



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2000/06/16

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2000/12/16

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2005/02/15

(30) Priorité/Priority: 1999/06/16 (99.07611) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 491/052, A61K 31/4741,
A61P 35/00, C07D 491/153

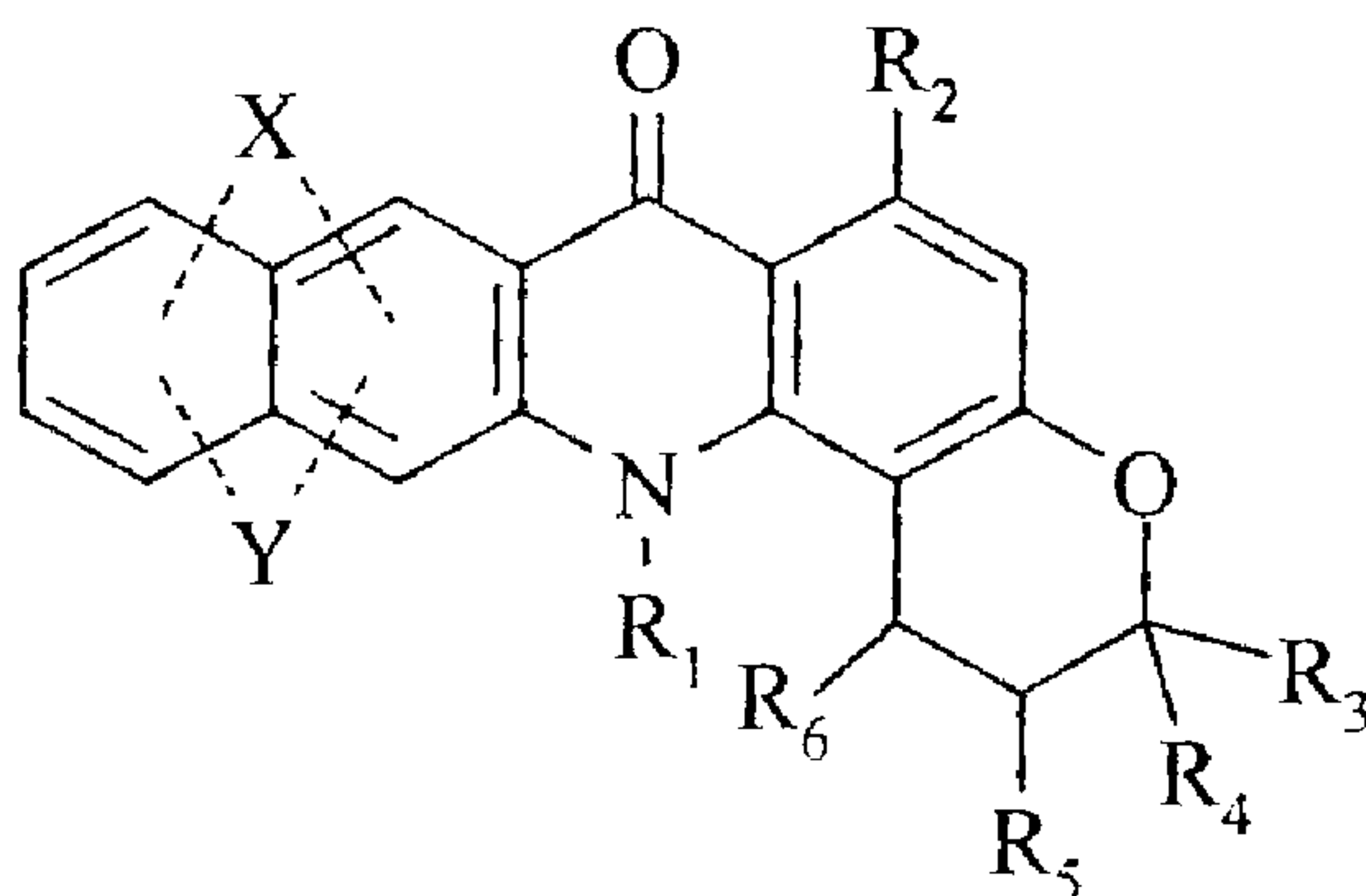
(72) Inventeurs/Inventors:
KOCH, MICHEL, FR;
TILLEQUIN, FRANCOIS, FR;
MICHEL, SYLVIE, FR;
ATASSI, GHANEM, FR;
PIERRE, ALAIN, FR;
RENARD, PIERRE, FR;
PFEIFFER, BRUNO, FR

(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE CARBOXYLATE DE 7-OXO-2,3,7,14-TETRAHYDRO-1H-BENZO[B]PYRANO[3,2-H]ACRIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW DERIVATIVES OF 7-OXO-2,3,7,14-TETREHYDRO-1H-BENZO[B]PYRANO[3,2-H]ACRIDINE CARBOXYLATE, THE PROCEDURE FOR PREPARING SAME AND THE PHARMACEUTICAL COMPOUNDS CONTAINING SAME



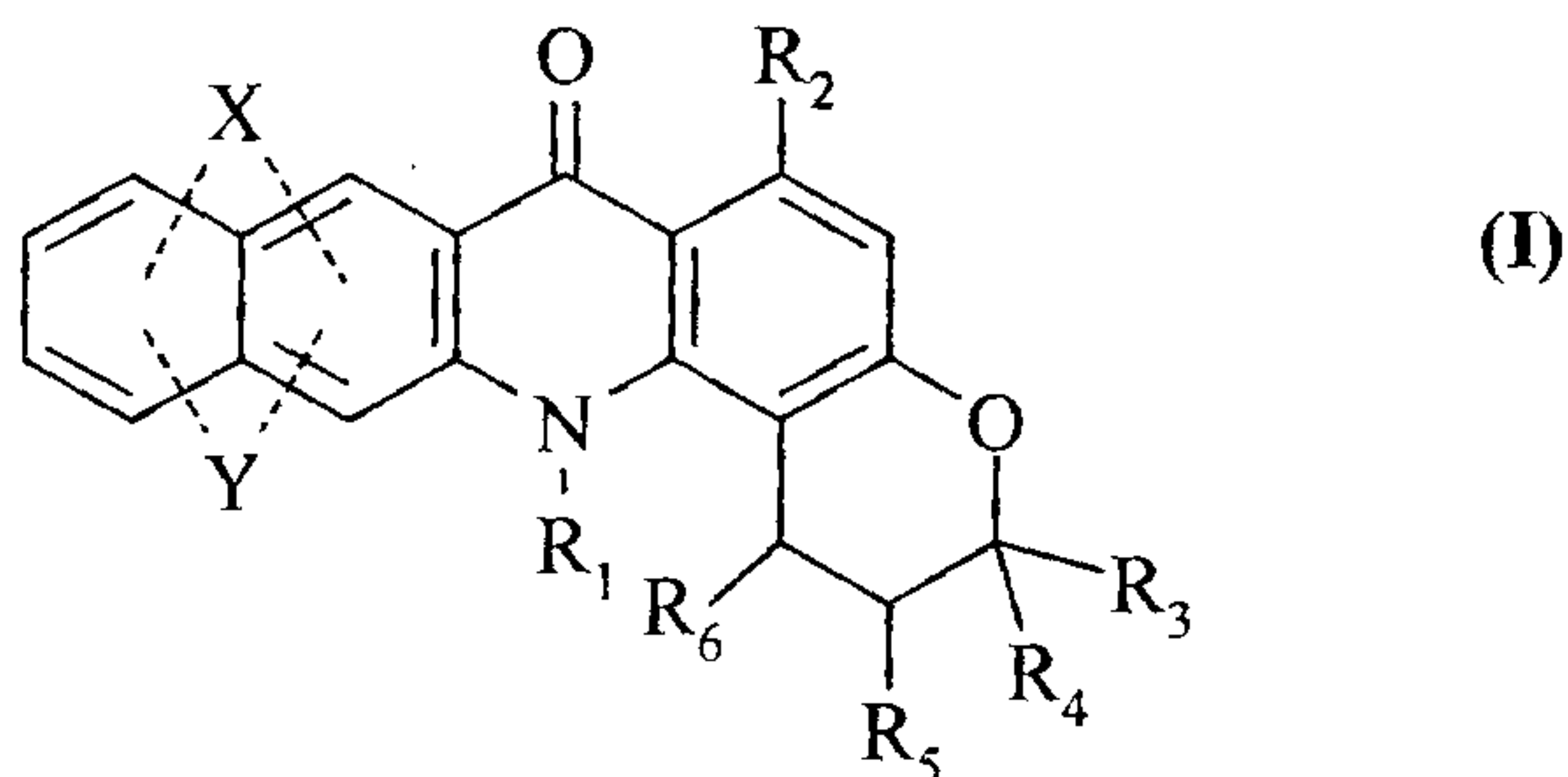
(I)

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I): (voir formule I) dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy, mercapto, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, trihalogénoalkyle ou amino, X et Y forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkyle, alkoxy, alkylcarbonyloxy ou amino; R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; R₅ et/ou R₆ représente(nt) un groupement de formule -O-CO-U-V dans laquelle U représente une chaîne alkylène en C₁-C₈ linéaire ou ramifié et V représente un groupement choisi parmi hydroxy, carboxy, alkoxy, -CO₂R₁₃ dans lequel R₁₃ représente un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle, -NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈, sont tels que définis précédemment, -NR₇-CO₂R₁₃ dans lequel R₇ et R₁₃ sont tels que définis précédemment, -NR₇-COR₁₃ dans lequel R₇ et R₁₃ sont tels que définis précédemment, -COR₁₃ dans lequel R₁₃ est tel que défini précédemment et -CO-NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈, sont tels que définis précédemment, et dans le cas où un seul des deux groupements R₅ et R₆ représente un groupement de formule -O-CO-U-V, alors l'autre des groupements R₅ ou R₆ représente un groupement Z choisi parmi hydroxy, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, arylalkylcarbonyloxy et amino; leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles à titre de médicaments dans le traitement de cancers.

ABRÉGÉ

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I) :



- 5 dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy, mercapto, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, trihalogénoalkyle ou amino, X et Y forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou éthylènedioxy; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy, alkyle, alkoxy,
- 10 alkylcarbonyloxy ou amino; R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; R₅ et/ou R₆ représente(nt) un groupement de formule -O-CO-U-V dans laquelle U représente une chaîne alkylène en C₁-C₈ linéaire ou ramifié et V représente un groupement choisi parmi hydroxy, carboxy, alkoxy, -CO₂R₁₃ dans lequel R₁₃ représente un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle,
- 15 -NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈, sont tels que définis précédemment, -NR₇-CO₂R₁₃ dans lequel R₇ et R₁₃ sont tels que définis précédemment, -NR₇-COR₁₃ dans lequel R₇ et R₁₃ sont tels que définis précédemment, -COR₁₃ dans lequel R₁₃ est tel que défini précédemment et -CO-NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈, sont tels que définis précédemment, et dans le cas où un seul des deux groupements R₅ et R₆ représente un
- 20 groupement de formule -O-CO-U-V, alors l'autre des groupements R₅ ou R₆ représente un groupement Z choisi parmi hydroxy, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, arylalkylcarbonyloxy et amino; leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles à titre de médicaments dans le traitement de
- 25 cancers.

- 1 -

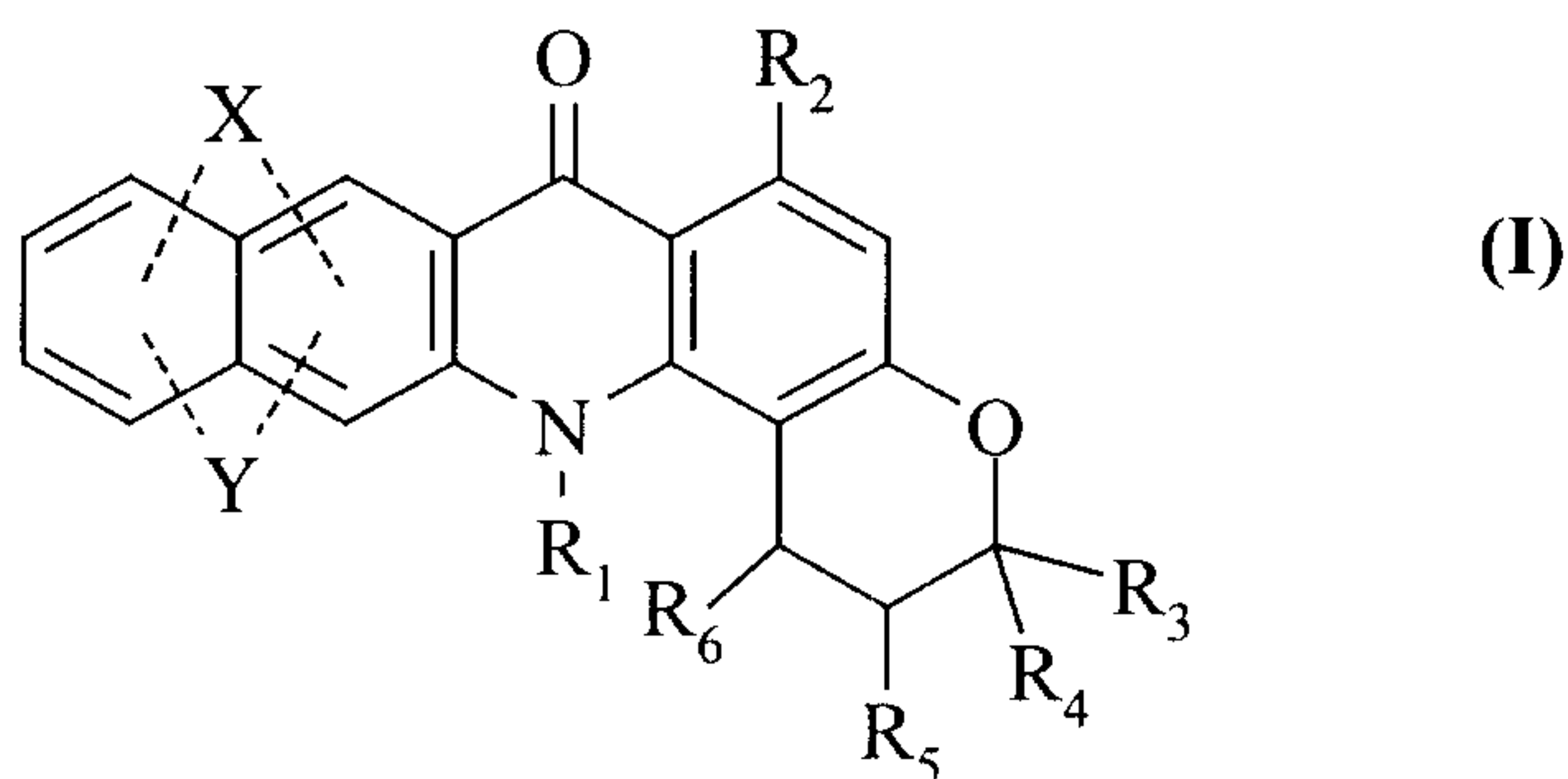
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de carboxylate de 7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention constituent des dérivés de l'acronycine qui est un alcaloïde présentant des propriétés antitumorales mises en évidence dans des modèles expérimentaux (*J. Pharm. Sci.*, 1966, 55 (8), 758-768). Cependant, malgré un large spectre d'activité, l'acronycine a une faible solubilité limitant sa biodisponibilité ainsi que son utilisation dans des compositions pharmaceutiques administrables par voie d'injection.

Diverses modifications ont été réalisées sur cette molécule, comme celles décrites dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 4762-4766, et qui ont permis de résoudre quelques difficultés liées au problème de solubilité de ces produits. Néanmoins, 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 supérieure à celle observée jusqu'ici. De plus, lesdits composés possèdent des propriétés de solubilisation intéressantes et adaptées à une administration des produits sous forme liquide. Ainsi, les composés découverts par la Demanderesse possèdent des propriétés antitumorales qui les rendent particulièrement utiles pour le traitement des cancers et notamment des tumeurs solides.

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



dans laquelle :

- 2 -

X, Y, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement hydroxy, mercapto, cyano, nitro, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (optionnellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaires ou ramifiés eux-mêmes optionnellement substitués par un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou par un groupement de formule -NR₇R₈ dans laquelle R₇ et R₈, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou un groupement éthylènedioxy, étant entendu que les substituants X et Y peuvent être présents sur l'un ou l'autre des deux cycles benzéniques adjacents,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement hydroxy,
- un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, optionnellement substitué par un groupement choisi parmi :

*groupement de formule NR₉R₁₀ dans laquelle R₉ et R₁₀, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

*et hétérocycle saturé ou insaturé, monocyclique ou bicyclique, de 5 à 7 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

- un groupement alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ou un groupement amino optionnellement substitué :

*par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

*par un groupement alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, optionnellement

- 3 -

- substitué par un groupement $-NR_7R_8$ avec R_7 et R_8 tels que définis précédemment,
- *par un groupement de formule $-R_{11}-NR_9R_{10}$, dans laquelle R_{11} représente un groupement alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et R_9 , R_{10} , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement hydroxyalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- *par un groupement alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé, monocyclique ou bicyclique, de 5 à 7 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,
- *ou par un groupement de formule $-R_{11}-CO-R_{12}$ dans laquelle R_{11} est tel que défini précédemment, et R_{12} représente un groupement hydroxy ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_3 , R_4 , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_5 et/ou R_6 représente(nt) un groupement de formule $-O-CO-U-V$ dans laquelle :
- U représente une chaîne alkylène (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, optionnellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi aryle, hydroxy et alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 - V représente un groupement choisi parmi :
 - * carboxy,
 - * $-CO_2R_{13}$ dans lequel R_{13} représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (optionnellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy), aryle ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 - * hydroxy,
 - * alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 - * $-NR_7R_8$ dans lequel R_7 et R_8 , identiques ou différents, sont tels que définis précédemment,
 - * $-NR_7-CO_2R_{13}$ dans lequel R_7 et R_{13} sont tels que définis précédemment,
 - * $-NR_7-COR_{13}$ dans lequel R_7 et R_{13} sont tels que définis précédemment,
 - * $-COR_{13}$ dans lequel R_{13} est tel que défini précédemment,

- 4 -

* et $-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ dans lequel R_7 et R_8 , identiques ou différents, sont tels que définis précédemment,

et dans le cas où un seul des deux groupements R_5 et R_6 représente un groupement de formule $-\text{O}-\text{CO}-\text{U}-\text{V}$, alors l'autre desdits groupements R_5 ou R_6 représente un groupement

5 Z choisi parmi :

- hydroxy,
- alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- alkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- arylcarbonyloxy,
- 10 - arylalkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- et amino optionnellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaires ou ramifiés, identiques ou différents,

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

15 Par "aryle", on comprend un groupement phényle ou naphthyle, comportant optionnellement une ou plusieurs substitutions, identiques ou différentes, choisies parmi hydroxy, halogéno, carboxy, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et alkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

20 Par "isomères", on comprend les énantiomères ou les diastéréoisomères.

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, la lysine, etc...

25 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...

Les substituants R_3 et R_4 préférés selon l'invention sont les groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, avec R_3 et R_4 identiques ou différents. D'une façon préférentielle, R_3 et R_4 sont identiques et représentent chacun un groupement méthyle.

Les substituants R_2 préférés selon l'invention sont les groupements alkoxy (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, ou les groupements amino optionnellement substitués par un ou deux substituants tels que définis dans la formule (I).

Selon une variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R_5 représente un groupement de formule $-O-CO-U-V$ dans laquelle U et V sont tels que définis dans la formule (I), et R_6 représente un groupement Z tel que défini dans la formule (I).

Selon une autre variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R_6 et R_5 représentent chacun un groupement de formule $-O-CO-U-V$ identique dans laquelle U et V sont tels que définis dans la formule (I).

Le substituant R_5 préféré selon l'invention est le groupement de formule $-O-CO-U-V$ dans laquelle U représente une chaîne alkylène (C_1 - C_4) linéaire et V représente un groupement choisi parmi carboxy, $-NR_7R_8$, $-NR_7-CO_2R_{13}$ et $-NR_7-COR_{13}$ dans lesquels R_7 , R_8 et R_{13} , identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

Le substituant R_6 préféré selon l'invention est le groupement alkylcarbonyloxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés préférés de l'invention sont le :

- acide ($\pm$)-*cis*-4-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque,

- acide ($\pm$)-*cis*-4-({1-[(3-carboxypropanoyl)oxy]-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy)-4-oxobutanoïque,

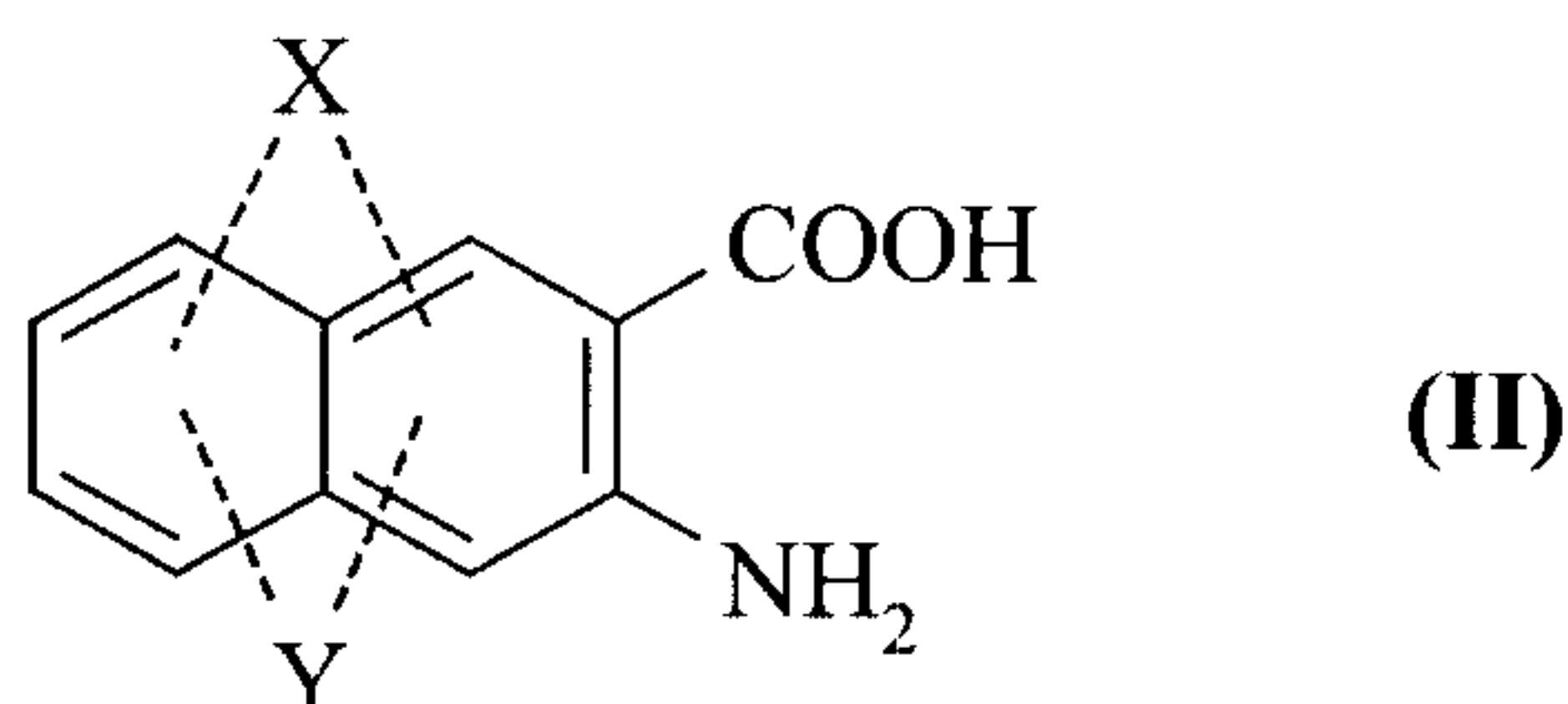
- 6 -

- acide ($\pm$)-cis-5-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-5-oxopentanoïque,
 - *cis*-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl](diméthylamino)acétate,
 5 - et *cis*-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]-4-(diméthylamino)butanoate.

