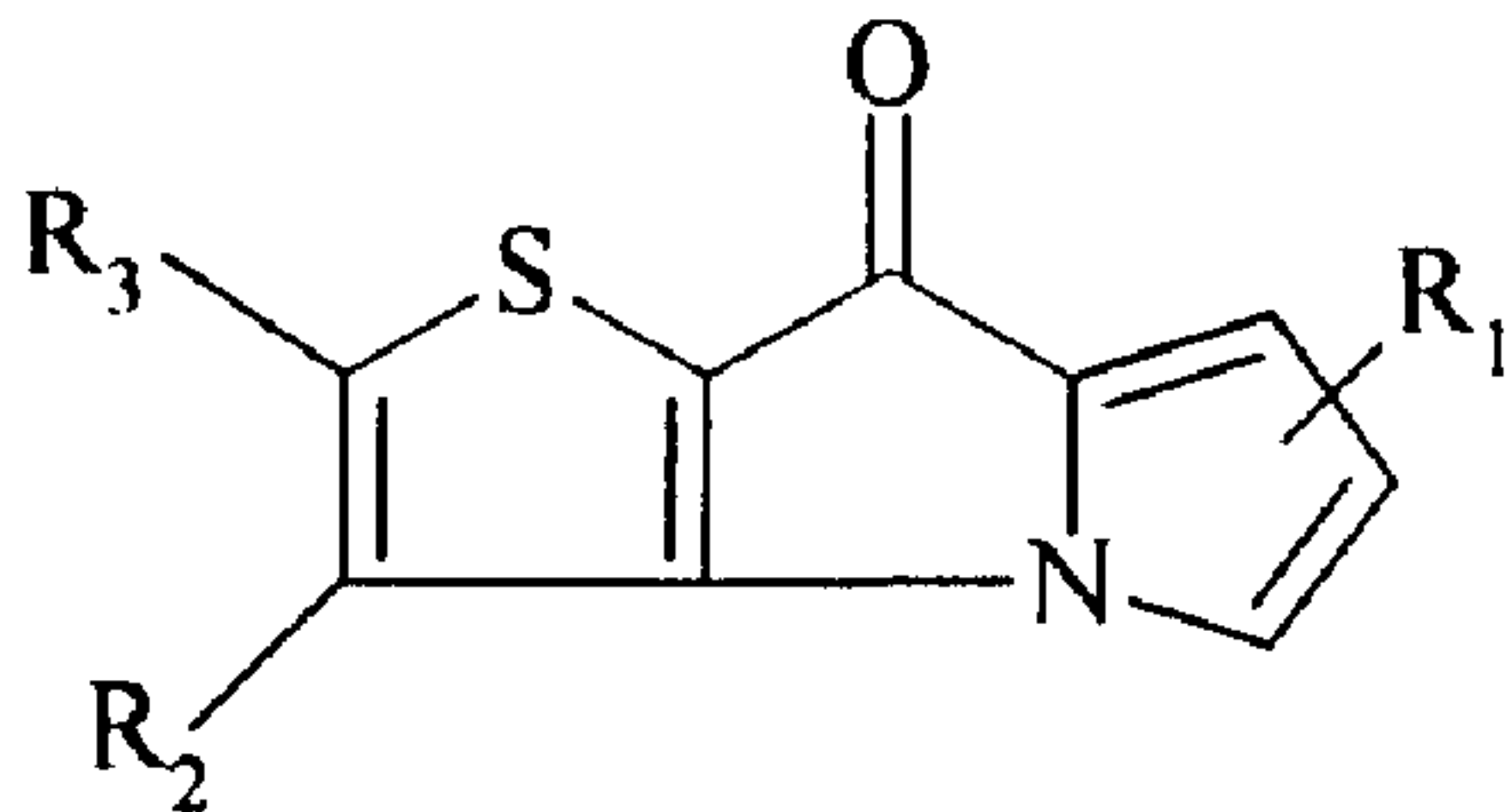
15 dans laquelle R_2 , R_3 et R_1 sont tels que définis dans la formule (I), excepté que R_1 ne peut
 pas représenter un atome d'hydrogène,

les composés (I/a) et (I/b) forment l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie,
 le cas échéant, que l'on sépare éventuellement, le cas échéant, en leurs différents isomères,

et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, en combinaison avec un ou
5 plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, utiles dans le traitement du cancer.



(I)