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

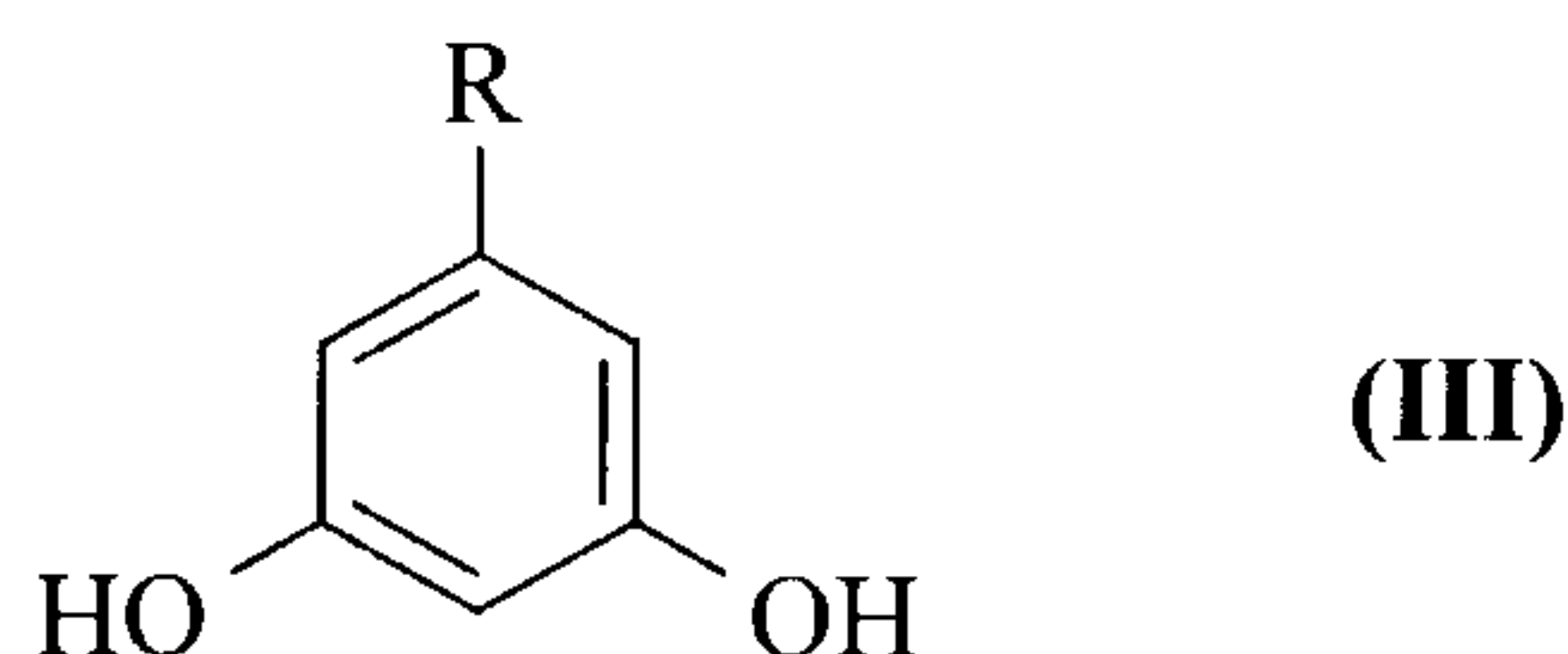
- 10 La présente invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir :

- soit un dérivé de l'acide 3-amino-2-naphtalène carboxylique (II) :



dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la formule (I) ,

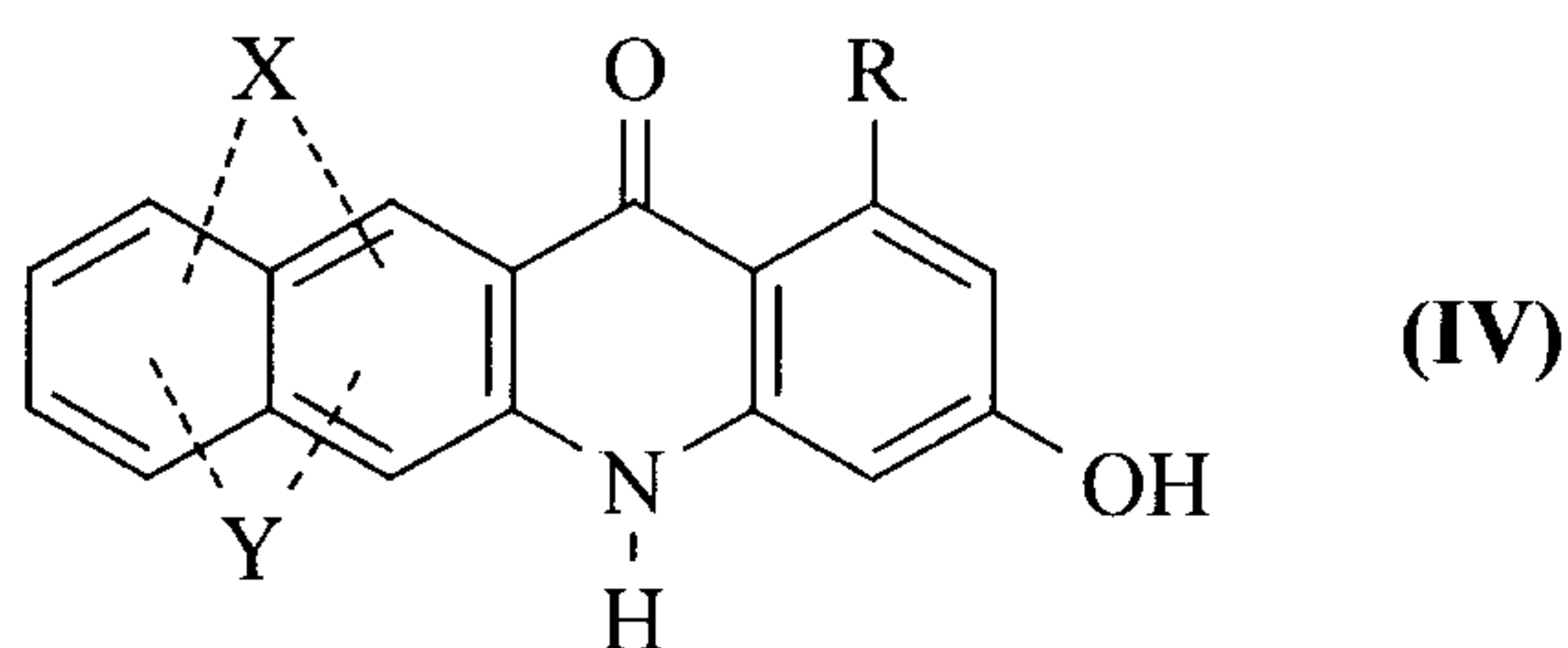
- 15 avec un dérivé du phloroglucinol de formule (III) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

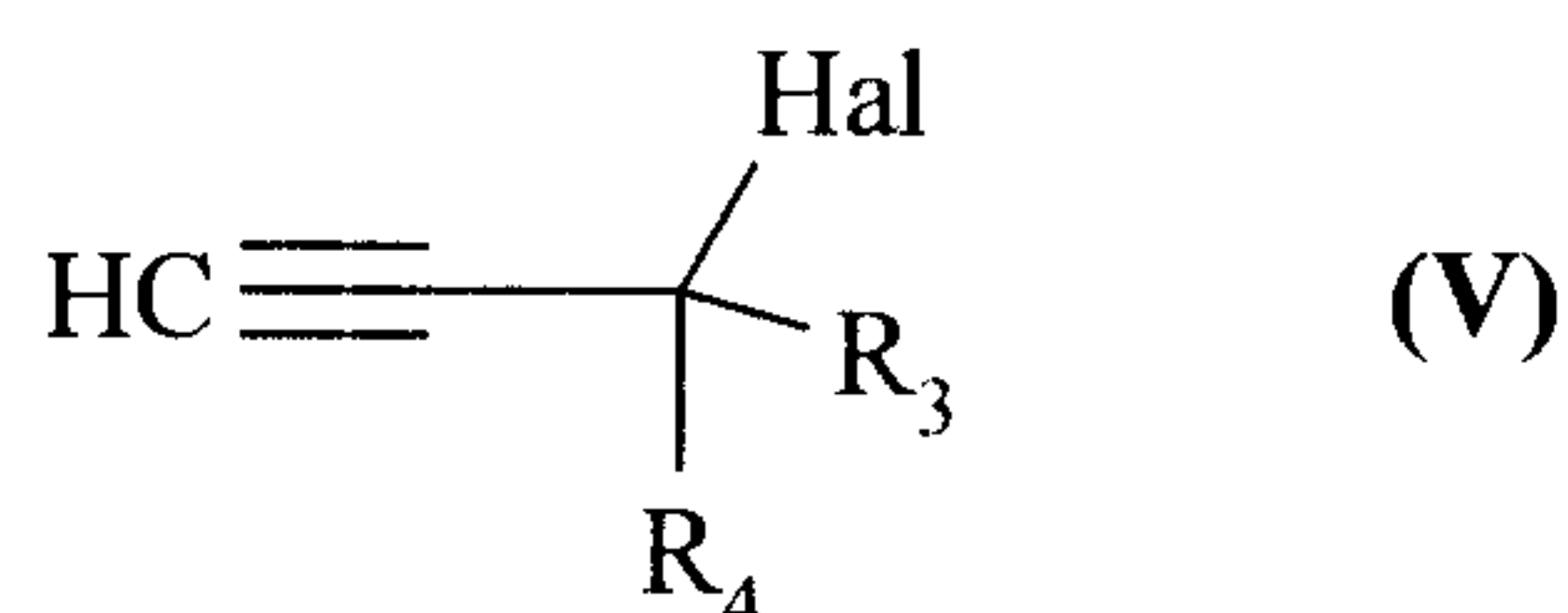
pour conduire aux composés de formule (IV) :

- 7 -



dans laquelle X, Y et R sont tels que définis précédemment,

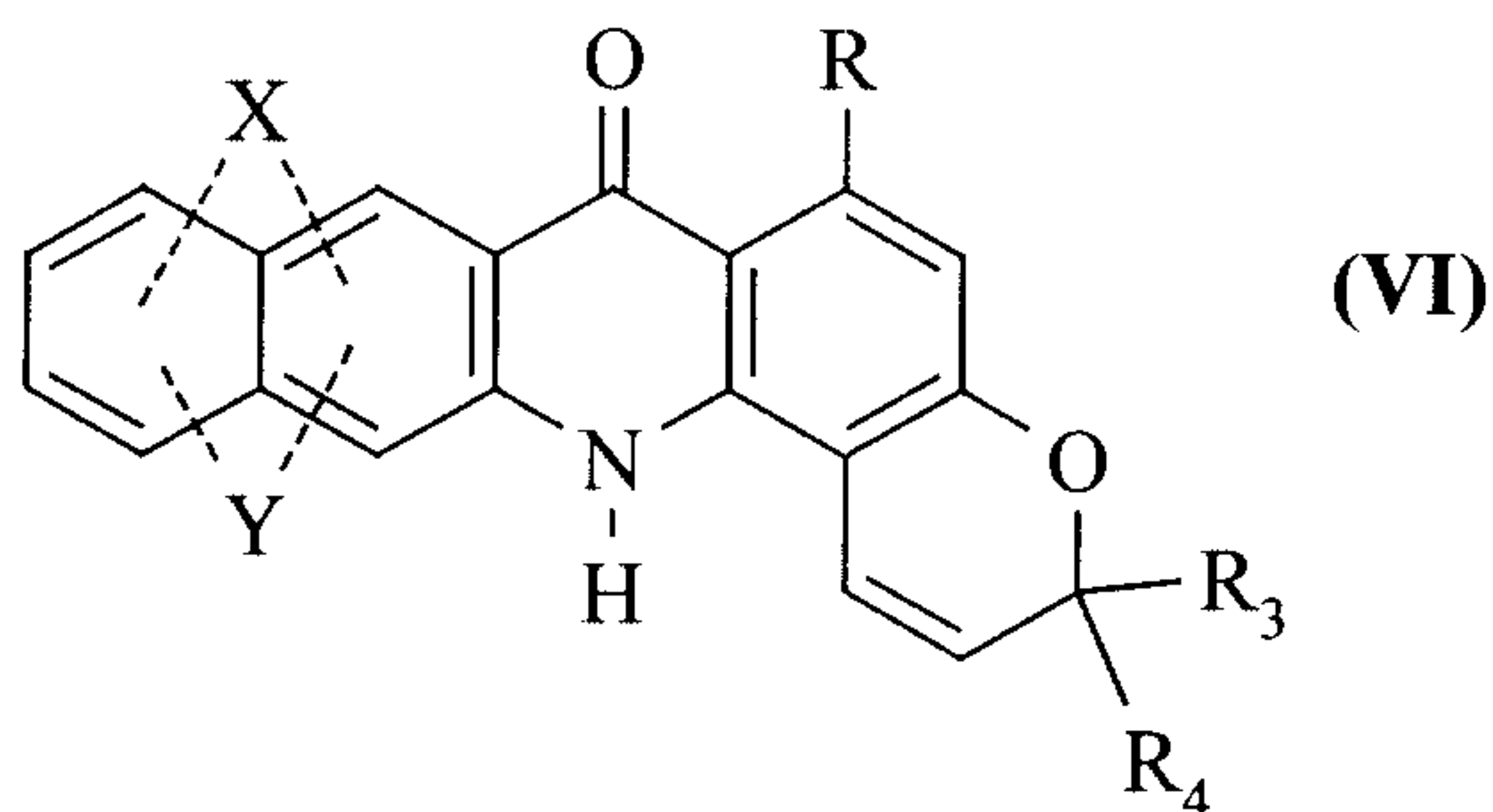
qui sont ensuite traités en condition basique dans un solvant aprotique, par un alcyne de formule (V) :



5

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule (I),

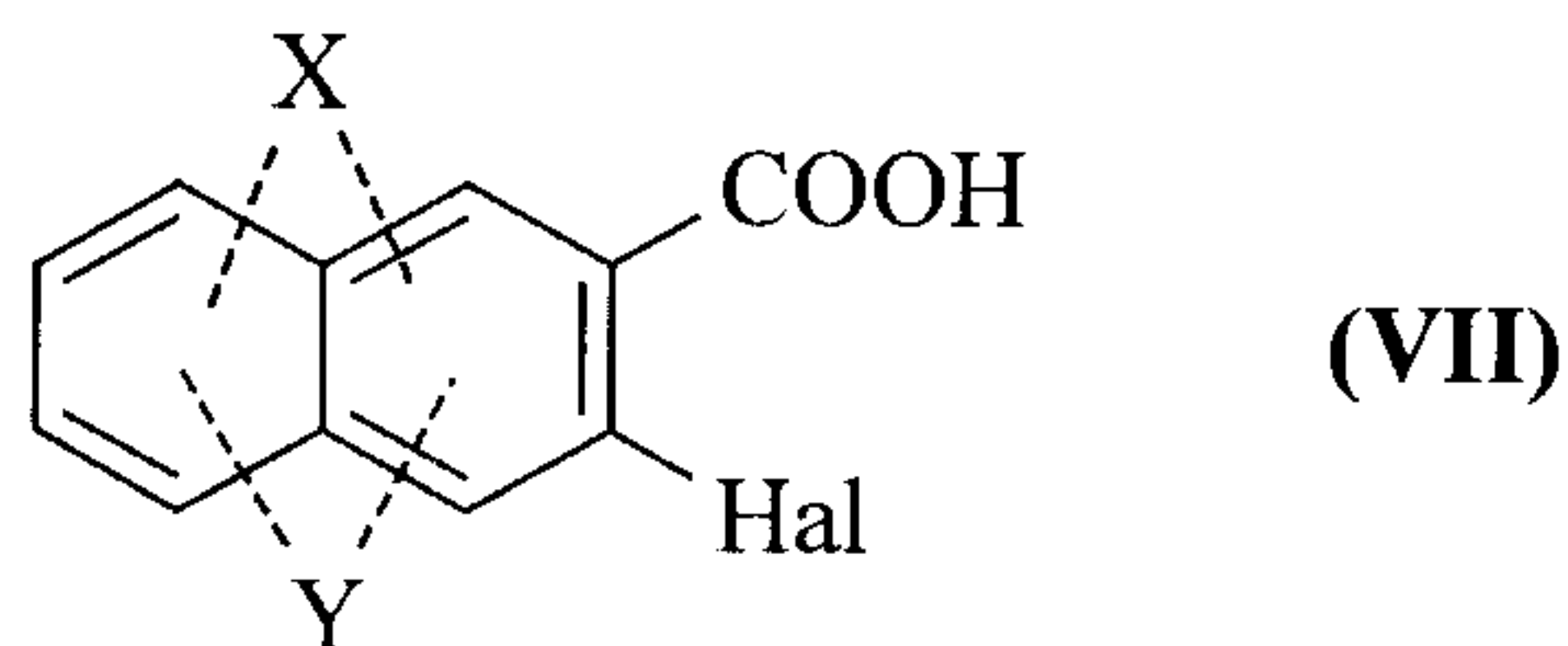
pour conduire aux composés de formule (VI) :



10

dans laquelle X, Y, R, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

• soit un dérivé de l'acide 3-halogéno-2-naphtalène carboxylique de formule (VII) :

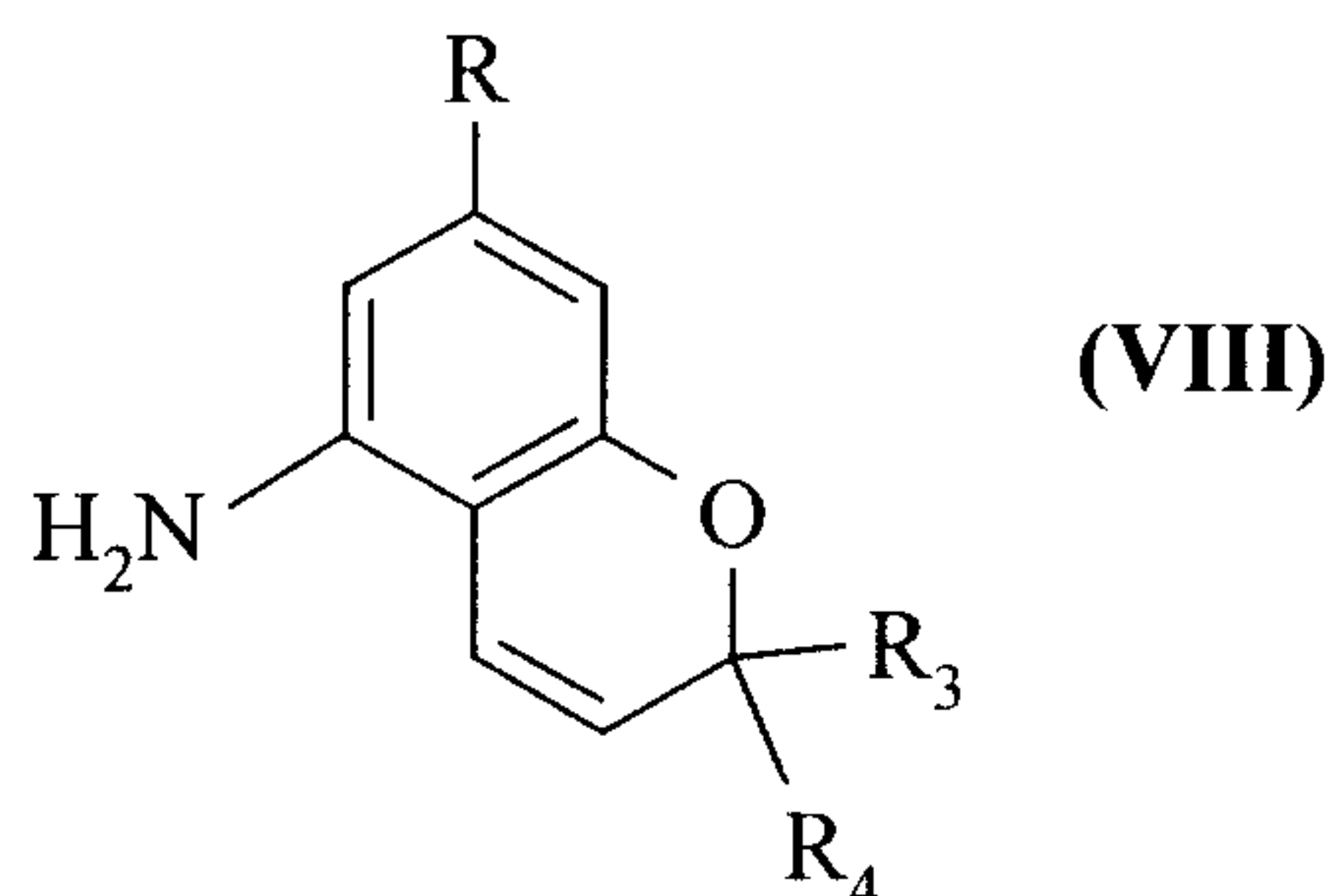


dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, tel que le chlore ou le brome,

15

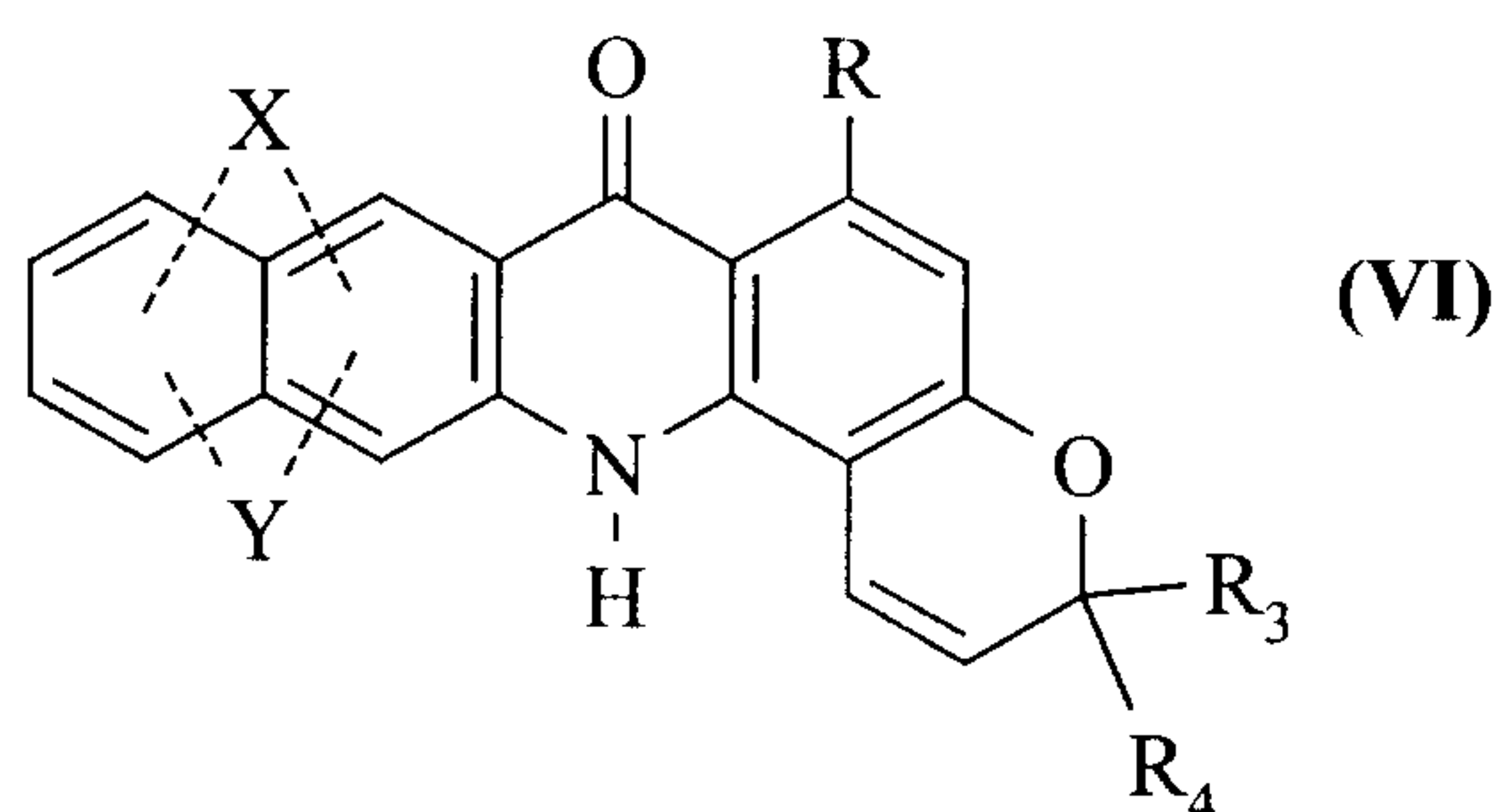
avec un dérivé amino-chromène de formule (VIII) :

- 8 -



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I) et R a la même signification que précédemment,

pour conduire également aux composés de formule (VI) :

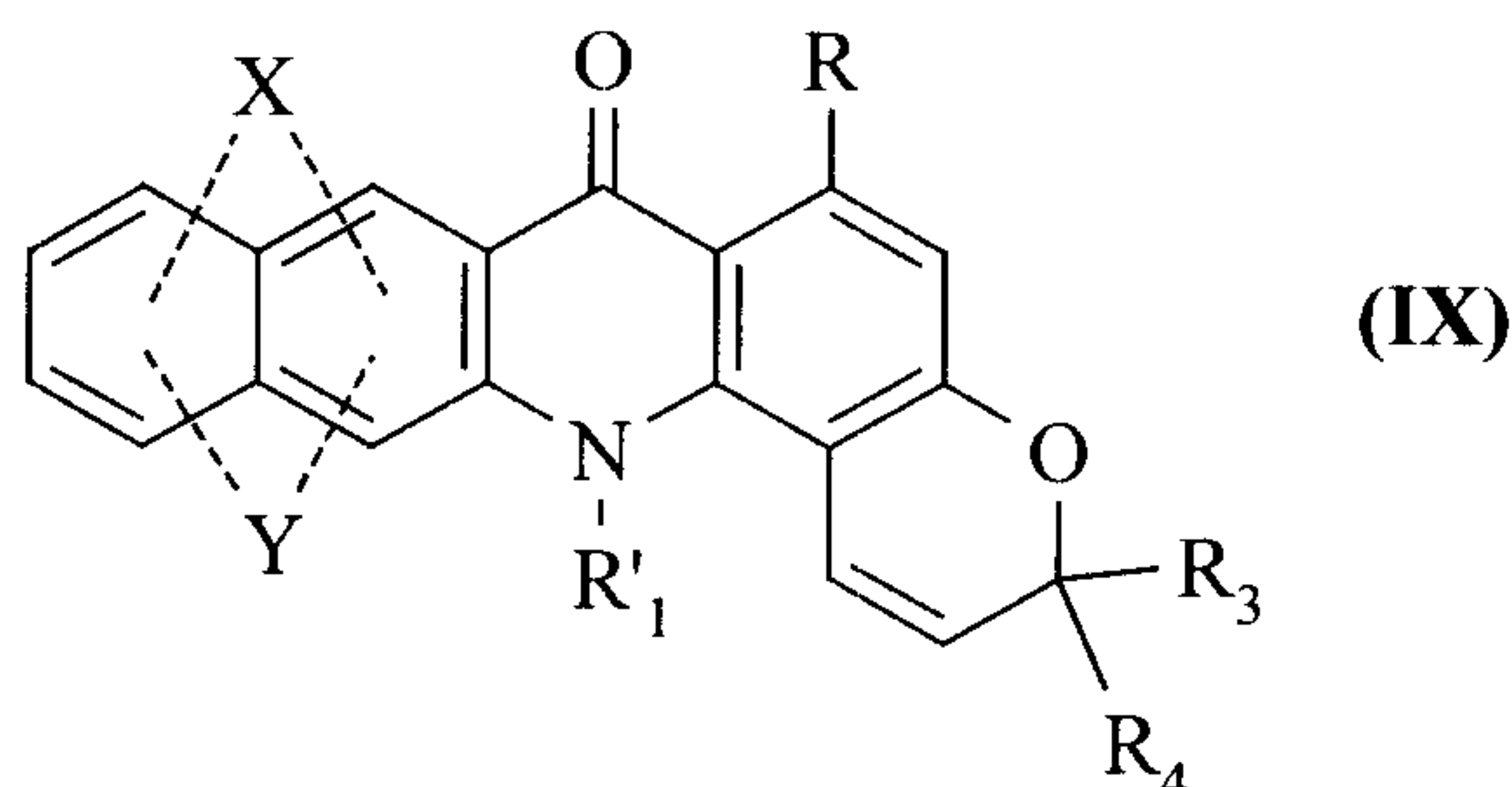


5

dans laquelle X , Y , R , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (VI) dont l'atome d'azote est optionnellement substitué, par action d'un halogénure d'alkyle ou d'un sulfate de dialkyle en présence d'un agent de déprotonation, en solvant polaire aprotique, permettant d'obtenir les composés de formule (IX) :

10

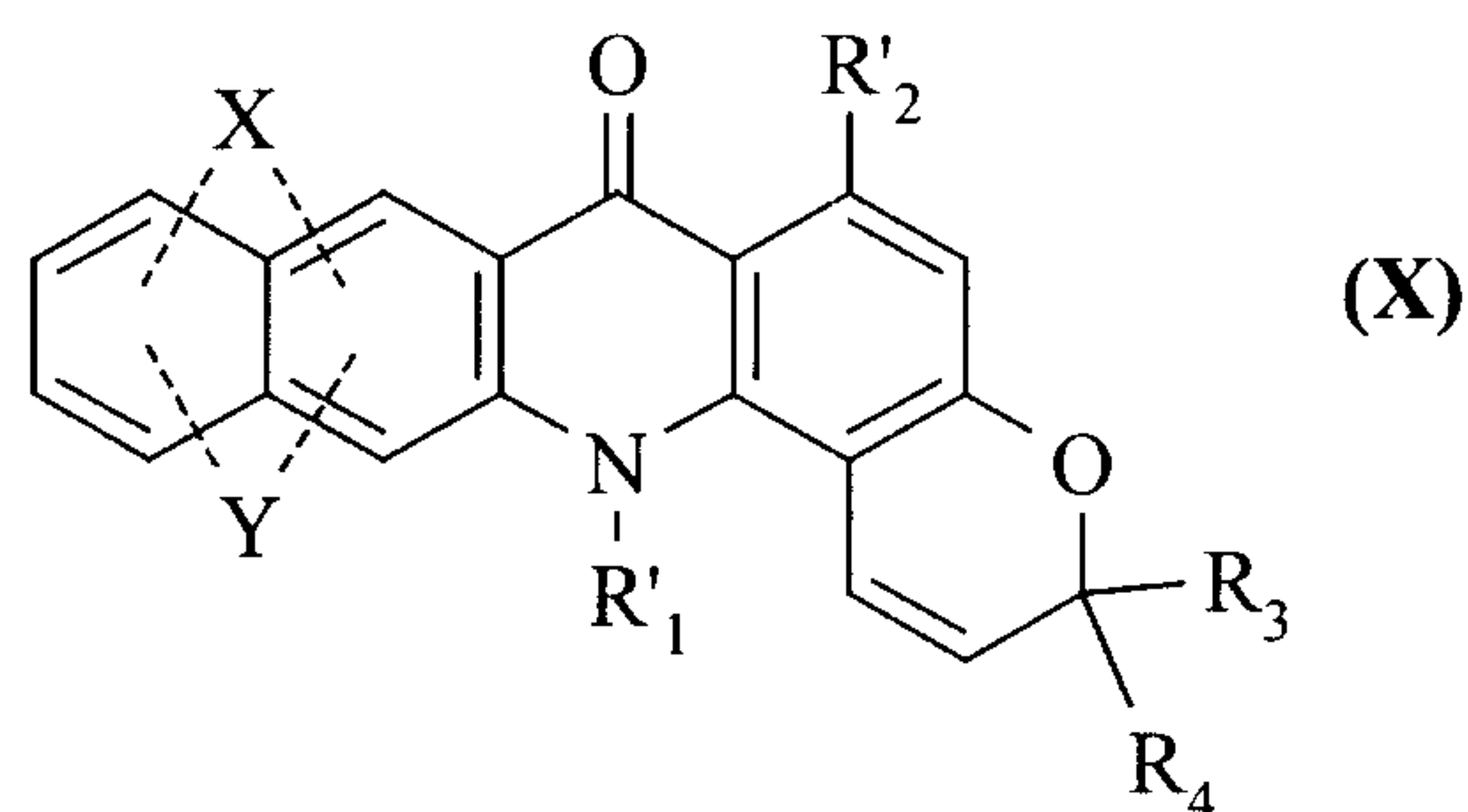


dans laquelle X , Y , R , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, et R'_1 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

composés de formule (IX) qui sont soumis à l'action d'un agent alkylant tel qu'un sulfate de dialkyle, ou d'un agent acylant, pour conduire aux composés de formule (X) :

15

- 9 -



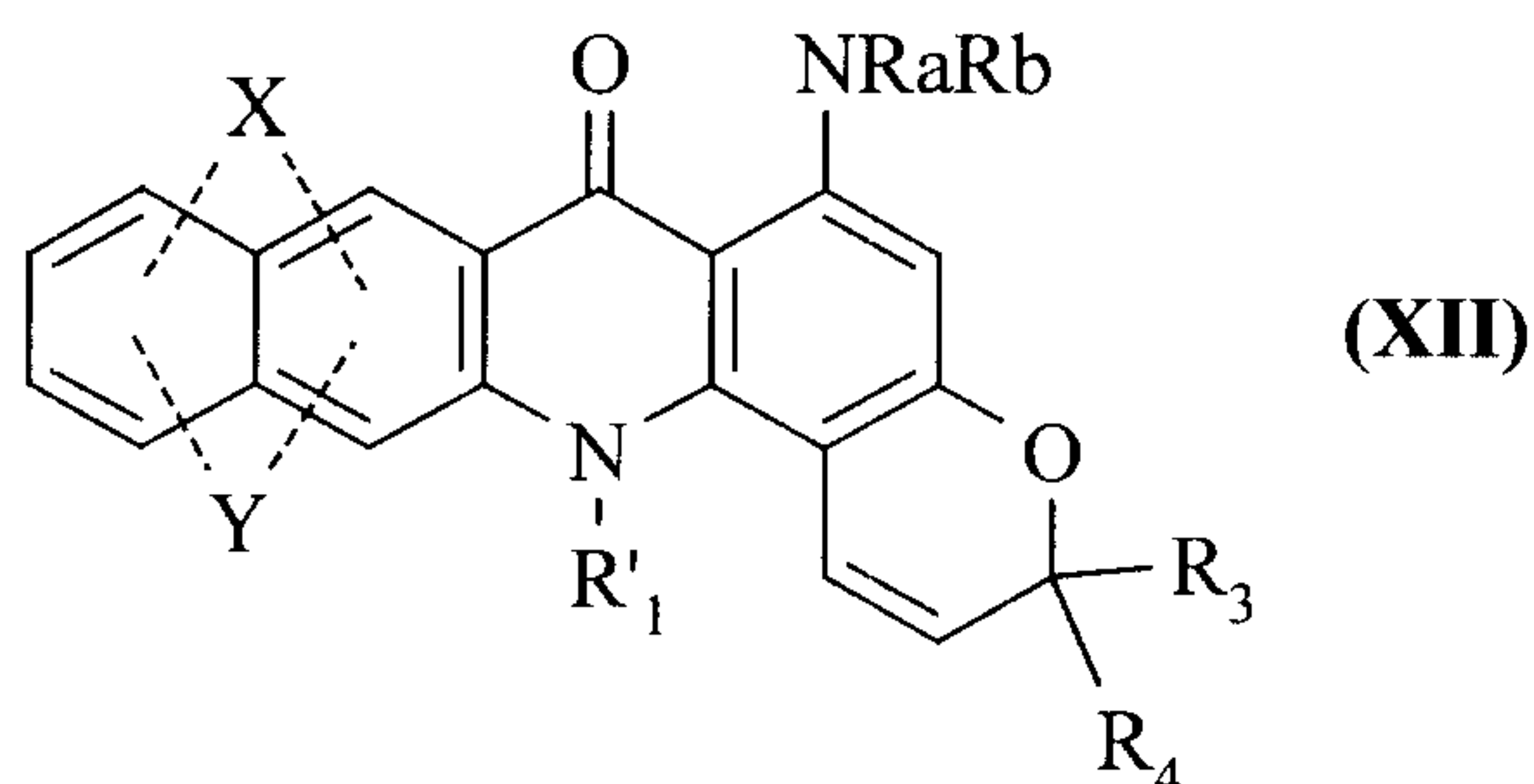
dans laquelle X, Y, R₁, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et R'₂ représente un groupement alkoxy (optionnellement substitué par un groupement de formule NR₉R₁₀ dans laquelle R₉ et R₁₀ sont tels que définis dans la formule (I)), ou alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

composé de formule (X) qui est traité, dans le cas où R'₂ représente un groupement alkoxy par exemple, par un composé de formule (XI) :



dans laquelle Ra représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et Rb représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement de formule -R₁₁-NR₉R₁₀ dans laquelle R₁₁, R₁₀ et R₉ sont tels que définis dans la formule (I), un groupement alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié la partie alkyle étant optionnellement substituée par un groupement NR₇R₈ tel que défini dans la formule (I), un groupement hétérocycloalkylène (les termes alkylène et hétérocycle ayant la même signification que dans la formule (I)) ou un groupement de formule -R₁₁-CO-R₁₂ dans laquelle R₁₁ et R₁₂ ont la même définition que dans la formule (I),

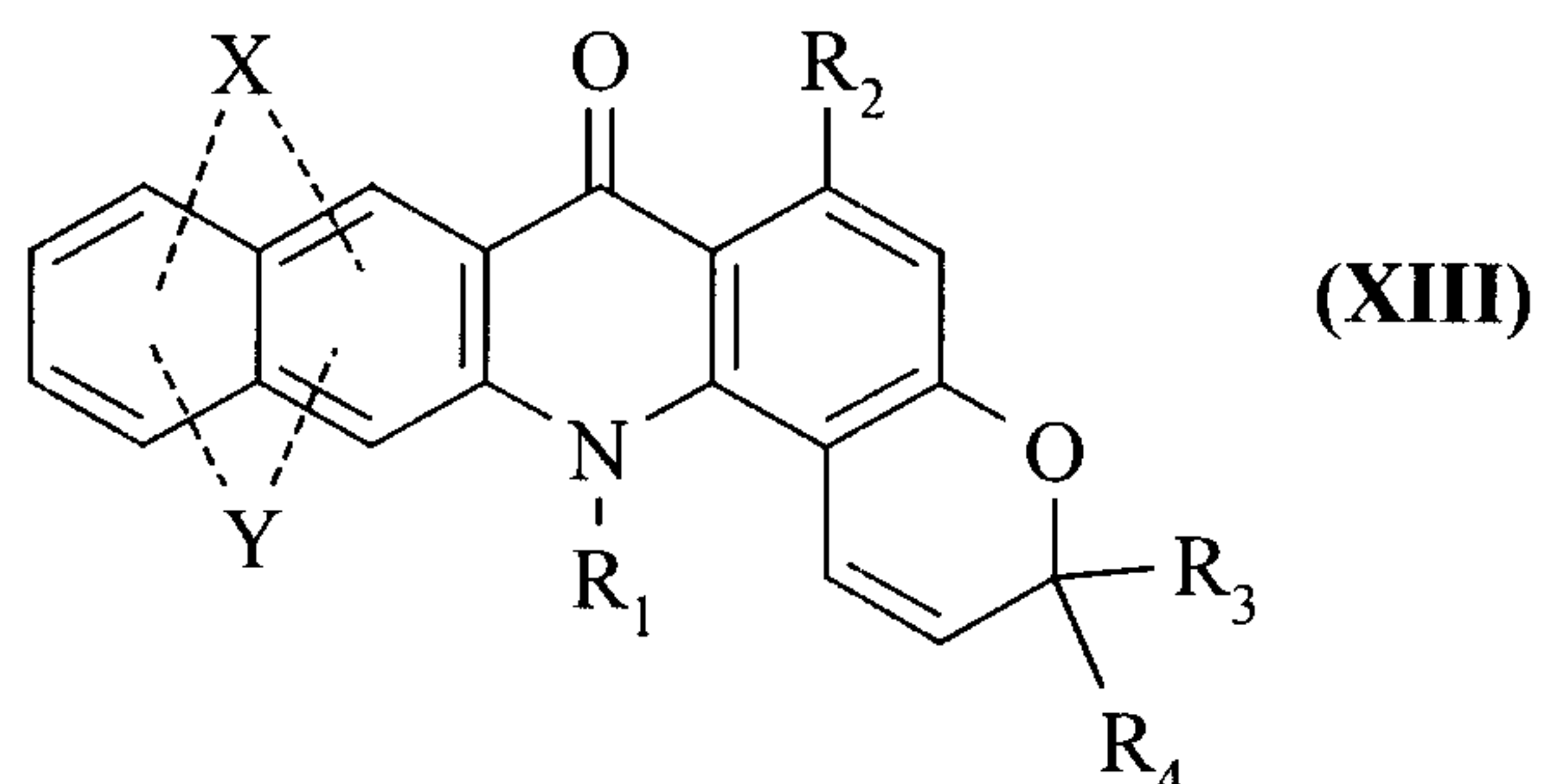
pour conduire aux composés de formule (XII) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₃, R₄, Ra et Rb sont tels que définis précédemment,

- 10 -

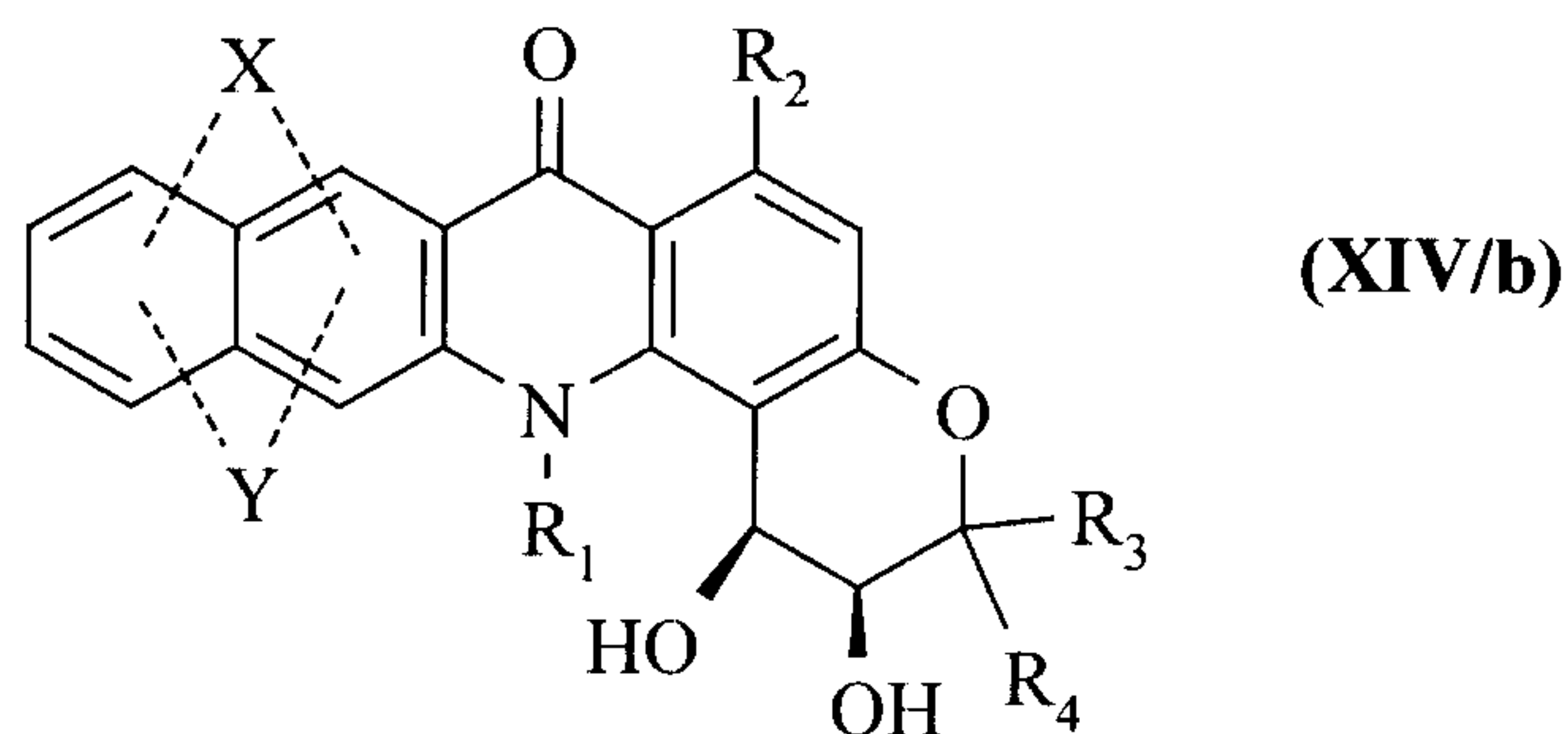
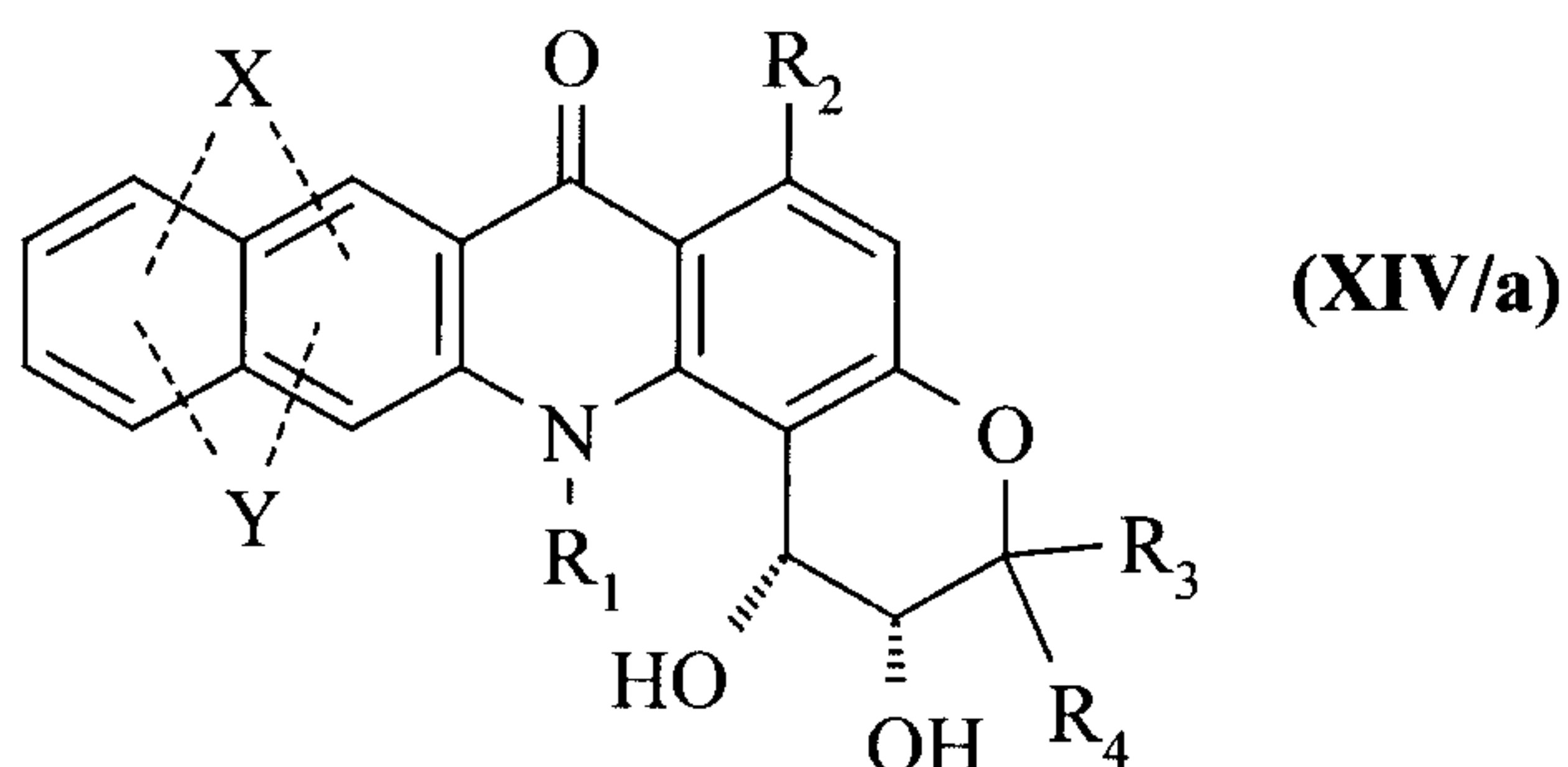
l'ensemble des composés de formule (VI), (IX), (X) et (XII) formant les composés de formule (XIII) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la définition générale de la formule (I),

composés de formule (XIII) qui sont soumis,

a) $\Rightarrow$ soit à l'action du tétraoxyde d'osmium en milieu polaire et en présence de 4-méthylmorpholine-N-oxyde, pour conduire aux composés de formules (XIV/a) et (XIV/b) :

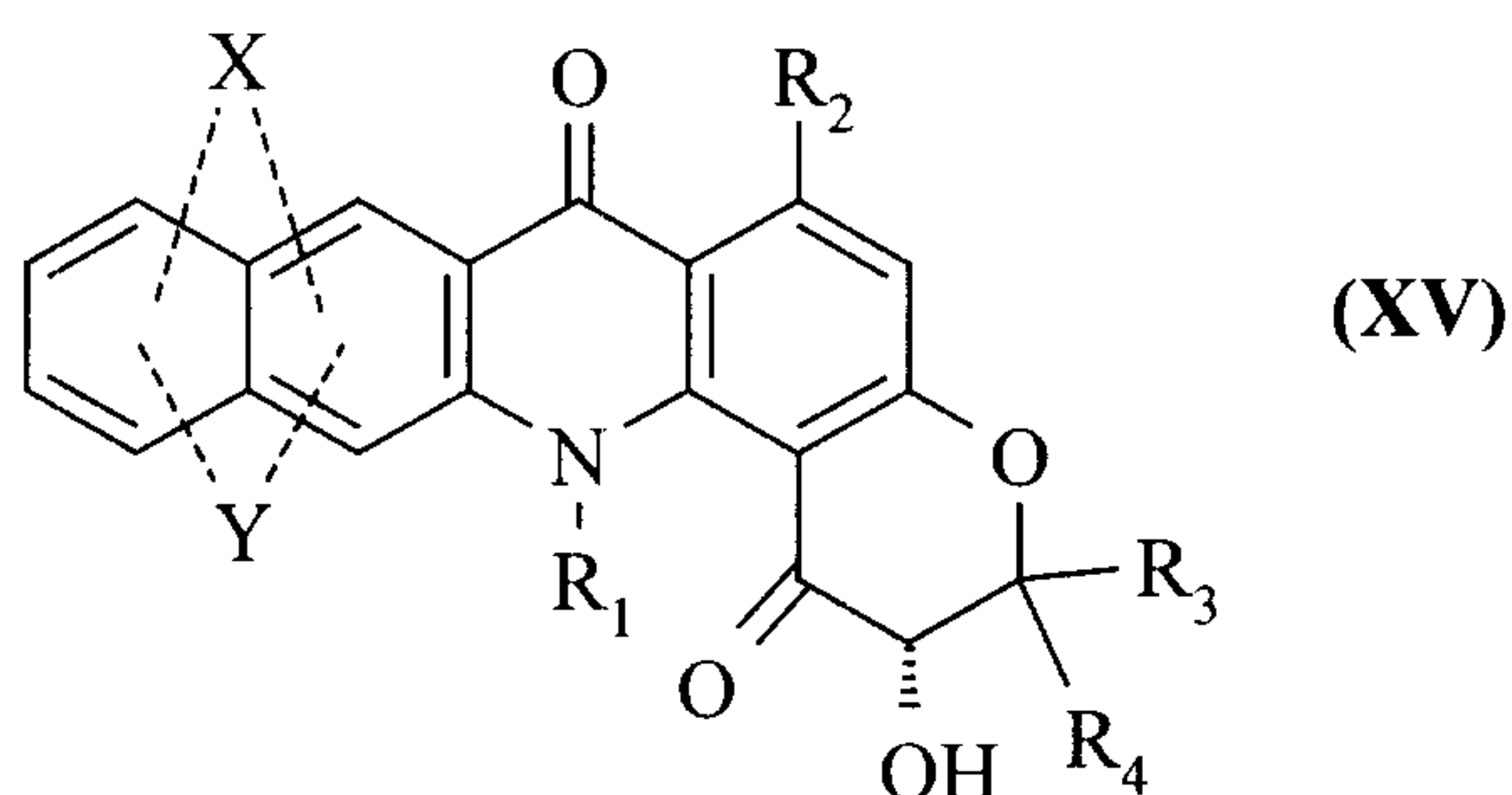


dans lesquelles X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (XIV/a) et (XIV/b) pouvant aussi être obtenus séparément par synthèse chirale et notamment par *cis* dihydroxylation asymétrique à partir du composé (XIII) en utilisant des ligands chiraux du type pyridine ou phthalazine bisubstitués par des

alcaloïdes de *Cinchona* comme la dihydroquinine et son diastéréoisomère dextrogyre la dihydroquinidine,

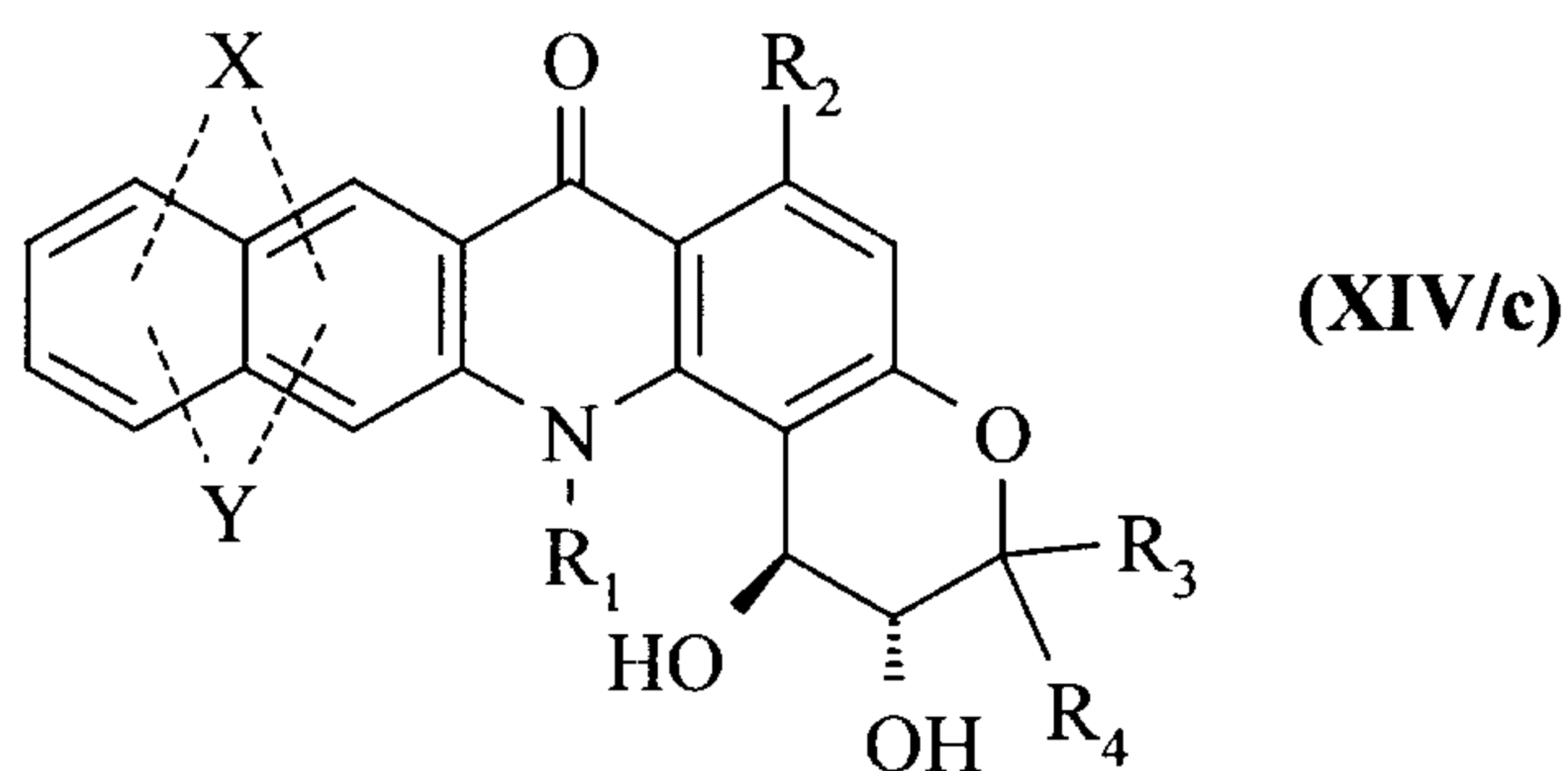
b) $\Rightarrow$ soit à l'action du permanganate de potassium en milieu polaire, pour conduire aux composés de formule (XV) :



5

dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

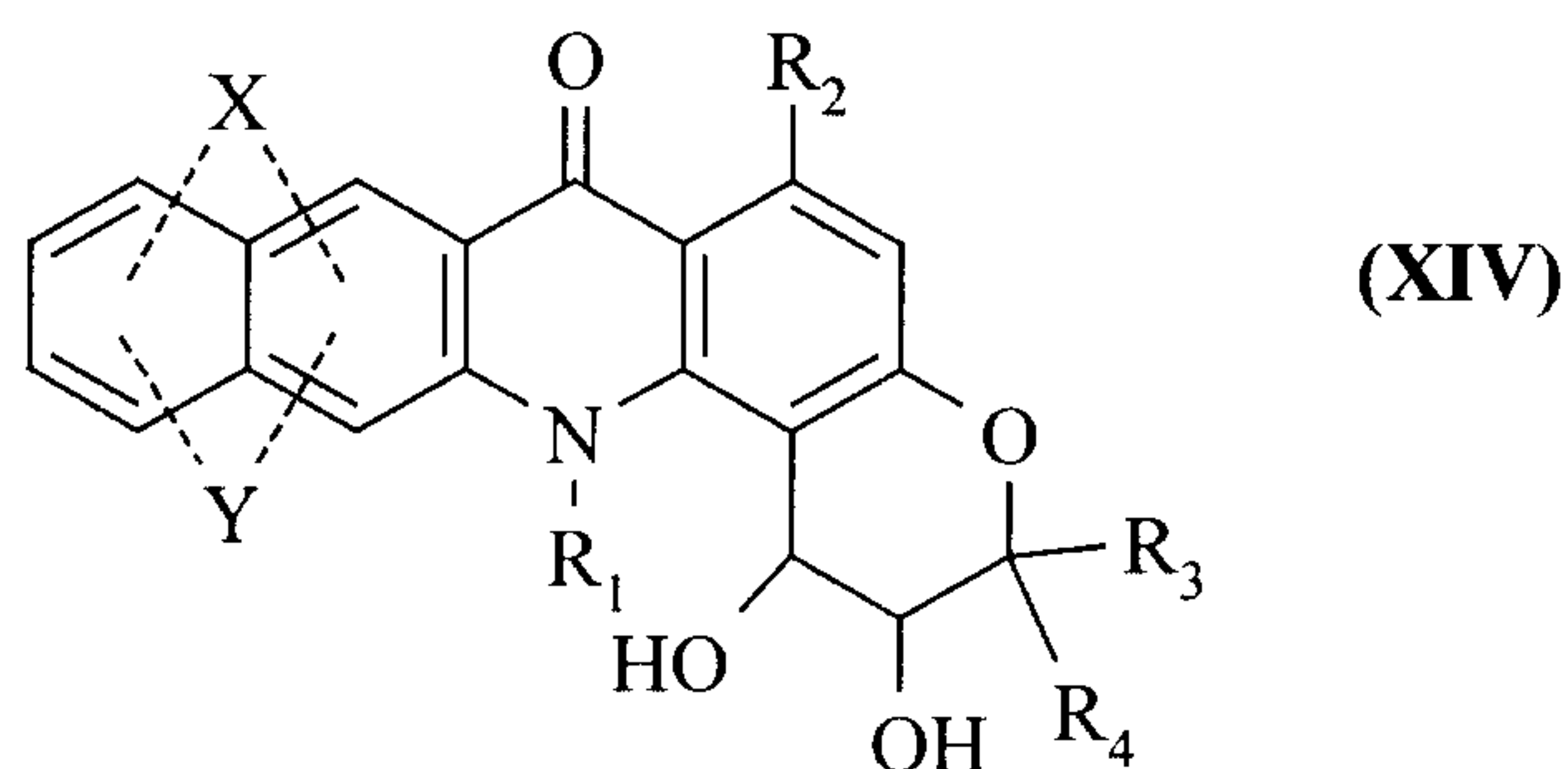
composés de formule (XV) qui sont soumis à des conditions réductrices, pour conduire aux composés de formule (XIV/c) :



10

dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (XIV/a), (XIV/b) et (XIV/c) formant les composés de formule (XIV) :



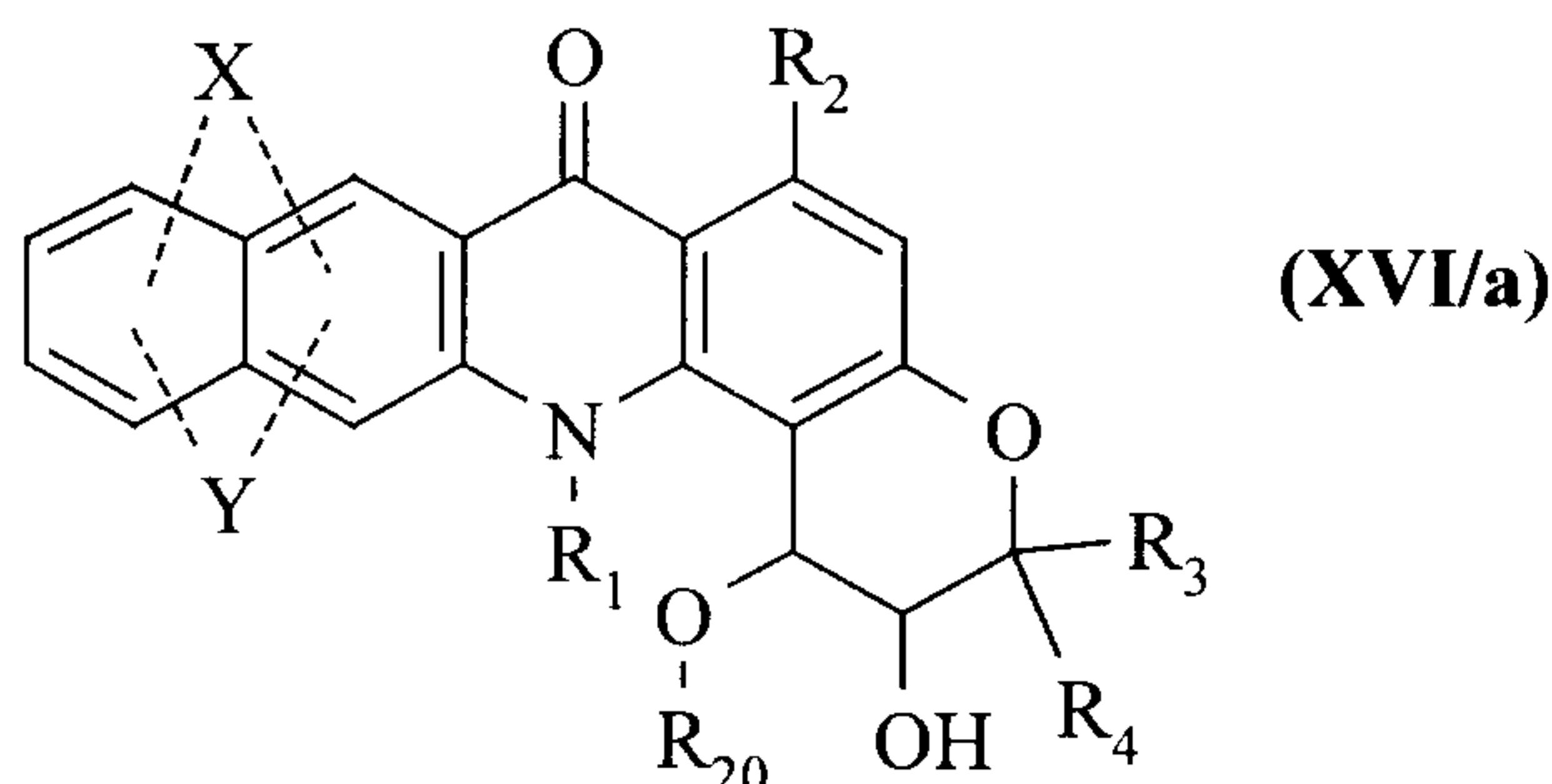
dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

- 12 -

composés de formule (XIV) qui sont soumis :

❖ soit à l'action d'un alcool de formule R_{20} -OH dans laquelle R_{20} représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

pour conduire aux composés de formule (XVI/a) :



5

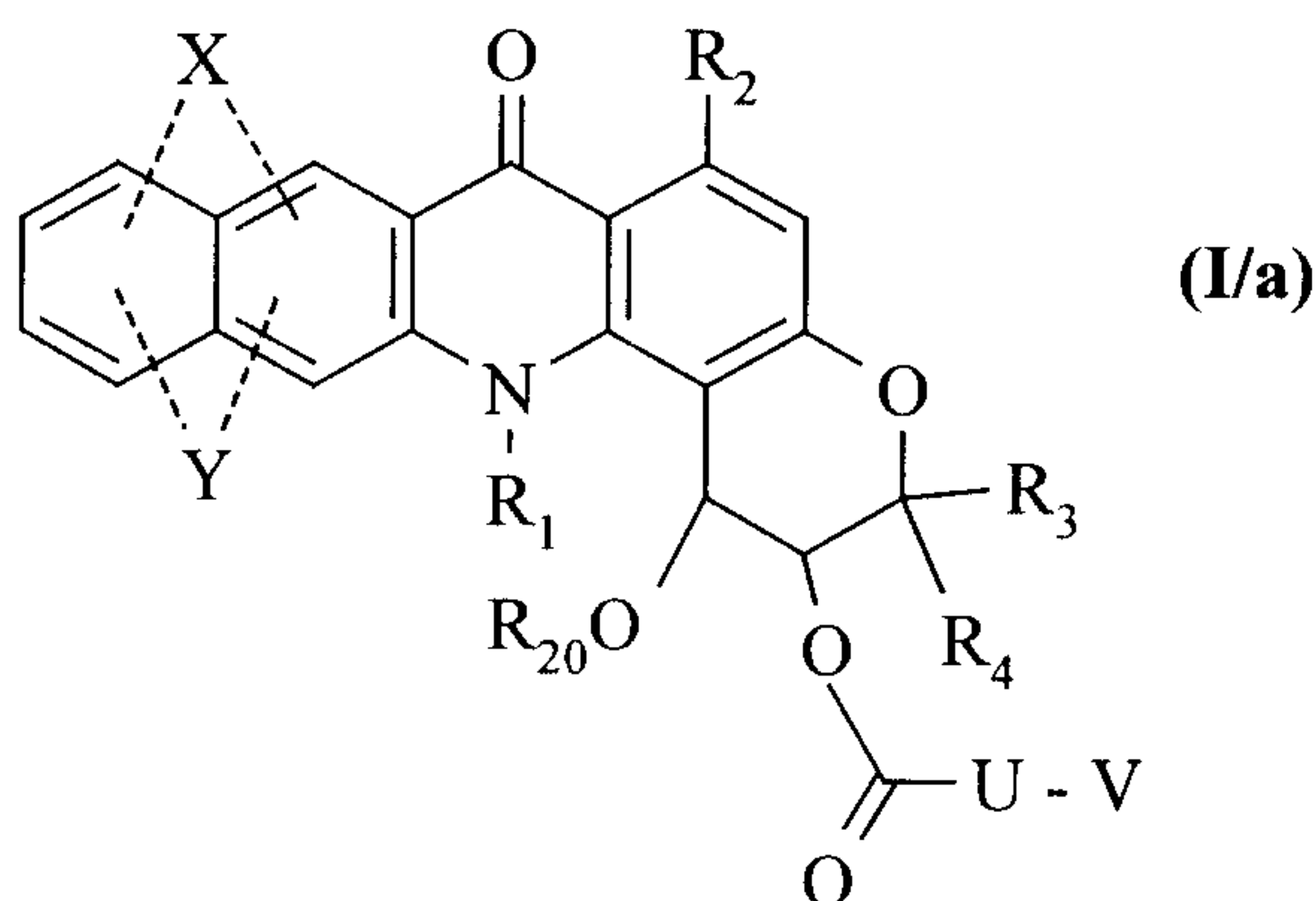
dans laquelle X, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_{20} sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XVI/a) dont la fonction alcool est estérifiée en présence d'un composé de formule $V - U - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - O - W$ ou $(V-U-CO)_2O$ dans lesquelles U et V sont

tels que définis dans la formule (I) et W représente un groupement partant,

10

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



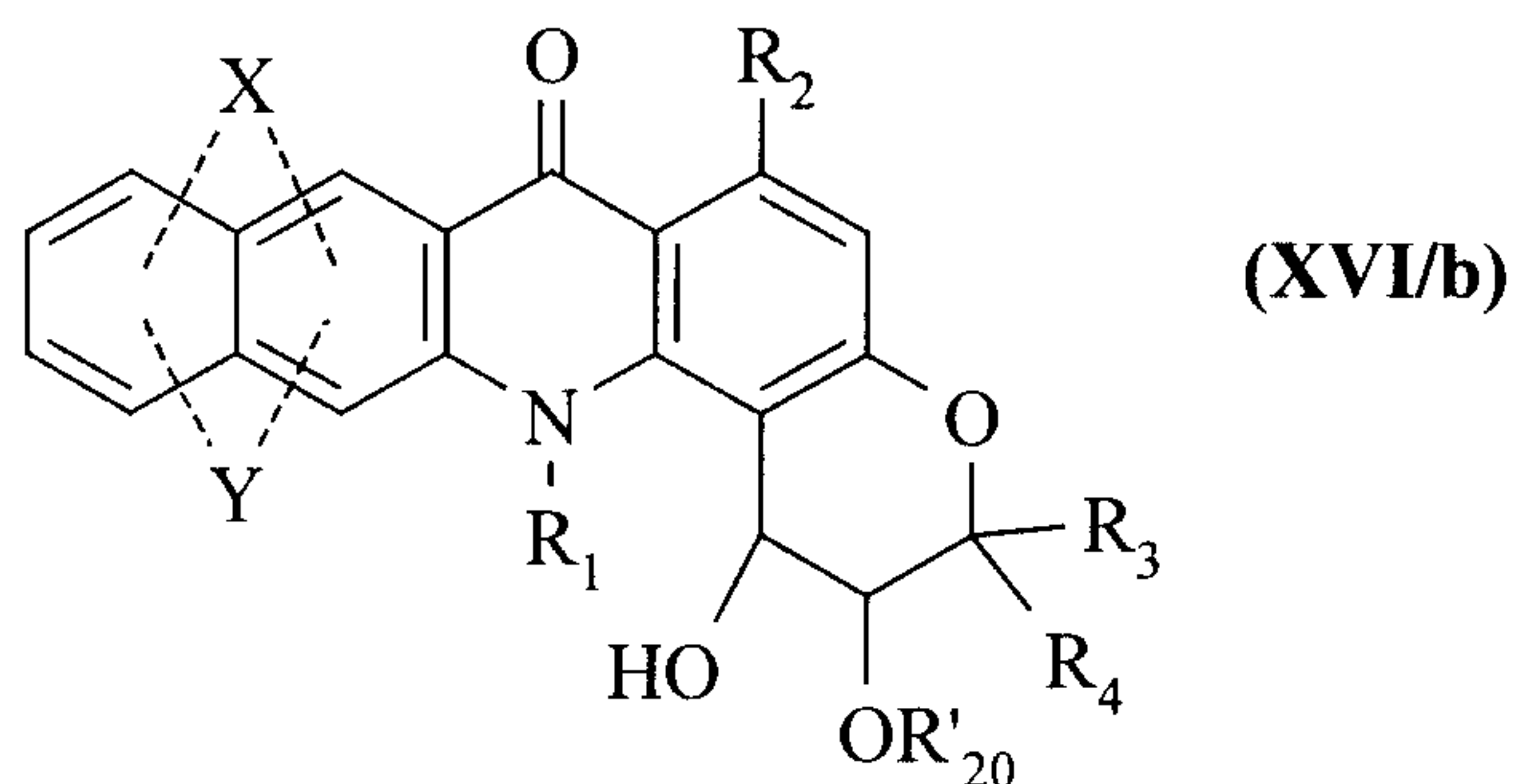
dans laquelle X, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , U et V sont tels que définis précédemment,

❖ soit à l'action d'un iodure d'alkyle de formule R'_{20} -I dans laquelle R'_{20} représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, en présence de sel d'Argent, pour

15

- 13 -

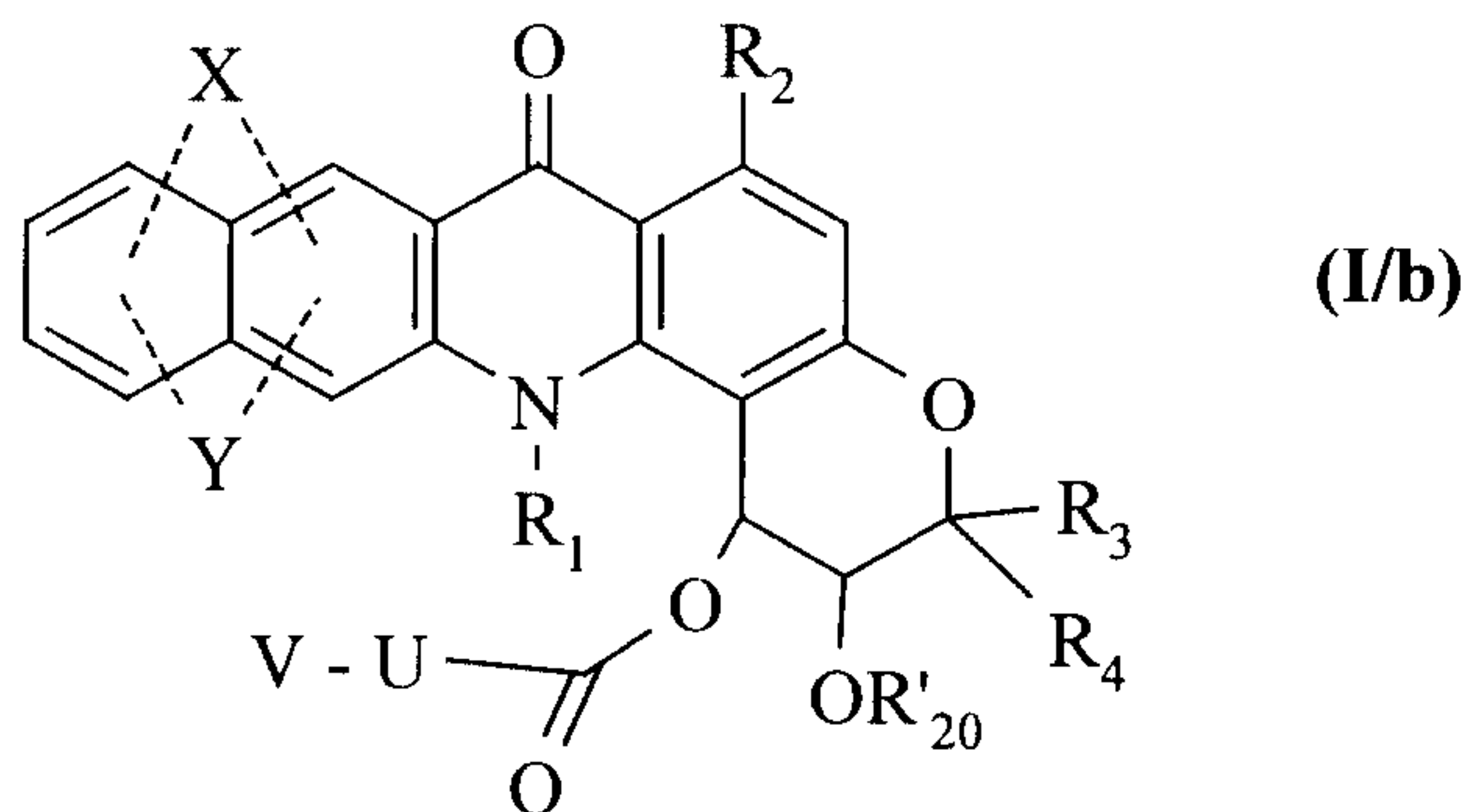
conduire aux composés de formule (XVI/b) :



cas particulier des composés de formule (I), dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ et R'₂₀ sont tels que définis précédemment,

- 5 composés de formule (XVI/b) dont la fonction alcool est estérifiée en présence d'un composé de formule $V - U - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - O - W$ ou $(V-U-CO)_2O$ tels que définis

précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/b) :

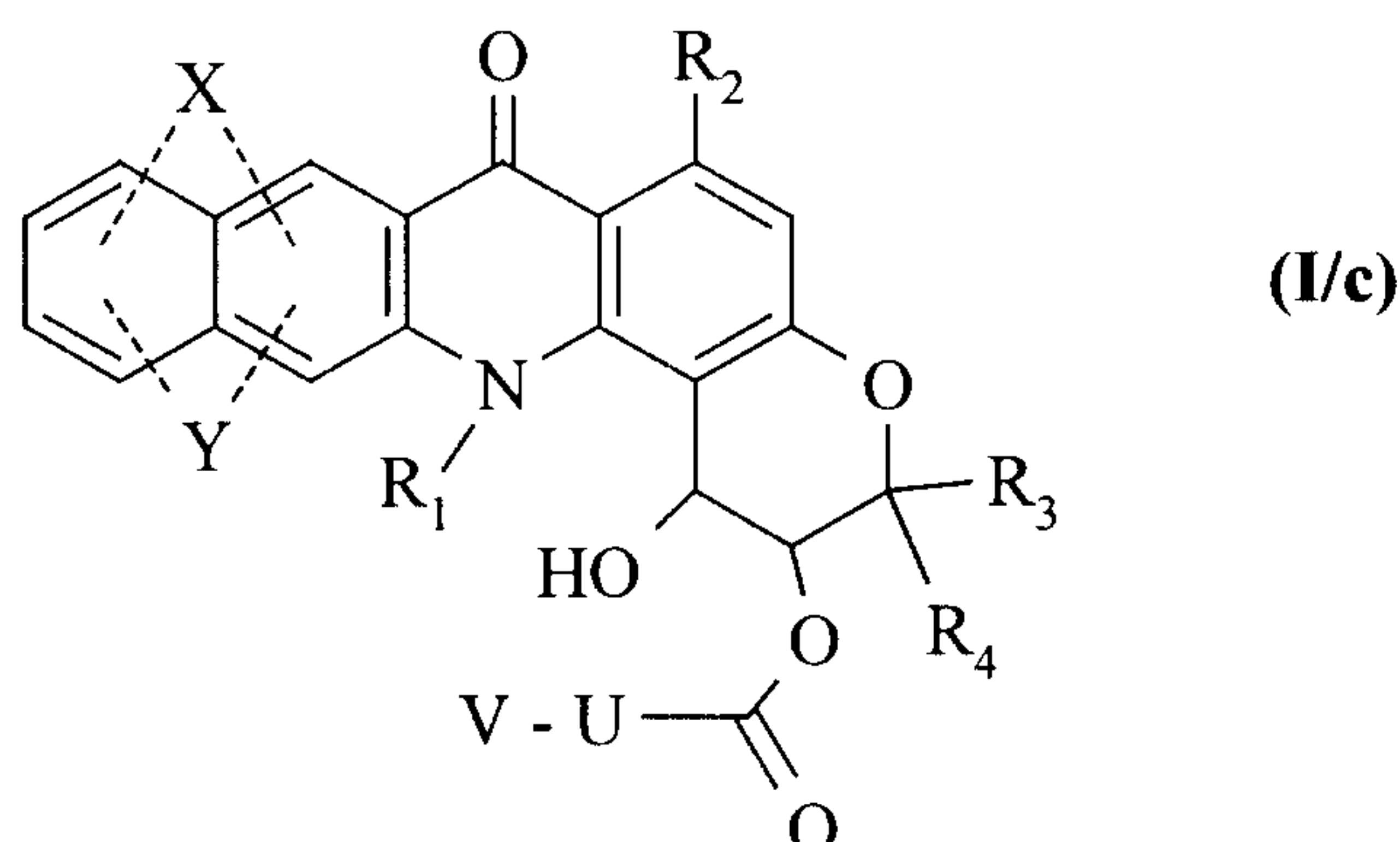


cas particulier des composés de formule (I), dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R'₂₀, U et V sont tels que définis précédemment,

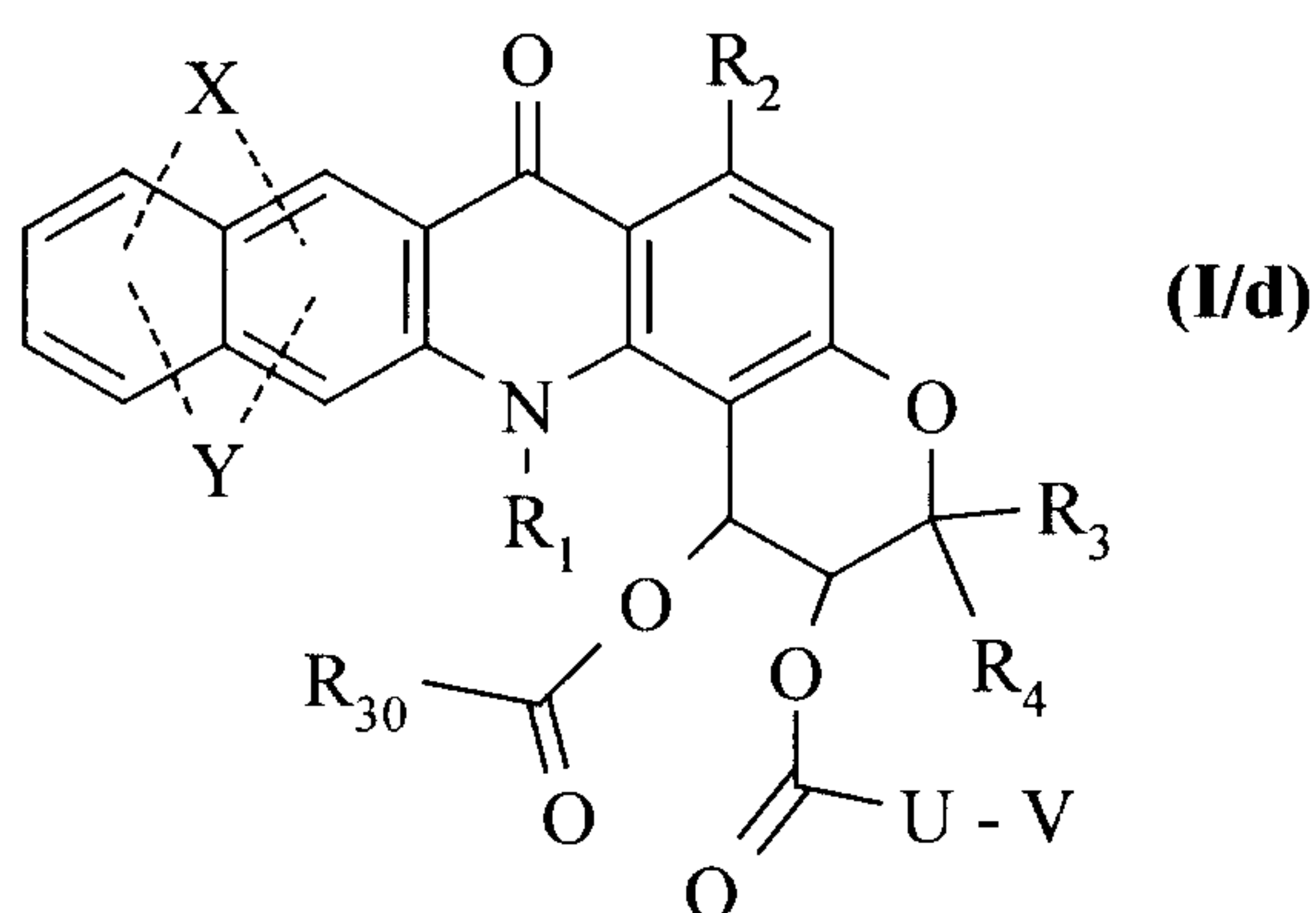
- 10 ❖ soit à l'action directe d'un composé de formule $V - U - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - O - W$ ou $(V-U-CO)_2O$,

tels que définis précédemment, en présence d'une base, telle que la triéthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, afin d'obtenir les composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

- 14 -

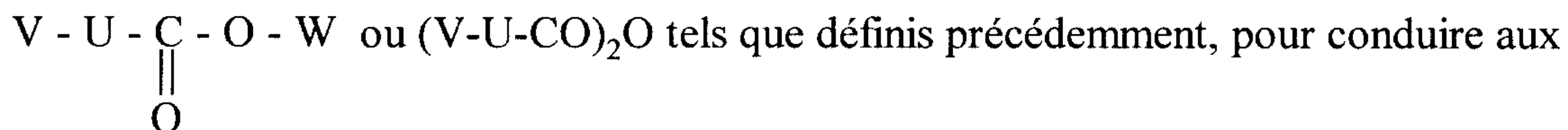


dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, U et V sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/c), qui peut être soumis à nouveau, dans les mêmes conditions opératoires, à l'action d'un anhydride de formule (R₃₀CO)₂O dans laquelle R₃₀ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, pour conduire aux composés de formule (I/d) :

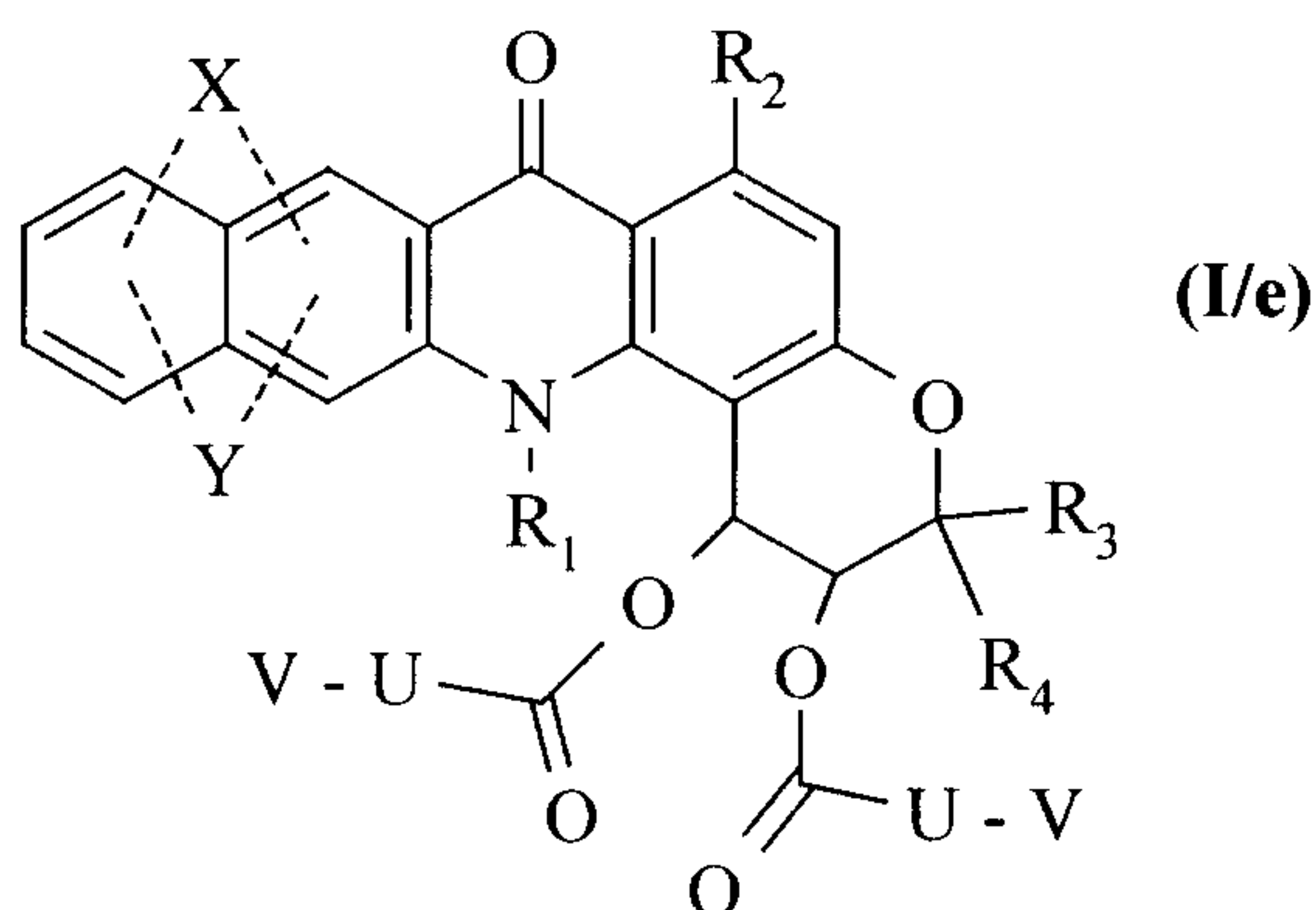


dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₃₀, U et V sont tels que définis précédemment,

ou composé de formule (I/c) qui peut être traité de nouveau avec un composé de formule



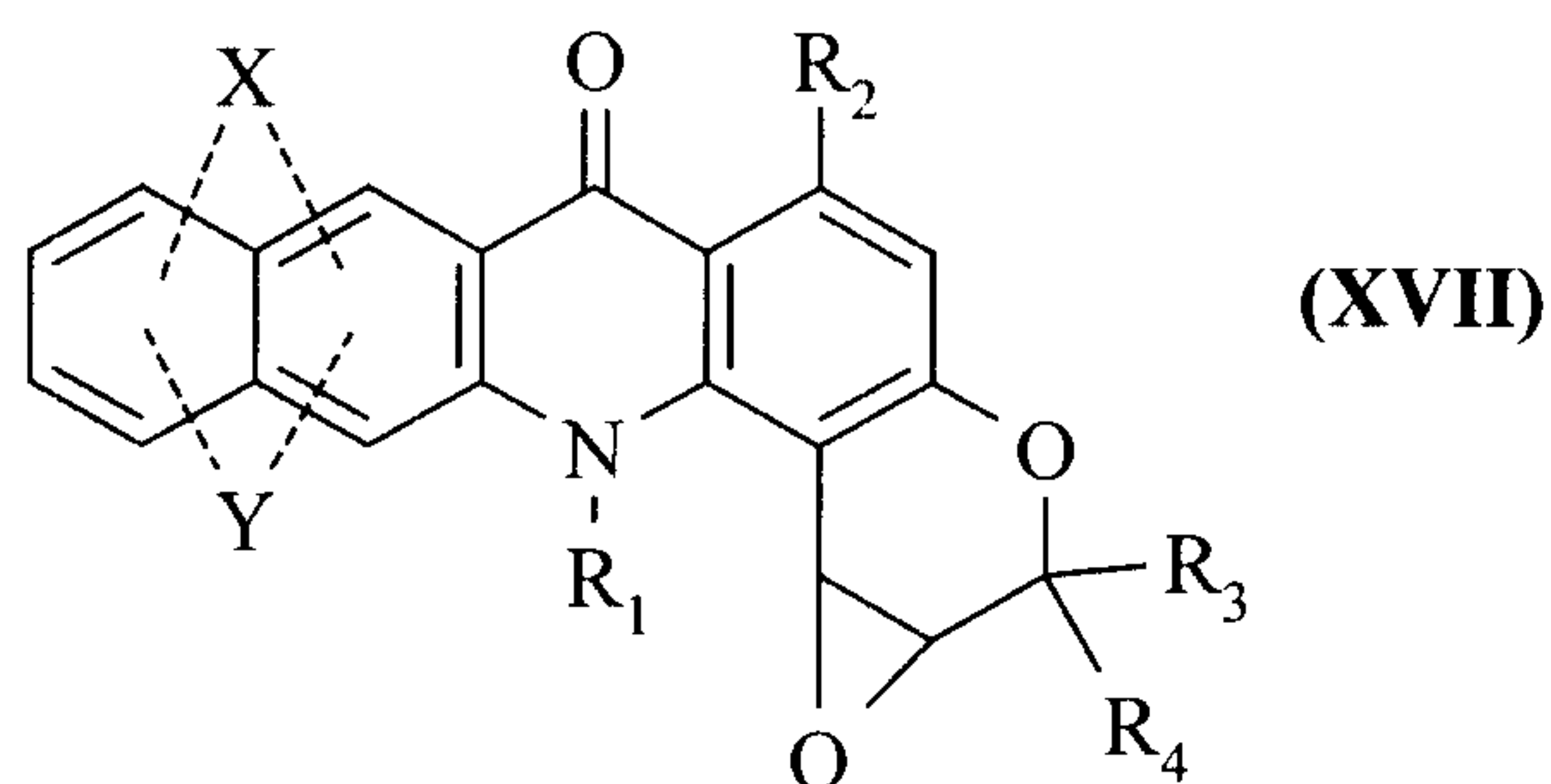
composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



- 15 -

dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, U et V ont la même signification que dans la formule (I), étant entendu que les deux groupements U et les deux groupements V peuvent être chacun identique ou différent,

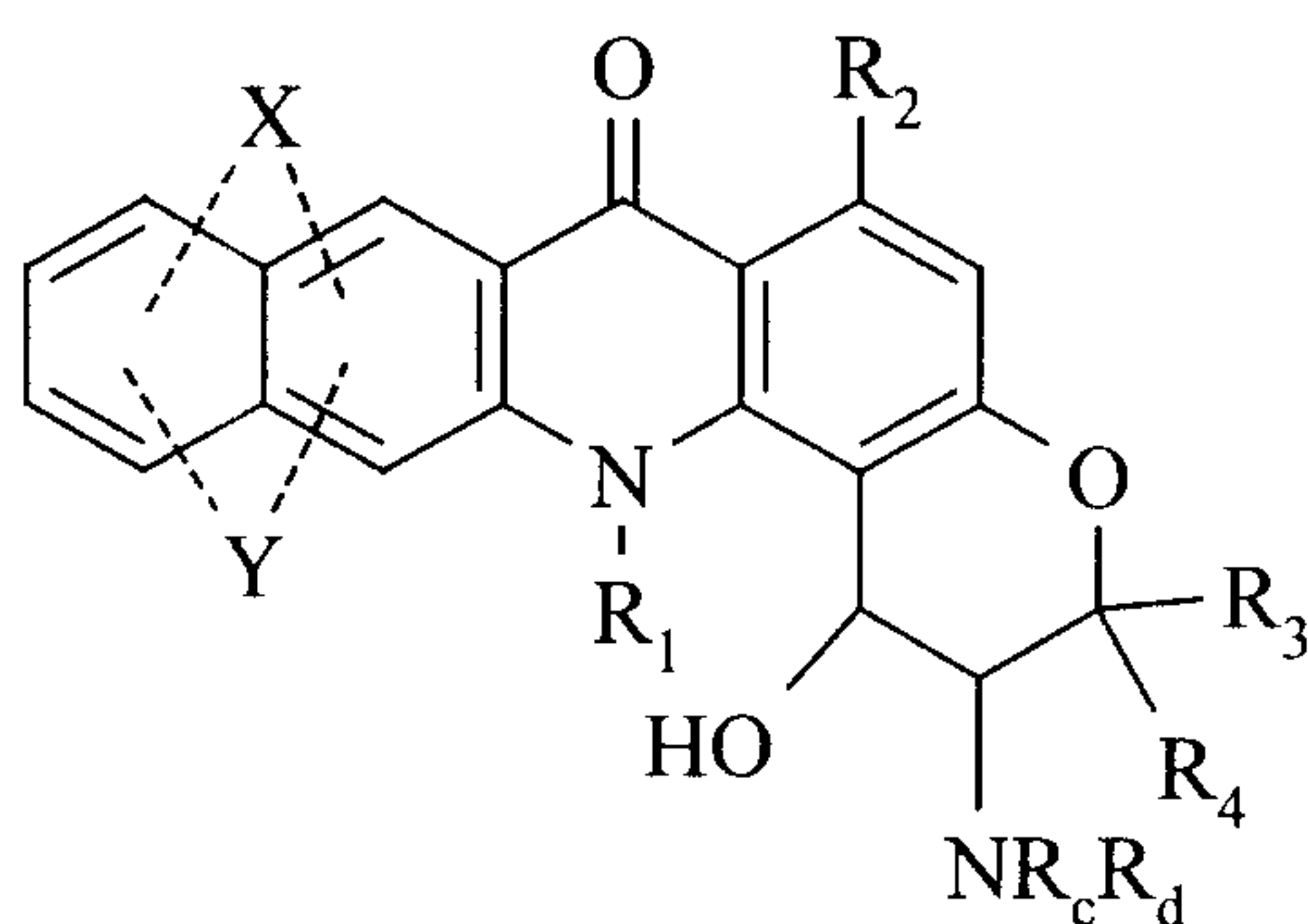
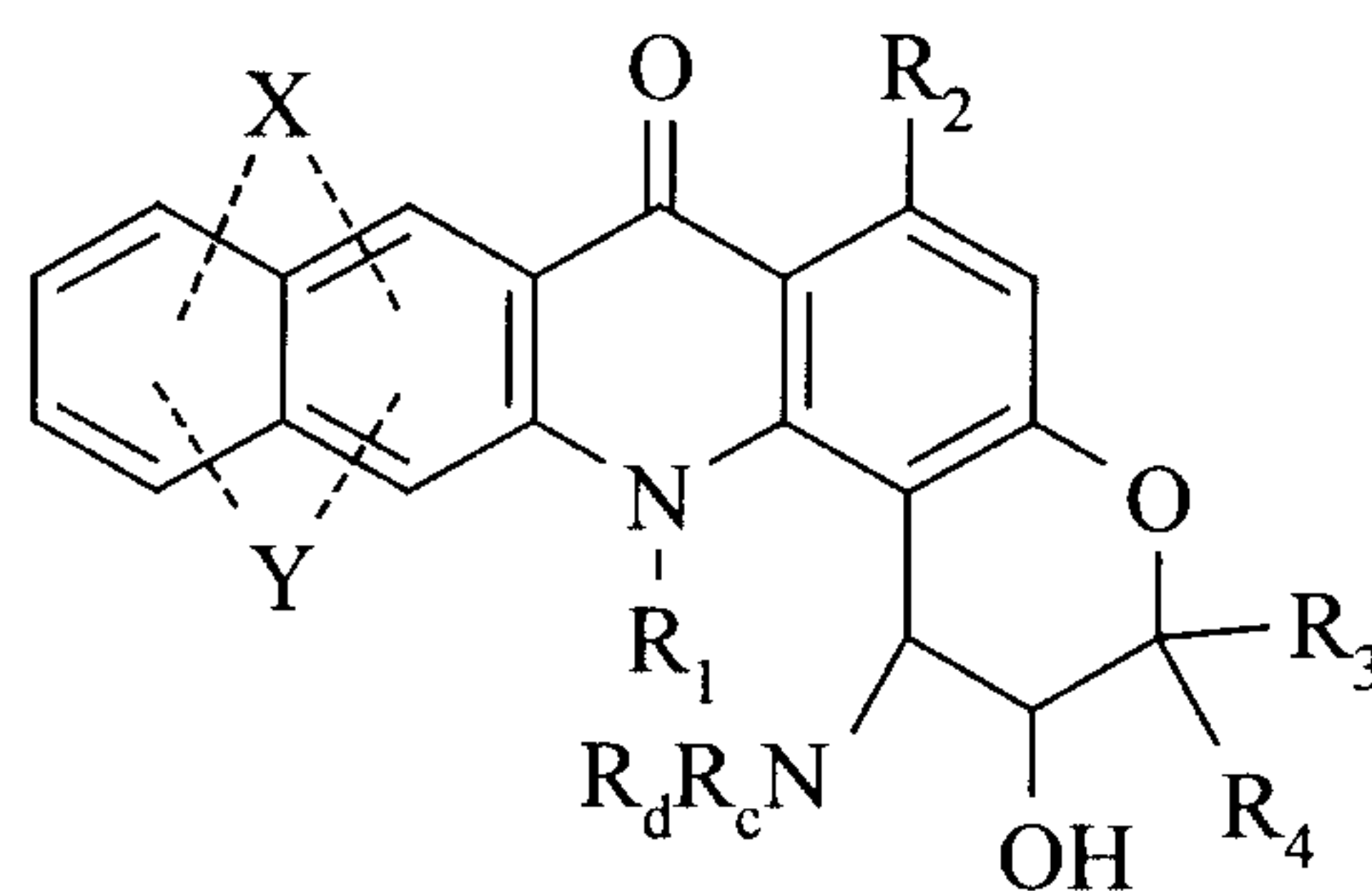
c) $\Rightarrow$ soit à l'action d'un peracide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



5

dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄, sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est traité optionnellement par de l'ammoniaque ou une amine primaire ou secondaire pour conduire aux composés de formule (XVIII/a) et/ou (XVIII/b) suivant la nature des réactifs :

**(XVIII/a)****(XVIII/b)**

10

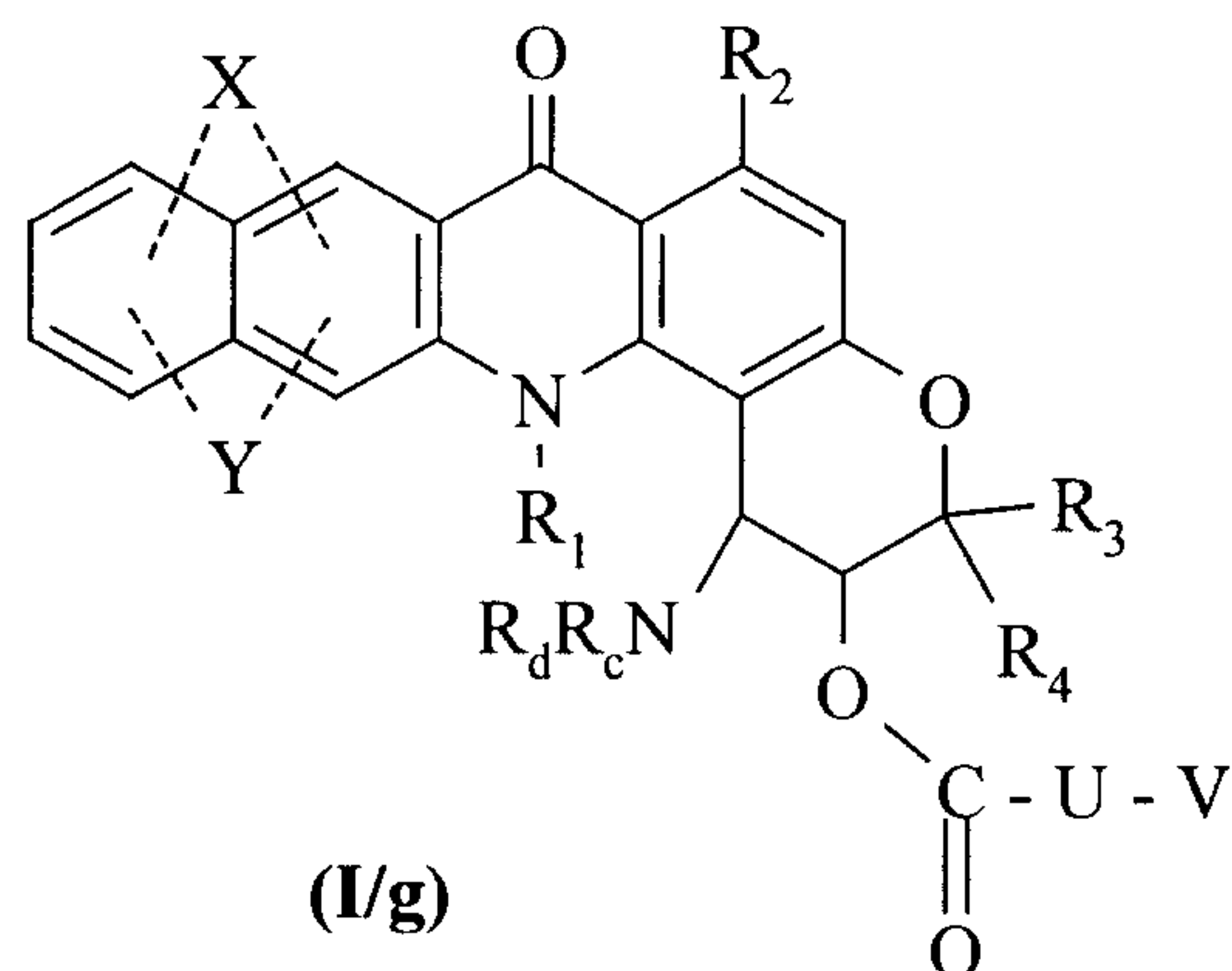
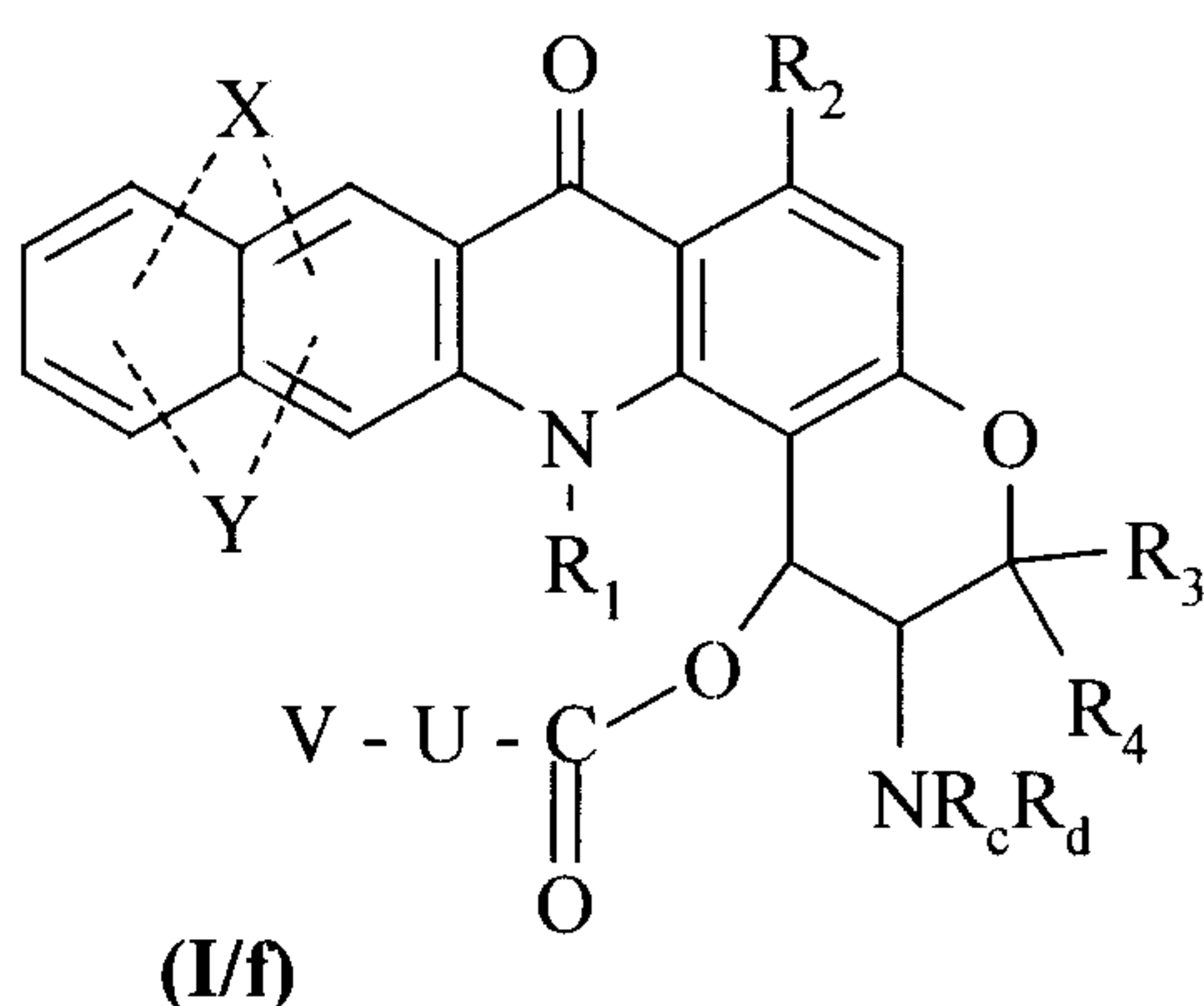
dans lesquelles X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄, sont tels que définis précédemment, et R_c et R_d représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

composés de formules (XVIII/a) et (XVIII/b) qui sont mis en présence d'un composé de formule $V - U - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - O - W$ tel que défini précédemment, pour conduire respectivement aux

15

composés de formules (I/f) et (I/g), cas particuliers des composés de formule (I) :

- 16 -



dans lesquelles X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R_c, R_d, U et V sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/g) formant l'ensemble des composés de l'invention qui sont optionnellement purifiés, selon une technique classique de purification, qui peuvent, optionnellement, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation et qui peuvent optionnellement être transformés en leurs N-oxydes et en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), (III), (V), (VII), (VIII) et (XI) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de la synthèse organique. Les composés de formule (VIII) sont notamment obtenus selon les conditions décrites dans *Chem. Ber.* 1978, 191, 439. La réaction de condensation entre les composés de formule (VII) et les composés de formule (VIII) est notamment décrite dans la revue *Heterocycles*, 1992, 34(4), 799-806.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés antitumorales particulièrement intéressantes. Ils ont une excellente cytotoxicité in vitro sur des lignées cellulaires, issues de tumeurs murines et humaines, due à un blocage spécifique du cycle cellulaire, et sont actifs in vivo, chez la souris, sur des tumeurs transplantables murines et humaines. 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 un composé de formule (I), ses isomères optiques, N-oxydes ou un de ses sels d'addition à

- 17 -

une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables. Le composé de formule (I) au sein desdites compositions pharmaceutiques est utile en tant que principe actif.

- 5 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
10 dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, 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 optionnels associés et s'échelonne de 0,5 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

- 15 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 structures des composés décrits dans les exemples et les préparations ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance
20 magnétique nucléaire,...).

**PREPARATION A : ($\pm$)cis-1,2-Dihydroxy-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétra-
hydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one**

Stade A : 1,3-Dihydroxy-5,12-dihydro-benzo[b]acridin-12-one

- A une solution de 5 g d'acide 3-amino-2-naphtalène carboxylique dans 50 ml d'heptane-1-
25 ol sont additionnés 3,5 g de 1,3,5-trihydroxybenzène et 62,5 mg d'acide paratoluène

- 18 -

sulfonique. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 48 heures à reflux avec un Dean Stark™, puis le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane/acétone : 90/10). Le produit isolé est cristallisé dans un mélange cyclohexane/acétone et permet d'obtenir 5,2 g du produit
5 attendu.

Stade B : 6-Hydroxy-3,3-diméthyl-7,14-dihydro-3H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

A une solution de 2 g du produit du stade A dans 50 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte, sont additionnés 2 g de carbonate de potassium anhydre. Après 15 minutes d'agitation à 65°C, 2,4 g d'iodure de potassium anhydre et 4,4 g de 3-chloro-3-
10 méthyl-1-butyne sont ajoutés et le milieu réactionnel est maintenu 24 heures à 65°C puis 1 heure 30 à 130°C. Après refroidissement, la solution est hydrolysée puis extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis par une solution de potasse 1M, séchées sur sulfate de sodium, puis évaporées. Après chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétone : 90/10), 1,10 g du produit attendu
15 sont isolés.

Point de fusion : 225°C

Stade C : 6-Méthoxy-3,3,14-triméthyl-7,14-dihydro-3H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

A une solution de 0,5 g de produit du stade B dans 20 ml de diméthylformamide anhydre, sont additionnés lentement, à 0°C sous atmosphère inerte, 0,16 g d'hydruure de sodium, puis
20 après 15 minutes 0,65 ml de diméthylsulfate (6 équivalents). Après 1 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par de la glace puis extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage de la phase organique par une solution aqueuse de soude, celle-ci est séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétone : 98/2) permet d'isoler 0,42 g du produit attendu.

25 **Point de fusion : 188°C**

Stade D : (±) cis-1,2-Dihydroxy-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

A une solution de 2 g du produit du stade C et de 0,9 g de 4-méthylmorpholine-N-oxyde

- 19 -

monohydrate dans 40 ml d'un mélange t-butanol/tétrahydrofurane/eau (10/3/1) est additionné 2,5 % de tétr oxyde d'osmium en solution dans 3,8 ml de 2-méthyl-2-propanol. Après 2 jours à température ambiante, 105 ml d'une solution saturée en NaHSO₃ sont ajoutés et le milieu réactionnel est maintenu 1 heure sous agitation, puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5) permet d'isoler 1,3 g du produit attendu.

Point de fusion : 194°C

PREPARATION B : (±)-cis-1,2-Dihydroxy-6-(diméthylaminoéthylamino)-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

Stade A : 6-(Diméthylaminoéthylamino)-3,3,14-triméthyl-7,14-dihydro-3H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

A 0,15 g du produit obtenu au stade C de la préparation A est additionné 4 ml de N,N-diméthyléthylènediamine. Après 5 jours de réaction à 70 °C sous atmosphère inerte, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20) permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : huile

Spectre de masse : (DIC/NH₃) : m/z : 428 (M+H)⁺

Stade B : (±)-cis-1,2-Dihydroxy-6-(diméthylaminoéthylamino)-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

On procède comme dans le stade D de la préparation A en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade précédent.

- 20 -

PREPARATION C : ($\pm$)-cis-1,2-Dihydroxy-6-(diéthylaminopropylamino)-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

5 On procède comme dans la préparation B, des stades A à B, en utilisant comme réactif au stade A, la N,N-diéthylpropyldiamine.

PREPARATION D : cis-6-[(2-Morpholin-4-yl)éthylamino]-1,2-dihydroxy-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

10 On procède comme dans la préparation B, des stades A à B, en utilisant comme réactif au stade A, la 4-(2-aminoéthyl)morpholine.

PREPARATION E : cis-10,11-Dichloro-1,2-dihydroxy-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

15 On procède comme dans la préparation A, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3-amino-6,7-dichloro-2-naphtalène-carboxylique.

PREPARATION F : cis-1,2-Dihydroxy-6,9,12-triméthoxy-3,3,14-triméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

20 On procède comme dans la préparation A, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3-amino-5,8-diméthoxy-2-naphtalène-carboxylique.

Préparation G : cis-1,2-Dihydroxy-6-méthoxy-3,3-diméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

Stade A : Acide 3-[(7-méthoxy-2,2-diméthyl-2H-chromèn-5-yl)amino]-2-naphthoïque

Un mélange de 1,2 mmole de 5-amino-6-méthoxy-2,2-diméthylchromène, 1,2 mmol d'acide 2-bromo-3-benzoïque, 0,327 g d'acétate de potassium, et 12 mg d'acétate de cuivre est mis en suspension dans 8 ml de 2-propanol et 0,25 ml de triéthylamine puis chauffé à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, repris par un mélange CH₂Cl₂/HCl 1N, extrait au dichlorométhane, séché et évaporé. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse (DIC/NH₃) : 376 [M+H]⁺

Stade B : 6-Méthoxy-3,3-diméthyl-3,14-dihydro-7H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

1,02 mmol du composé obtenu au stade A dans 14 ml de dichlorométhane est traité par 1 ml d'acide trifluoroacétique. Après 2 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé. Le résidu est repris par un mélange de dichlorométhane et d'une solution saturée en NaHCO₃, extrait au dichlorométhane, lavé par une solution de soude à 10 % puis réextrait au dichlorométhane. Après traitement classique, une chromatographie de résidu sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse I.E. : m/z : 357 (M⁺) ; 342 (M-15)⁺

Stade C : cis-1,2-dihydroxy-6-méthoxy-3,3-diméthyl-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-7-one

Un mélange de 0,279 mmol du composé obtenu au stade B, d'une solution de tétraoxyde d'osmium à 2,5 % dans 3,8 ml de 2-méthyl-2-propanol et de 60 mg de N-oxyde de 4-méthylmorpholine est mis en solution dans 5 ml d'un mélange 10/3/1 de tBuOH/tétrahydrofurane/H₂O. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, 5 ml d'une solution saturée de NaHSO₃ est ajoutée. Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée puis

- 22 -

concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/méthanol : 97/3) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse (DIC/NH₃) : 392 [M+H]⁺

EXEMPLE 1 : Acide (±)-cis-4-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque

A une solution de 0,74 mmol du composé de la préparation A dans 7 ml de pyridine anhydre sont ajoutés 5 équivalents d'anhydride succinique et 1 mg de diméthylaminopyridine. Après 17 heures d'agitation à température ambiante et dans l'obscurité, 25 ml d'anhydride acétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est refroidi à -15°C et l'agitation est maintenue 1 heure 30. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : (FAB) : m/z = 548 [M+H]⁺

Point de fusion : 154°C

EXEMPLE 2 : Acide (±)-cis-4-{[1-(acétyloxy)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl]oxy]-4-oxobutanoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation B.

EXEMPLE 3 : Acide (±)-cis-5-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl]oxy}-5-oxopentanoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'anhydride glutarique à la place de l'anhydride succinique.

- 23 -

Spectre de masse : (DIC/NH₃) : $m/z = 562 [M+H]^+$

Point de fusion : 155°C

EXEMPLE 4 : (±)-cis-1-(Acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl-2,3-dihydroxypropanoate

5 Stade A : (±)-cis-1-(Acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl acrylate

A une solution de 0,5 mmol du composé de la préparation A dans 3 ml de pyridine anhydre est ajouté 0,6 mmol de chlorure d'acryloyle. Après 2,5 jours d'agitation à température ambiante et dans l'obscurité, 2 ml d'anhydride acétique sont additionnés et l'agitation est
10 maintenue pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : (DIC/NH₃) : $m/z = 502 [M+H]^+$

15 Stade B : (±)-cis-1-(Acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl-2,3-dihydroxypropanoate

A une suspension de 0,4 mmol du composé obtenu dans le stade A dans 5 ml d'un mélange *tert*-butanol/tétrahydrofurane/eau (10/3/1 volume à volume), sont ajoutés 1 ml de solution de trétroxyde d'osmium à 2,5 % dans le *tert*-butanol et 4,4 mmol de 4-méthylmorpholine-
20 N-oxyde monohydraté. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont additionnés. Après une heure d'agitation, extraction au dichlorométhane, et concentration sous pression réduite, une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 96/4) permet d'isoler le produit attendu.

25 Spectre de masse : (DIC/NH₃) : $m/z = 536 [M+H]^+$

EXEMPLE 5 : (±)-cis-1-(Acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]acétate

A une solution de 0,5 mmol du composé de la Préparation A et 0,5 mmol d'acide 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]acétique dans 10 ml de diméthylformamide, refroidie à 0°C, est ajouté lentement 0,6 mmol de dicyclohexylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est maintenu 5 heures à 0°C puis 16 heures à température ambiante. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le résidu est mis en solution dans 2 ml de pyridine anhydre, additionné de 2 ml d'anhydride acétique, et agité à température ambiante et à l'obscurité pendant 48 heures. Après concentration sous pression réduite du milieu réactionnel, une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : (DIC/NH₃) : m/z = 605 [M+H]⁺

EXEMPLE 6 : (±)-cis-1-(Acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl-2-aminoacétate

A une solution de 0,1 mmol du composé de l'exemple 5 dans 1 ml de chloroforme est additionné à température ambiante 0,14 µl d'iodotriméthylsilane. Le milieu réactionnel est agité 5 minutes à température ambiante puis évaporé à sec sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 85/15) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : (DIC/NH₃) : m/z = 505 [M+H]⁺

Exemple 7 : Acide (±)-cis-4-({1-[(3-carboxypropanoyl)oxy]-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl}oxy)-4-oxobutanoïque

Le produit est isolé lors de la chromatographie du composé de l'exemple 1.

Spectre de Masse (FAB) : m/z : 606 [M+H]⁺

Point de fusion : 128°C

Exemple 8 : Acide *cis*-4-{{1-(acétyloxy)-10,11-dichloro-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy}-4-oxobutanoïque

5 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation E.

Exemple 9 : Acide *cis*-4-{{1-(acétyloxy)-6,9,12-triméthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy}-4-oxobutanoïque

10 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation F.

Exemple 10 : Acide *cis*-4-[(1-(acétyloxy)-6-{{3-(diéthylamino)propyl}amino}-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl)oxy]-4-oxobutanoïque

15 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation C.

Exemple 11 : Acide *cis*-4-[(1-(acétyloxy)-3,3,14-triméthyl-6-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl)oxy]-4-oxobutanoïque

20 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation D.

Exemple 12 : Acide *cis*-4-{{6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-1-(propionyloxy)-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy}-4-oxobutanoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'anhydride propionique à la place de l'anhydride acétique.

Exemple 13 : Acide *cis*-4-[[1-(isobutyryloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque

5

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'anhydride isobutyrique à la place de l'anhydride acétique.

Exemple 14 : Acide *cis*-4-[[1-(benzoyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque

10

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'anhydride benzoïque à la place de l'anhydride acétique.

Exemple 15 : Acide *cis*-4-[[6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-1-(pentanoyloxy)-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque

15

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'anhydride valérique à la place de l'anhydride acétique.

Exemple 16 : *cis*-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl](diméthylamino)acétate

20

300 mg du composé de la préparation A est mis en solution dans 4 mL de diméthyl formamide anhydre à 0°C. Le milieu est additionné de 90 mg de 4-diméthylaminopyridine et de 152 mg de *N,N*-diméthylglycine. Après un repos de 5 minutes à 0°C, on ajoute

- 27 -

142 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures puis additionné de 2 ml d'eau glacée. Le milieu est extrait par du dichlorométhane. Les solutions organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis distillées sous pression réduite. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl/MeOH : 85/15) le produit attendu.

Spectre de masse (DIC/NH₃) : 533 [M+H]⁺

Exemple 17 : cis-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl]-4-(diméthylamino)butanoate

On procède comme dans l'exemple 16 en utilisant comme réactif l'acide 4-diméthylaminobutyrique à la place de la N,N-diméthylglycine.

Exemple 18 : cis-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl](acétylamino)acétate

On procède comme dans l'exemple 16 en utilisant comme réactif la N-acétylglycine à la place de la N,N-diméthylglycine.

Spectre de Masse (DIC/NH₃) : 547 [M+H]⁺

Exemple 19 : Acide cis-4-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3-diméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation G.

Exemple 20 : sel de lysine d'Acide (±) cis-4-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-h]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque

0,1 g du composé de l'exemple 1 est dissout dans 20 ml d'éthanol en présence d'un équivalent d'hydrate de lysine. La solution est agitée pendant 30 minutes puis évaporée et concentrée sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu sous forme de sel.

Exemple 21 : sel de lysine d' Acide ($\pm$)-*cis*-4-({1-[(3-carboxypropanoyl)oxy]-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy)-4-oxobutanoïque

On procède comme dans l'exemple 20 en utilisant comme substrat le composé de l'exemple 7 et 2 équivalents de lysine.

Exemple 22 : Acide *cis*-5-({1-[(4-carboxybutanoyl)oxy]-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy)-5-oxopentanoïque

Le produit est isolé lors de la chromatographie du composé de l'exemple 3.

Spectre de Masse (DIC/NH₃) : 634 [M+H]⁺

Point de fusion : 118°C

Exemple 23 : Acide *cis*-5-{{1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy}-2,4-diméthyl-5-oxopentanoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'acide 2,4-diméthyl-glutarique à la place de l'anhydride succinique.

Exemple 24 : Acide *cis*-5-{{1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy}-3-hydroxy-3-méthyl-5-oxopentanoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'acide 3-hydroxy-3-

méthyl-glutarique à la place de l'anhydride succinique.

Exemple 25 : *cis-1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl 5-(benzylamino)-5-oxopentanoate*

- 5 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'acide benzylglutaramique à la place de l'anhydride succinique.

Exemple 26 : *cis-1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl 5-(4-méthoxyphényl)-5-oxopentanoate*

- 10 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif l'acide 5-(4-méthoxyphényl)-5-oxovalérique à la place de l'anhydride succinique.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 27 : Activité in vitro

- La leucémie murine L1210 et le carcinome du colon humain HT-29 ont été utilisés in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant
- 15 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/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 aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures (L1210) ou 96 heures (HT-29). Le nombre de cellules viables est ensuite
- quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et
- 20 al., Cancer Res., 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

A titre d'exemple, les composés des exemples 1 et 7 montrent respectivement un IC₅₀ de 2 µM et 2,3 µM, démontrant ainsi leur plus grande activité que le composé de référence, l'acronycine.

EXEMPLE 28 : Activité in vivo***1- Activité antitumorale sur la leucémie P 388***

La lignée P 388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales (10^6 cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris B6D2F1 femelles (Iffa Credo, France). Six souris de 18 à 20 g ont été utilisées par groupe expérimental. Les produits ont été administrés par voie intrapéritonéale au jour 1.

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

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

Les composés de l'invention sont très actifs dans ce modèle, alors que l'acronycine n'est que marginalement active, et induisent des T/C > 150 % à des doses inférieures à 100 mg/kg.

2- Activité antitumorale sur l'adénocarcinome du colon C38

Les fragments tumoraux d'adénocarcinome du colon C38, pesant environ 30 mg, ont été implantés au jour 0 sous la peau de souris B6D2F1 (Iffa Credo, France).

Après croissance de la tumeur, les souris ont été séparées en groupes contrôle (18 animaux) et traité (6 à 7 animaux), homogènes quant à la taille tumorale. Les produits ont été administrés par voie i.v. une fois par semaine pendant 3 semaines (aux jours 10, 17 et 24), à leur Dose Maximale Tolérée (MTD), MTD/2 et MTD/4.

Les tumeurs ont été mesurées deux fois par semaine et les volumes tumoraux ont été calculés suivant la formule : Volume (mm^3) = longueur (mm) x largeur (mm^2) / 2.

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

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Vt/V0 médian des animaux traités}}{\text{Vt/V0 médian des animaux contrôle}} \times 100$$

V0 et Vt étant respectivement le volume initial de la tumeur et son volume au temps de mesure t.

- 31 -

La dose optimale est la dose qui donne le T/C le plus bas sans toxicité (mort prématurée ou perte de poids supérieure à 20%).

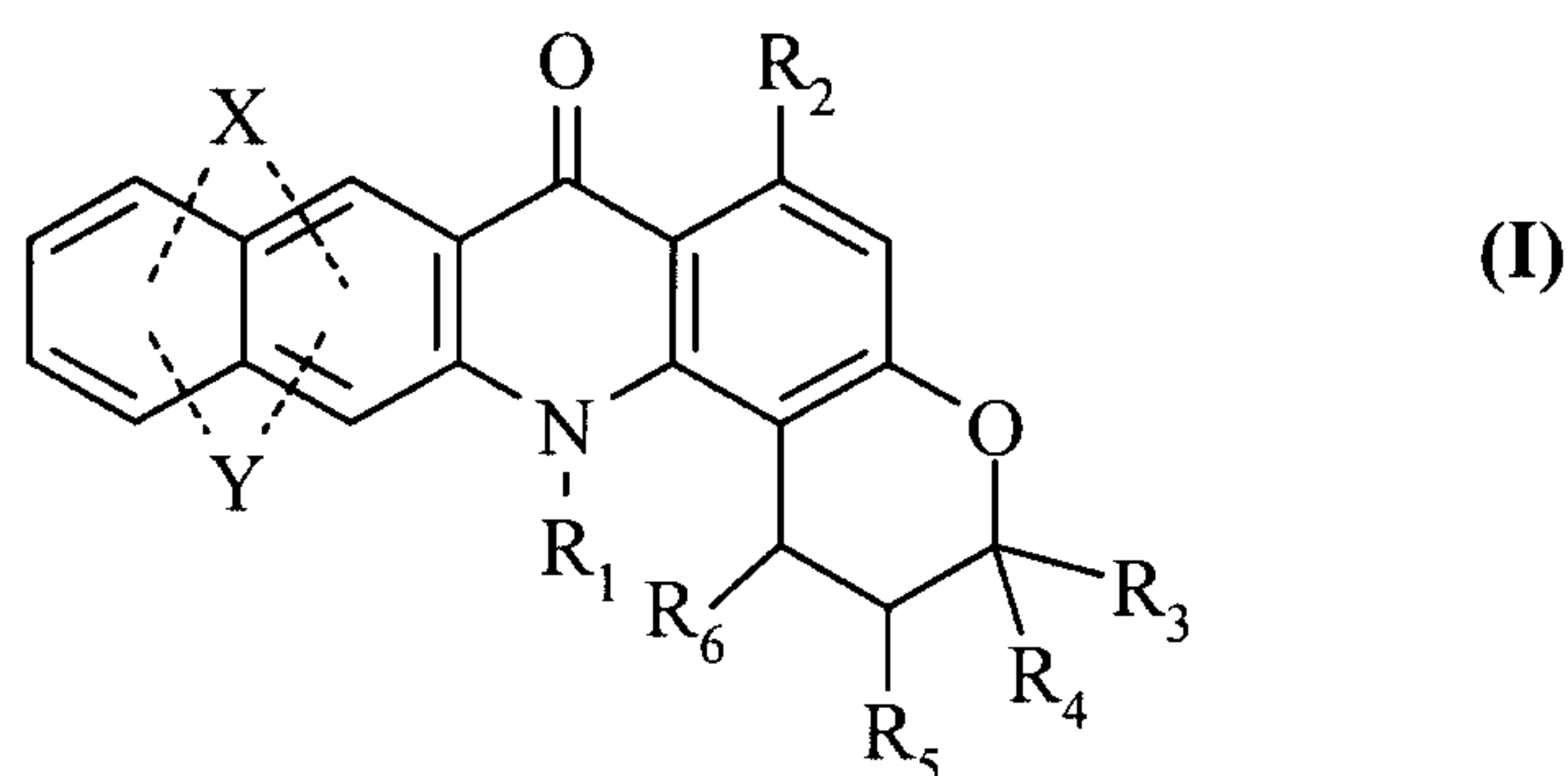
- 5 Les composés de l'invention se sont révélés plus actifs, dans ce modèle, que le composé de référence constitué par l'acronycine permettant de démontrer leur fort potentiel thérapeutique.

EXEMPLE 29 : Composition pharmaceutique : soluté injectable

	Composé de l'exemple 1	10 mg
10	Eau distillée pour préparations injectables	25 ml

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 :

X et Y, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement hydroxy, un groupement mercapto, un groupement cyano, un groupement nitro, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupement trihalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement amino, le groupement amino étant non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle en C₁-C₆ linéaires ou ramifiés, identiques ou différents, eux-mêmes éventuellement substitués par un groupement alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié ou par un groupement de formule -NR₇R₈ dans laquelle R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupement aryle ou un groupement arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou bien X et Y forment ensemble un groupement méthylènedioxy ou un groupement éthylènedioxy, étant entendu que les substituants X et Y sont présents sur l'un ou l'autre des deux cycles benzéniques adjacents;

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié;

R₂ représente :

- un atome d'hydrogène,

- 33 -

- un groupement hydroxy,
- un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- un groupement alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par:
 - *un groupement de formule NR₉R₁₀ dans laquelle R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement hydroxyalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou
 - *un hétérocycle saturé ou insaturé, monocyclique ou bicyclique, de 5 à 7 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,
- un groupement alkylcarbonyloxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou
- un groupement amino non substitué ou substitué par:
 - *un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryle et arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
 - *un groupement alkylcarbonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un groupement -NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈ sont tels que définis précédemment,
 - *un groupement de formule -R₁₁-NR₉R₁₀ dans laquelle R₁₁ représente un groupement alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifié et R₉, R₁₀, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement hydroxyalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
 - *un groupement alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé, monocyclique ou bicyclique, de 5 à 7 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre, ou
 - *un groupement de formule -R₁₁-CO-R₁₂ dans laquelle R₁₁ est tel que défini précédemment et R₁₂ représente un groupement hydroxy ou alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié;

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un

- 34 -

atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié;

R₅ et/ou R₆ représente(nt) un groupement de formule -O-CO-U-V dans laquelle :

- U représente une chaîne alkylène en C₁-C₈ linéaire ou ramifié, non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi aryle, hydroxy et alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- V représente un groupement choisi parmi :
 - * carboxy,
 - * -CO₂R₁₃ dans lequel R₁₃ représente un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, le groupement alkyle étant non substitué ou substitué par au moins un groupement hydroxy,
 - * hydroxy,
 - * alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
 - * -NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈, identiques ou différents, sont tels que définis précédemment,
 - * -NR₇-CO₂R₁₃ dans lequel R₇ et R₁₃ sont tels que définis précédemment,
 - * -NR₇-COR₁₃ dans lequel R₇ et R₁₃ sont tels que définis précédemment,
 - * -COR₁₃ dans lequel R₁₃ est tel que défini précédemment, et
 - * -CO-NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈, identiques ou différents, sont tels que définis précédemment;

et dans le cas où un seul des deux groupements R₅ et R₆ représente un groupement de formule -O-CO-U-V, alors l'autre desdits groupements R₅ ou R₆ représente un groupement Z choisi parmi :

- hydroxy,
- alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- alkylcarbonyloxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- arylcarbonyloxy,
- arylalkylcarbonyloxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, et
- amino non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle en C₁-C₆ linéaires ou ramifiés, identiques ou différents,

étant entendu que le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou naphthyle, comportant éventuellement une ou plusieurs substitutions, identiques ou différentes, choisies parmi hydroxy, halogéno, carboxy, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino (C1-C6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C1-C6) linéaire ou ramifié, acyle (C1-C6) linéaire ou ramifié, et alkylcarbonyloxy (C1-C6) linéaire ou ramifié,

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

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R₃ et R₄, identiques, représentent chacun un groupement méthyle, leurs isomères, N-oxydes, 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 R₂ représente un groupement alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement amino non substitué ou substitué par:

- *un ou deux groupements, identiques ou différents, choisi parmi alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryle et arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- *un groupement alkylcarbonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un groupement -NR₇R₈ dans lequel R₇ et R₈ tels que définis précédemment,
- *un groupement de formule -R₁₁-NR₉R₁₀, dans laquelle R₁₁ représente un groupement alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifié et R₉, R₁₀, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement hydroxyalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

*un groupement alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé, monocyclique ou bicyclique, de 5 à 7 chaînons comportant un ou deux hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre, ou

*un groupement de formule -R₁₁-CO-R₁₂ dans laquelle R₁₁ est tel que défini précédemment et R₁₂ représente un groupement hydroxy ou alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

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

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₅ représente un groupement de formule -O-CO-U-V dans laquelle U et V sont tels que définis dans la revendication 1 et R₆ représente un groupement Z tel que défini dans la revendication 1, leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₅ et R₆, identiques, représentent chacun un groupement de formule -O-CO-U-V dans laquelle U et V sont tels que définis dans la revendication 1, leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 5, caractérisés en ce que R₅ représente un groupement de formule -O-CO-U-V dans laquelle U représente une chaîne alkylène en C₁-C₄ linéaire et V représente un groupement choisi parmi carboxy, -NR₇R₈, -NR₇-CO₂R₁₃ et -NR₇-COR₁₃ dans lesquels R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et R₁₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₆

- 37 -

représente un groupement alkylcarbonyloxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, leurs isomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. L'acide (±)-*cis*-4-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-4-oxobutanoïque, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. L'acide (±)-*cis*-4-({1-[(3-carboxypropanoyl)oxy]-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl}oxy)-4-oxobutanoïque, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

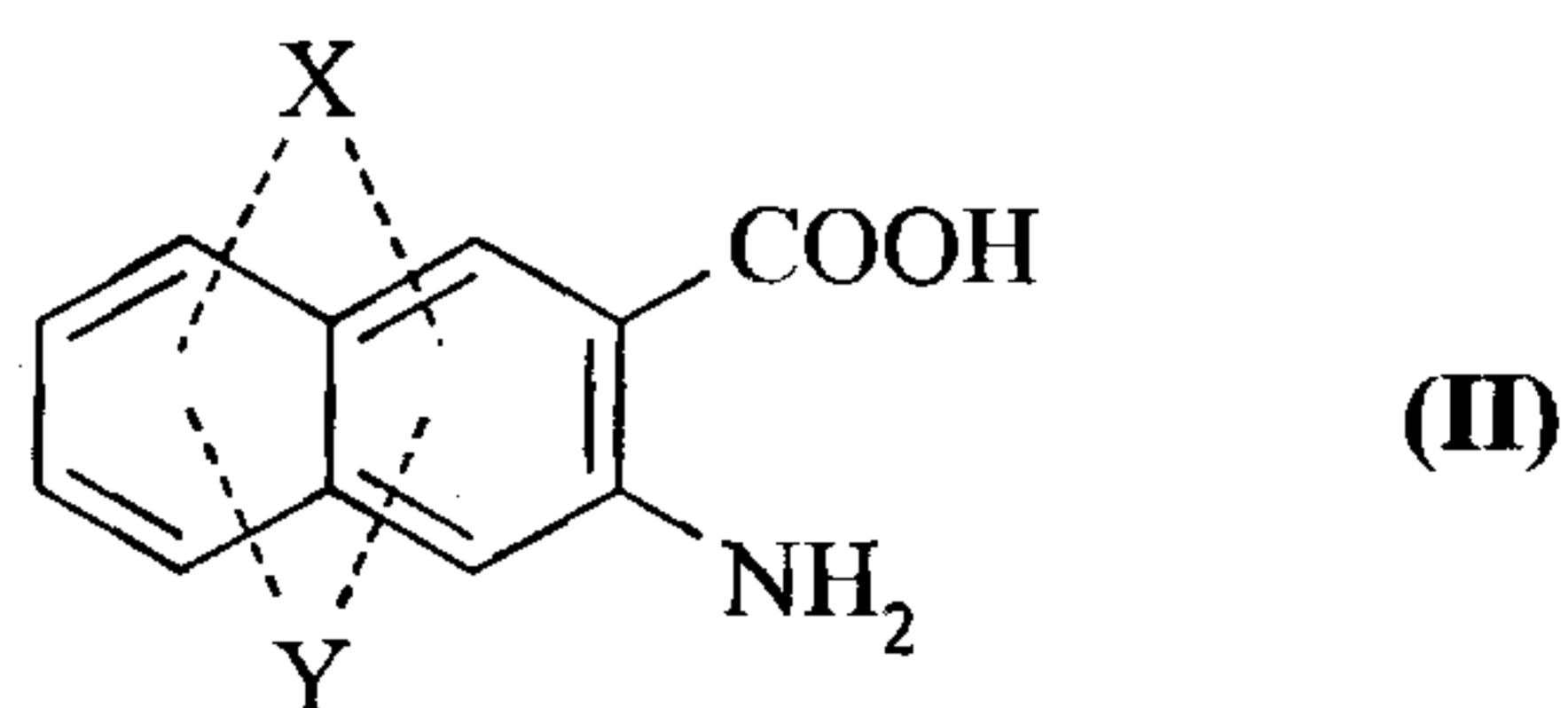
11. L'acide (±)-*cis*-5-{[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]oxy}-5-oxopentanoïque, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Le *cis*-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl](diméthylamino)acétate.

13. Le *cis*-[1-(acétyloxy)-6-méthoxy-3,3,14-triméthyl-7-oxo-2,3,7,14-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrano[3,2-*h*]acridin-2-yl]-4-(diméthylamino)butanoate.

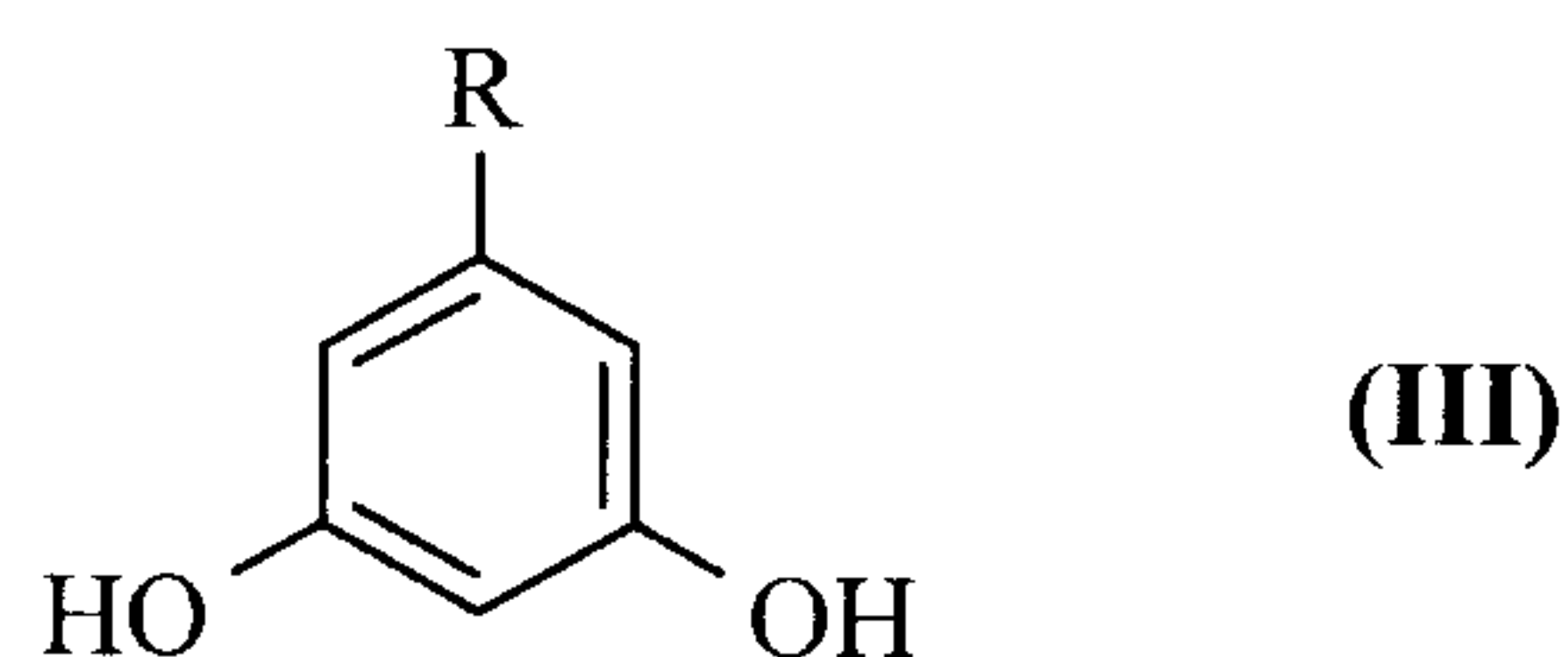
14. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir :

- soit un dérivé de l'acide 3-amino-2-naphtalène carboxylique de formule (II) :

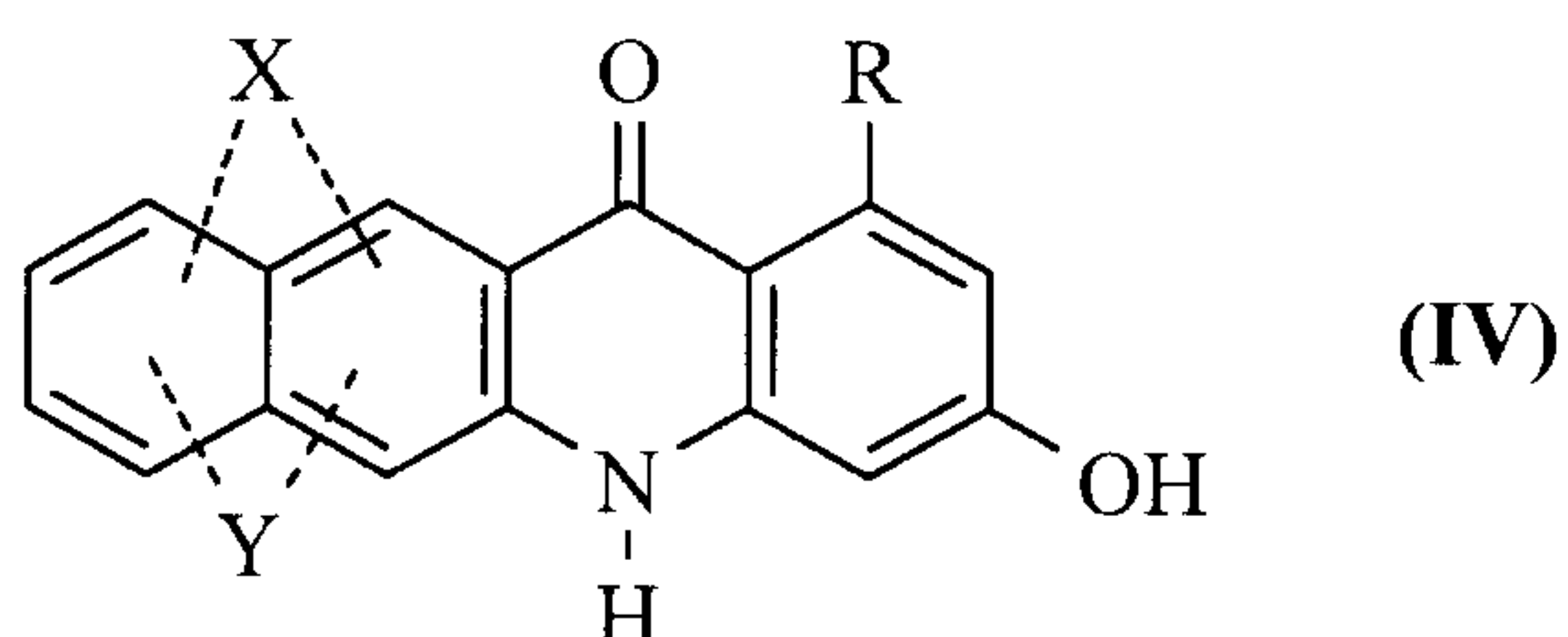


dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendication 1, avec un dérivé du phloroglucinol de formule (III) :

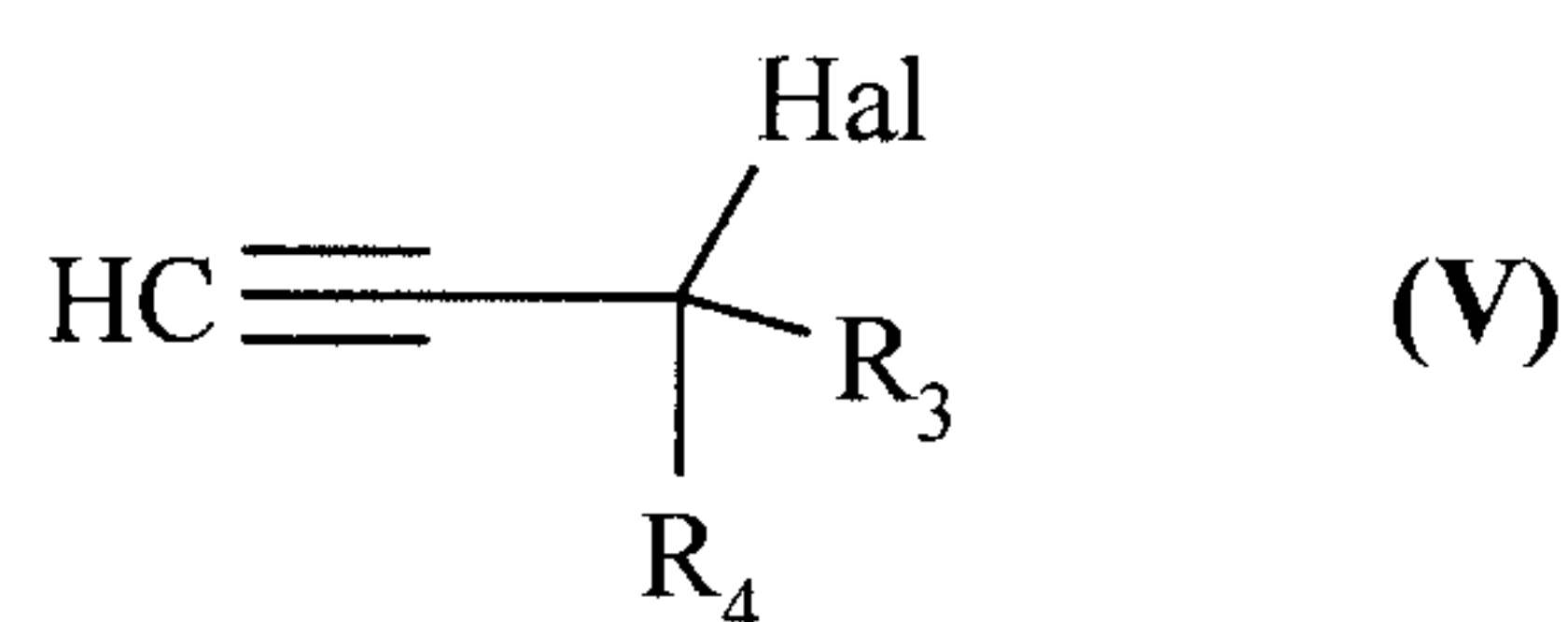
- 38 -



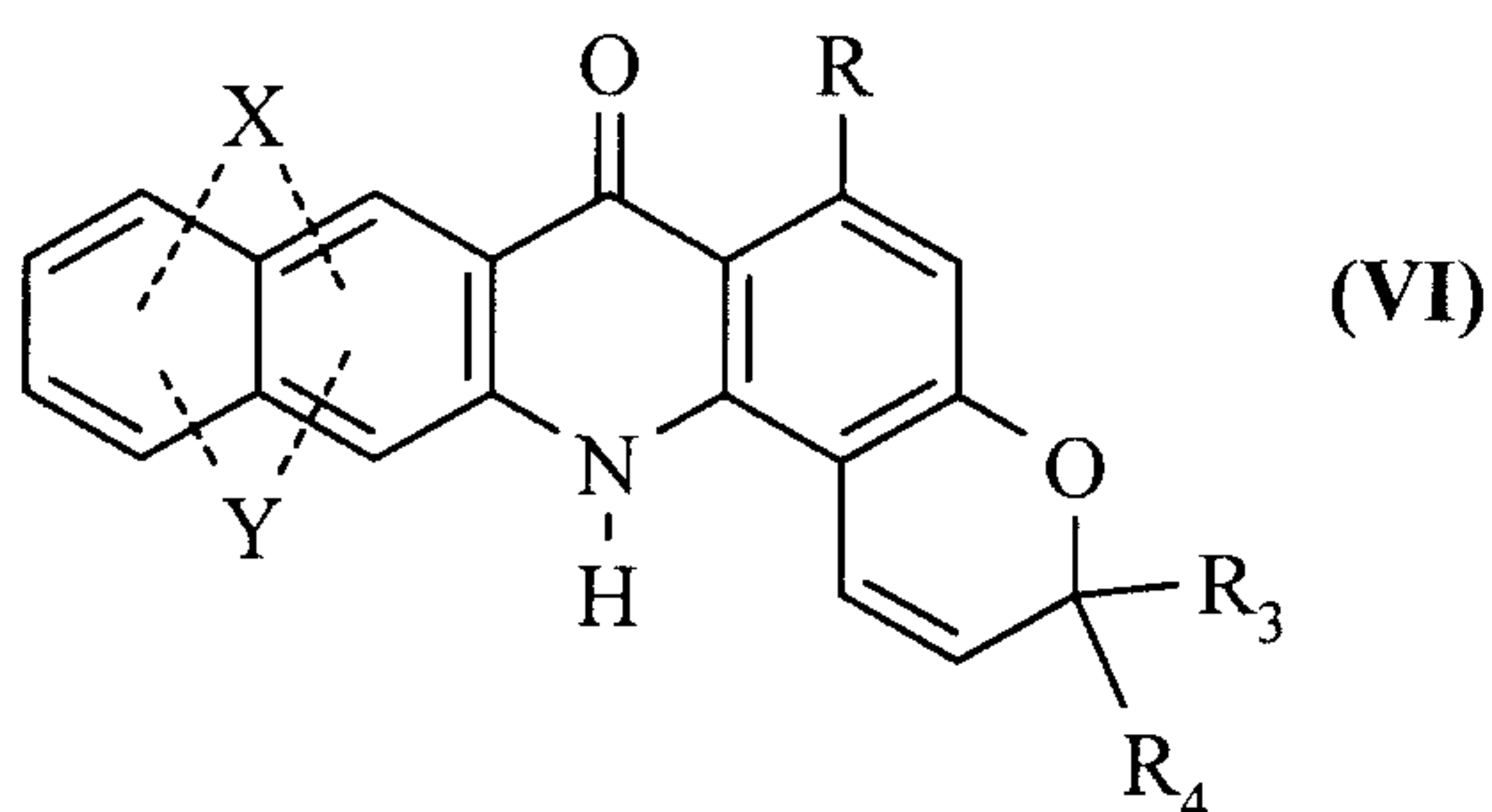
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, pour obtenir un composé de formule (IV) :



dans laquelle X, Y et R sont tels que définis précédemment, qui est ensuite traité en condition basique dans un solvant aprotique par un alcyne de formule (V) :

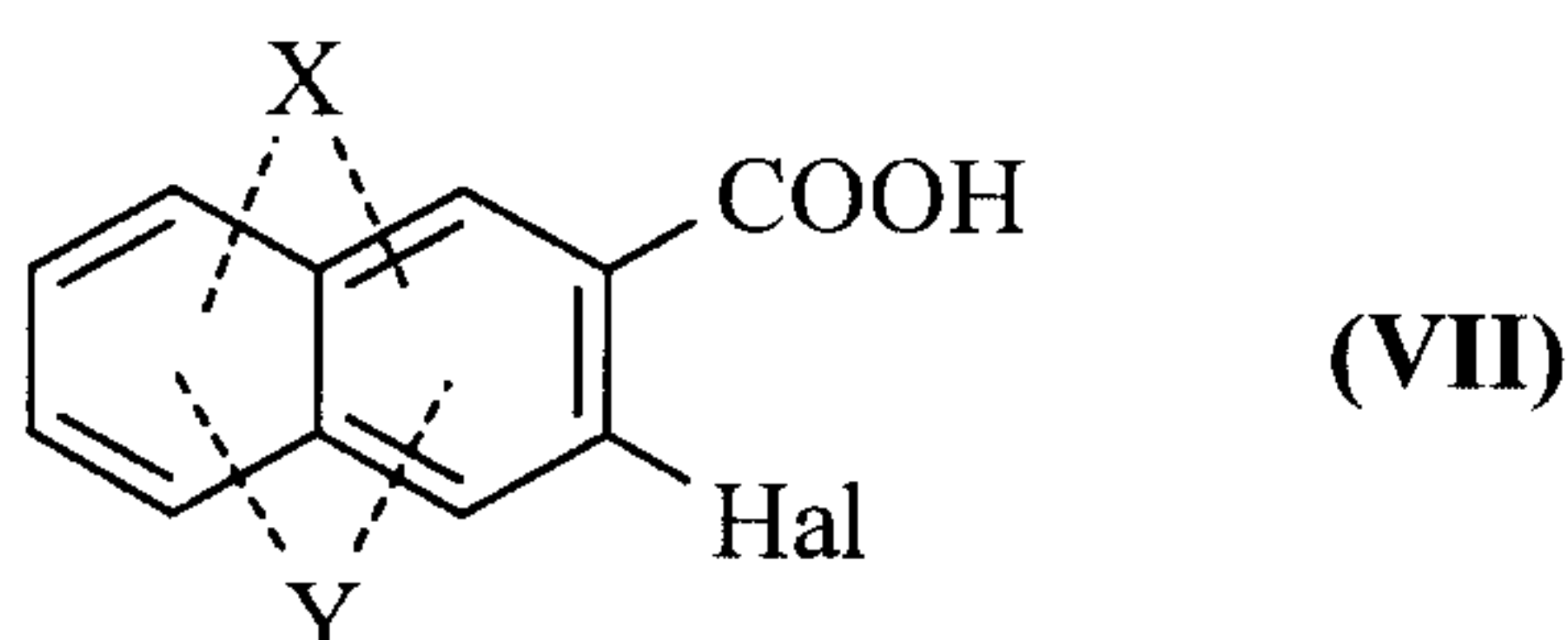


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (VI) :



dans laquelle X, Y, R, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment;

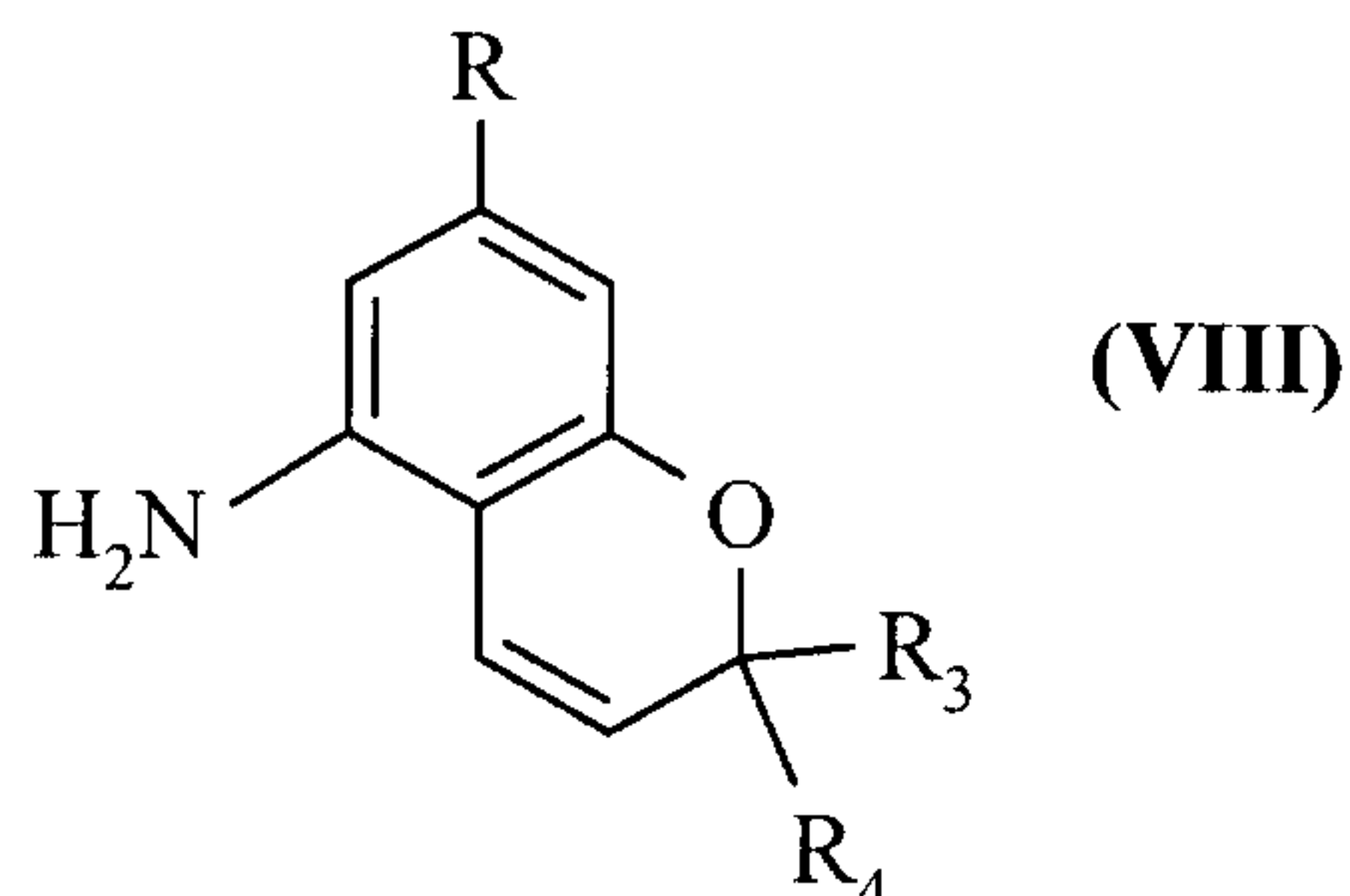
- soit un dérivé de l'acide 3-halogéno-2-naphtalène carboxylique de formule (VII) :



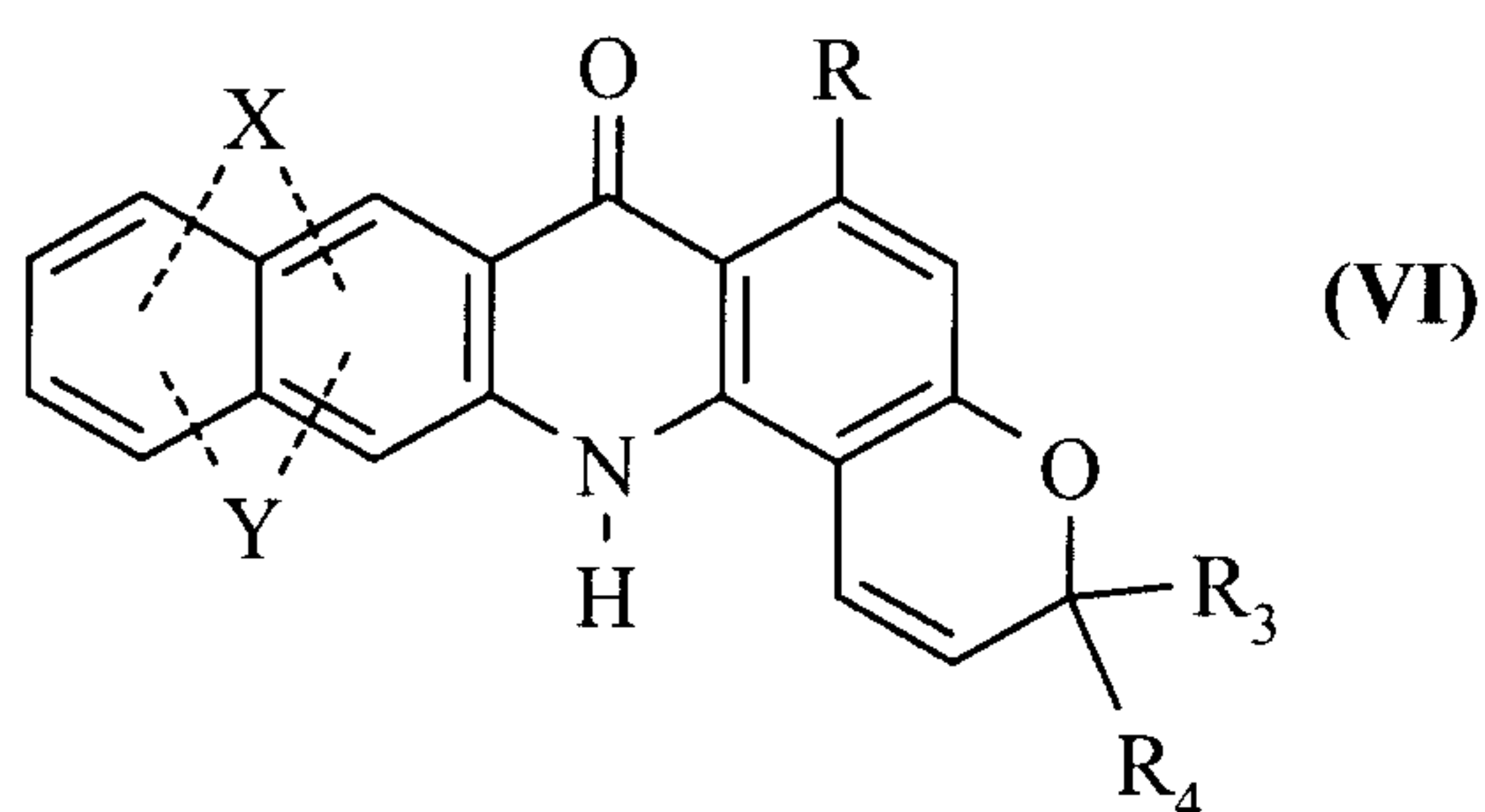
dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendication 1, et Hal représente un

- 39 -

atome d'halogène, avec un dérivé amino-chromène de formule (VIII) :

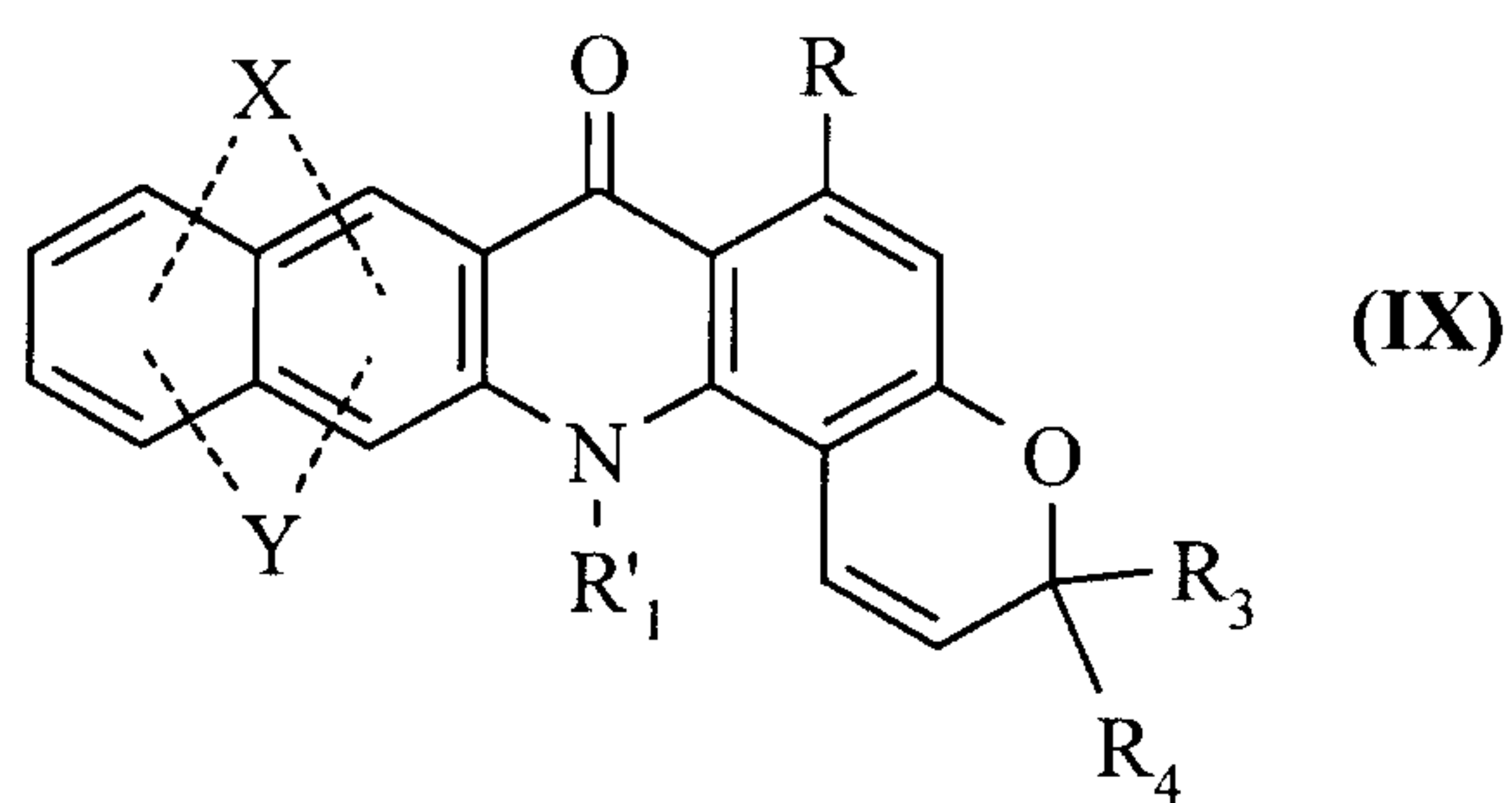


dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et R représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou un groupement alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, pour obtenir également un composé de formule (VI) :



dans laquelle X, Y, R, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment;

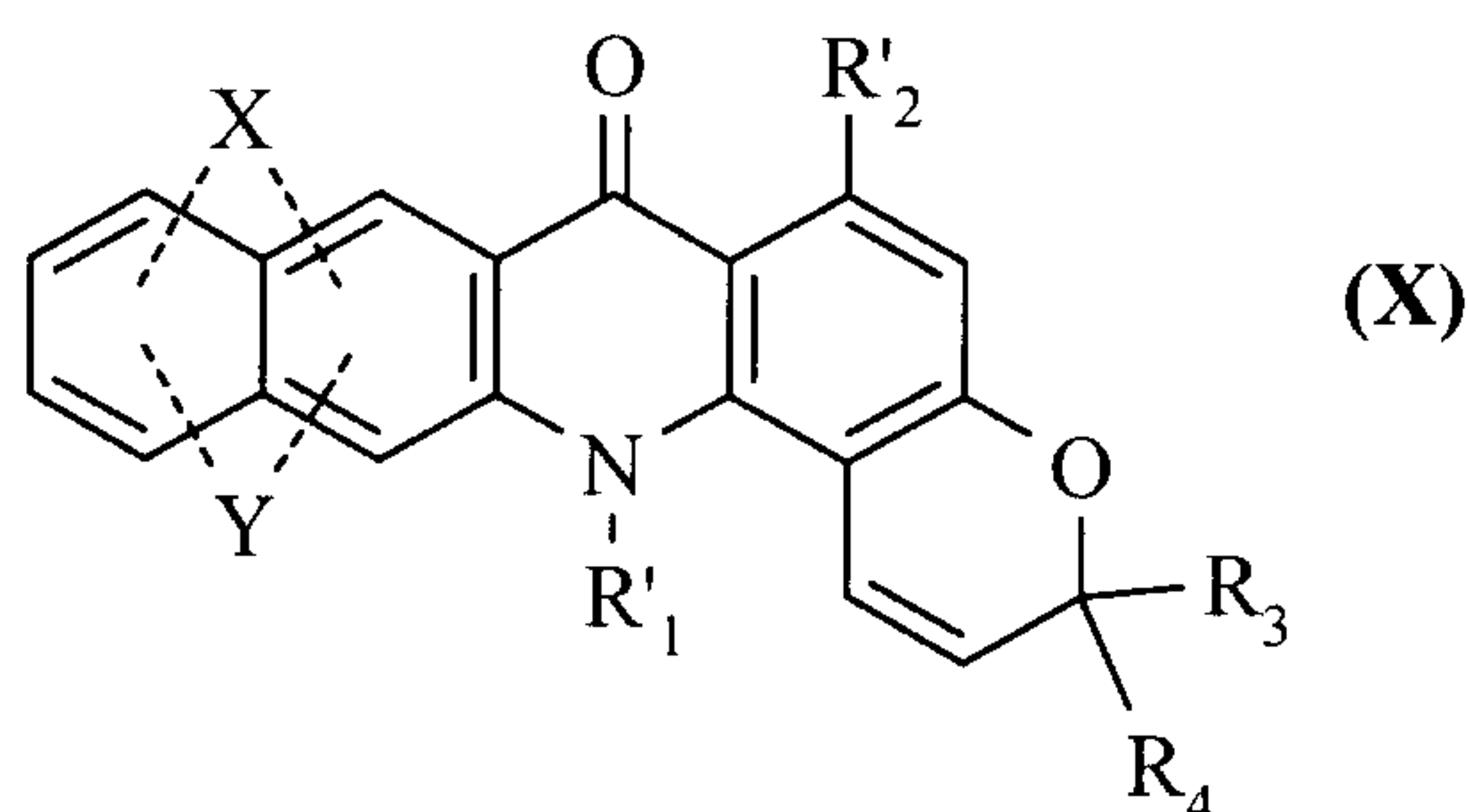
composé de formule (VI) dont l'atome d'azote est éventuellement substitué, par action d'un halogénure d'alkyle ou d'un sulfate de dialkyle en présence d'un agent de déprotonation, en solvant polaire aprotique, pour obtenir un composé de formule (IX):



dans laquelle X, Y, R, R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, et R'_1 représente un groupement alkyl en C_1-C_6 linéaire ou ramifié;

composé de formule (IX) qui est soumis à l'action d'un agent alkylant, ou d'un agent acylant, pour obtenir un composé de formule (X) :

- 40 -



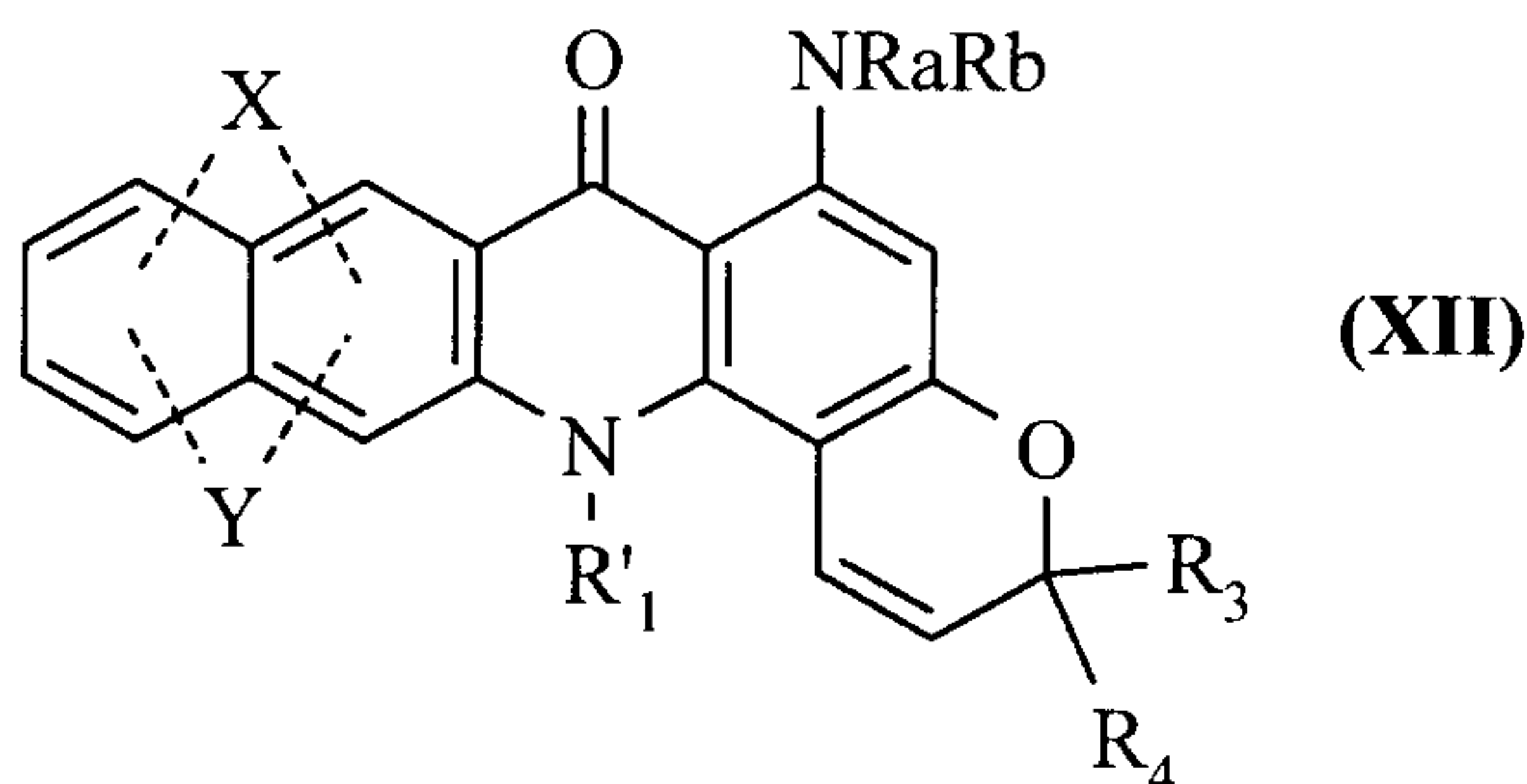
dans laquelle X, Y, R'₁, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et R'₂ représente un groupement alkoxy ou alkylcarbonyloxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, le groupement alkoxy étant non substitué ou substitué par un groupement de formule NR₉R₁₀ dans laquelle R₉ et R₁₀ sont tels que définis dans la revendication 1,

composé de formule (X) qui est traité, dans le cas où R'₂ représente un groupement alkoxy, par un composé de formule (XI) :



dans laquelle Ra représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, et Rb représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupement de formule -R₁₁-NR₉R₁₀ dans laquelle R₁₁, R₁₀ et R₉ sont tels que définis dans la revendication 1, un groupement alkylcarbonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié et dont la partie alkyle est éventuellement substituée par un groupement NR₇R₈ tel que défini dans la revendication 1, un groupement hétérocycloalkylène, les termes alkylène et hétérocycle ayant la même signification que dans la revendication 1, ou un groupement de formule -R₁₁-CO-R₁₂ dans laquelle R₁₁ et R₁₂ sont tels que définis dans la revendication 1,

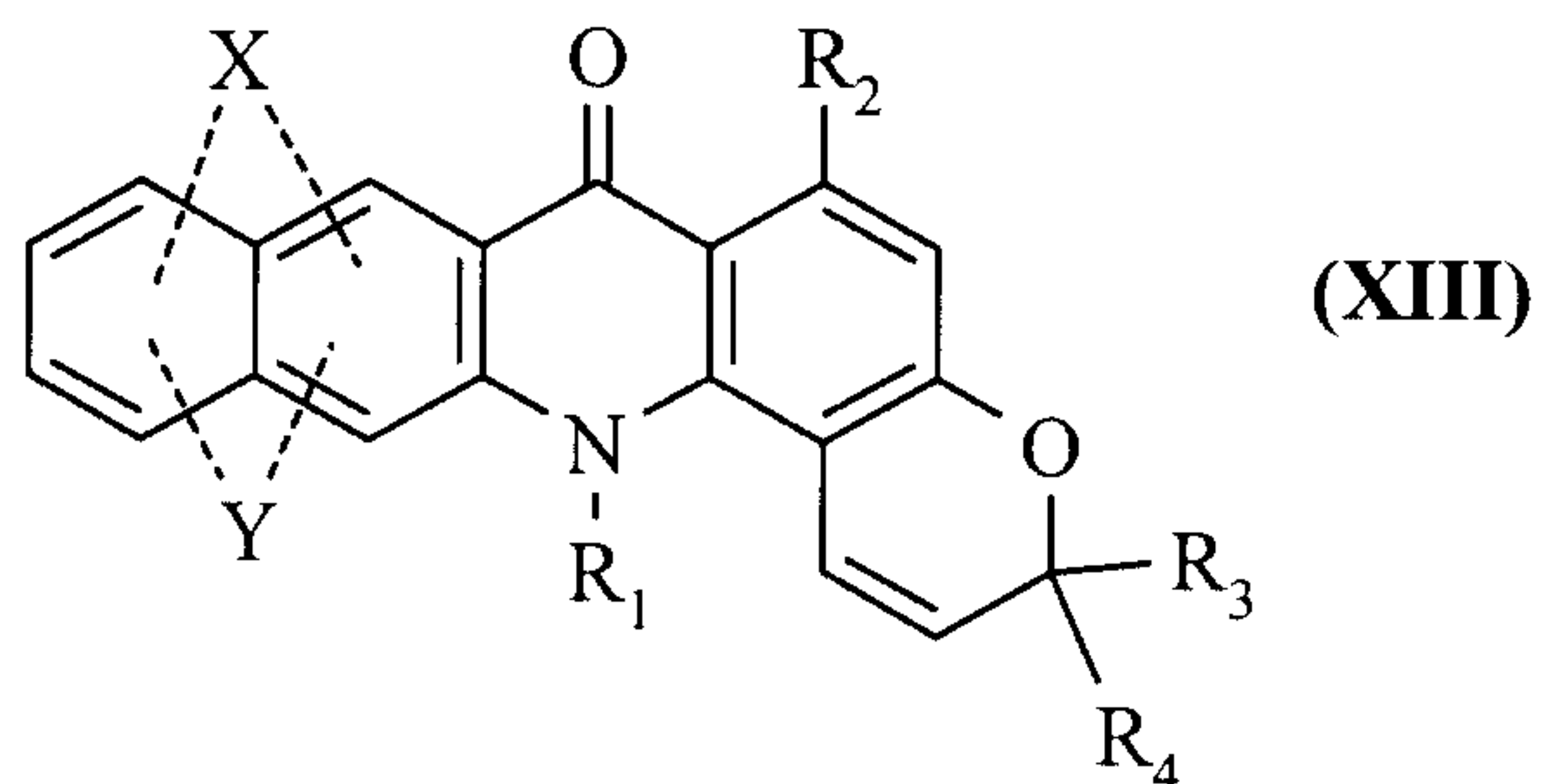
pour obtenir un composé de formule (XII) :



dans laquelle X, Y, R'₁, R₃, R₄, Ra et Rb sont tels que définis précédemment;

- 41 -

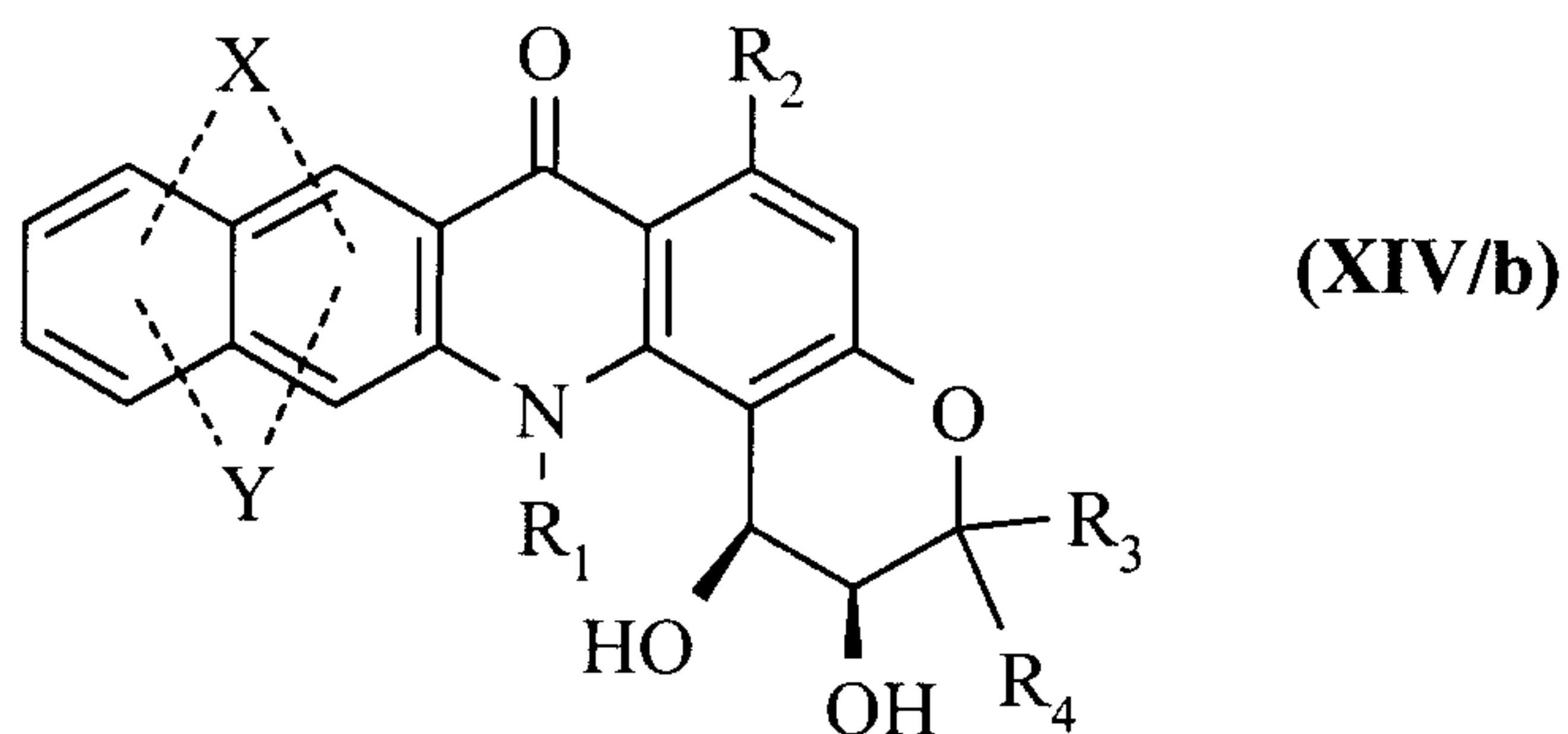
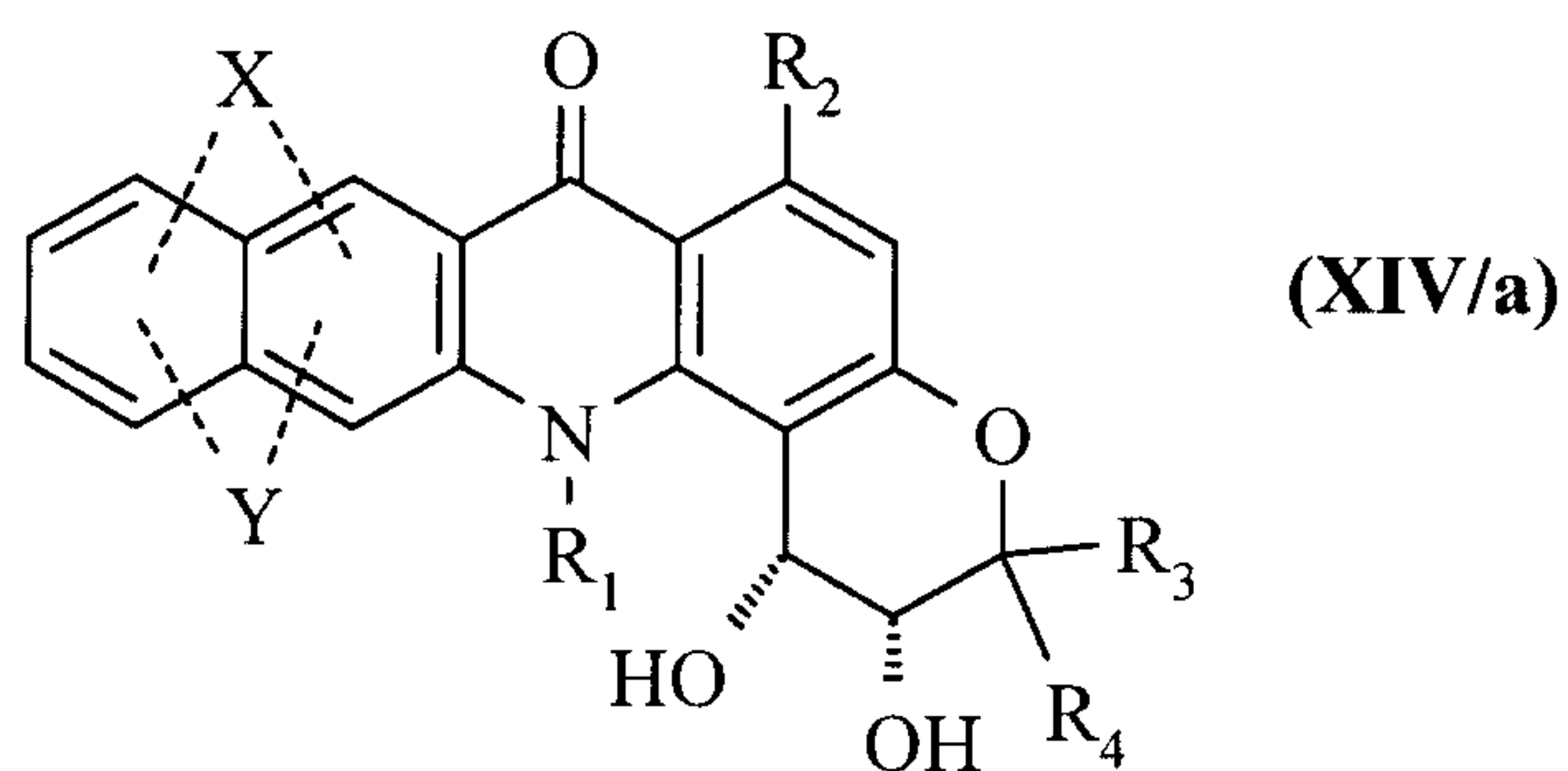
l'ensemble des composés de formules (VI), (IX), (X) et (XII) formant le composé de formule (XIII) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1;

composé de formule (XIII) qui est soumis,

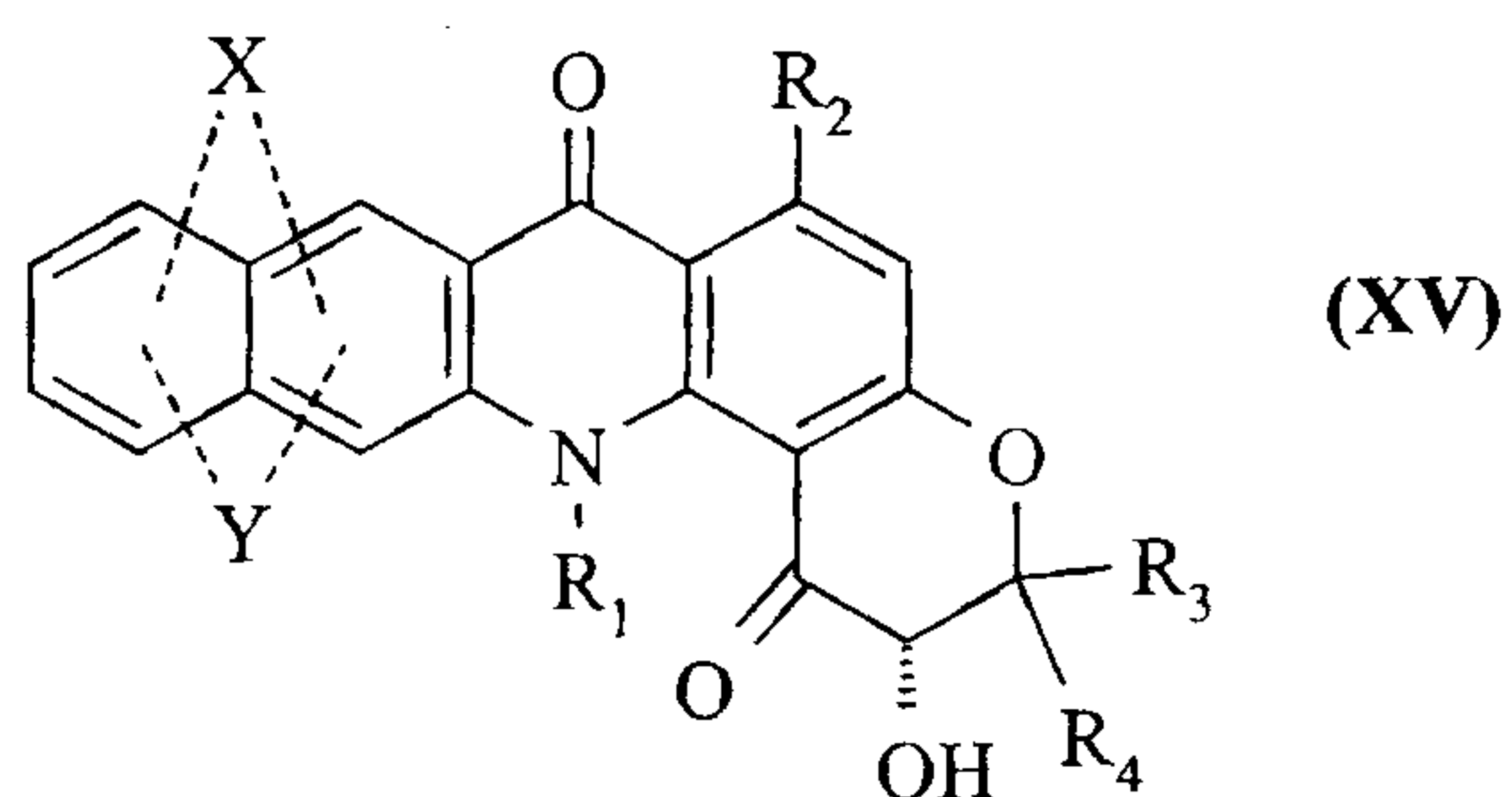
a) soit à l'action du tétr oxyde d'osmium en milieu polaire et en présence de 4-méthylmorpholine-N-oxyde, ou à une *cis* dihydroxylation asymétrique en utilisant des ligands chiraux, pour conduire aux composés de formules (XIV/a) et (XIV/b) :



dans lesquelles X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

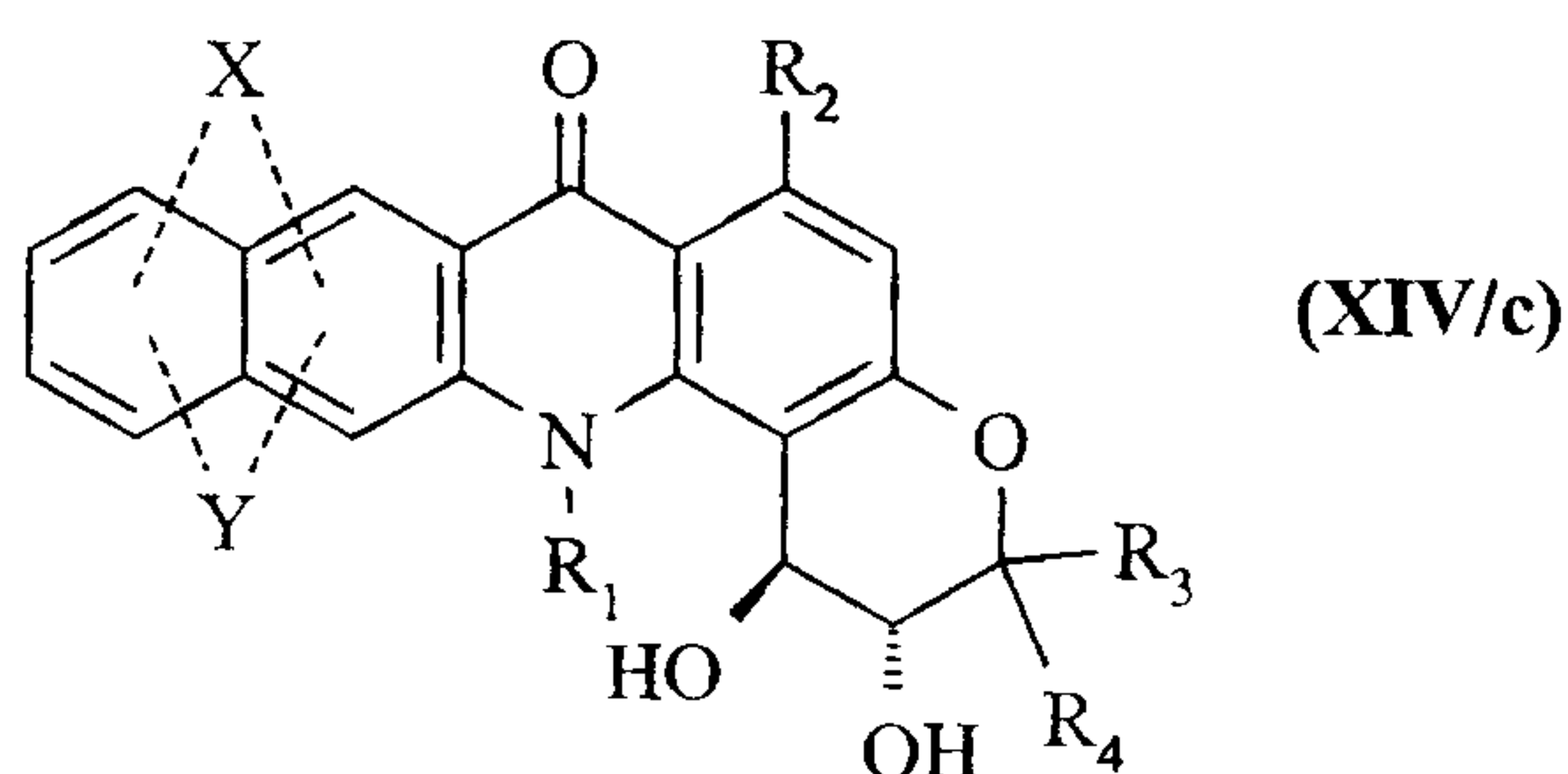
b) soit à l'action du permanganate de potassium en milieu polaire, pour conduire au composé de formule (XV) :

- 42 -



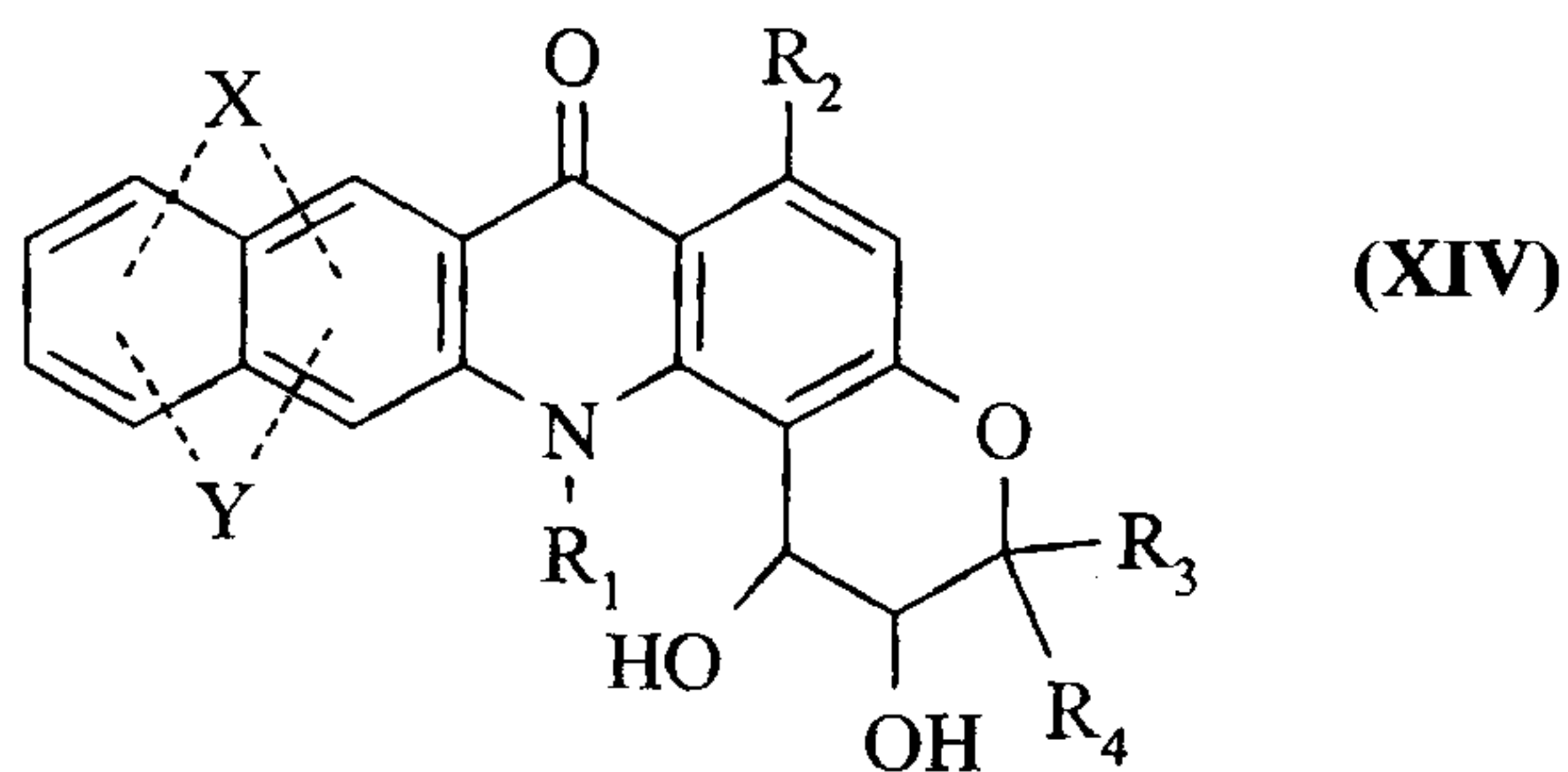
dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XV) qui est soumis à des conditions réductrices, pour conduire au composé de formule (XIV/c) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (XIV/a), (XIV/b) et (XIV/c) formant un composé de formule (XIV) :



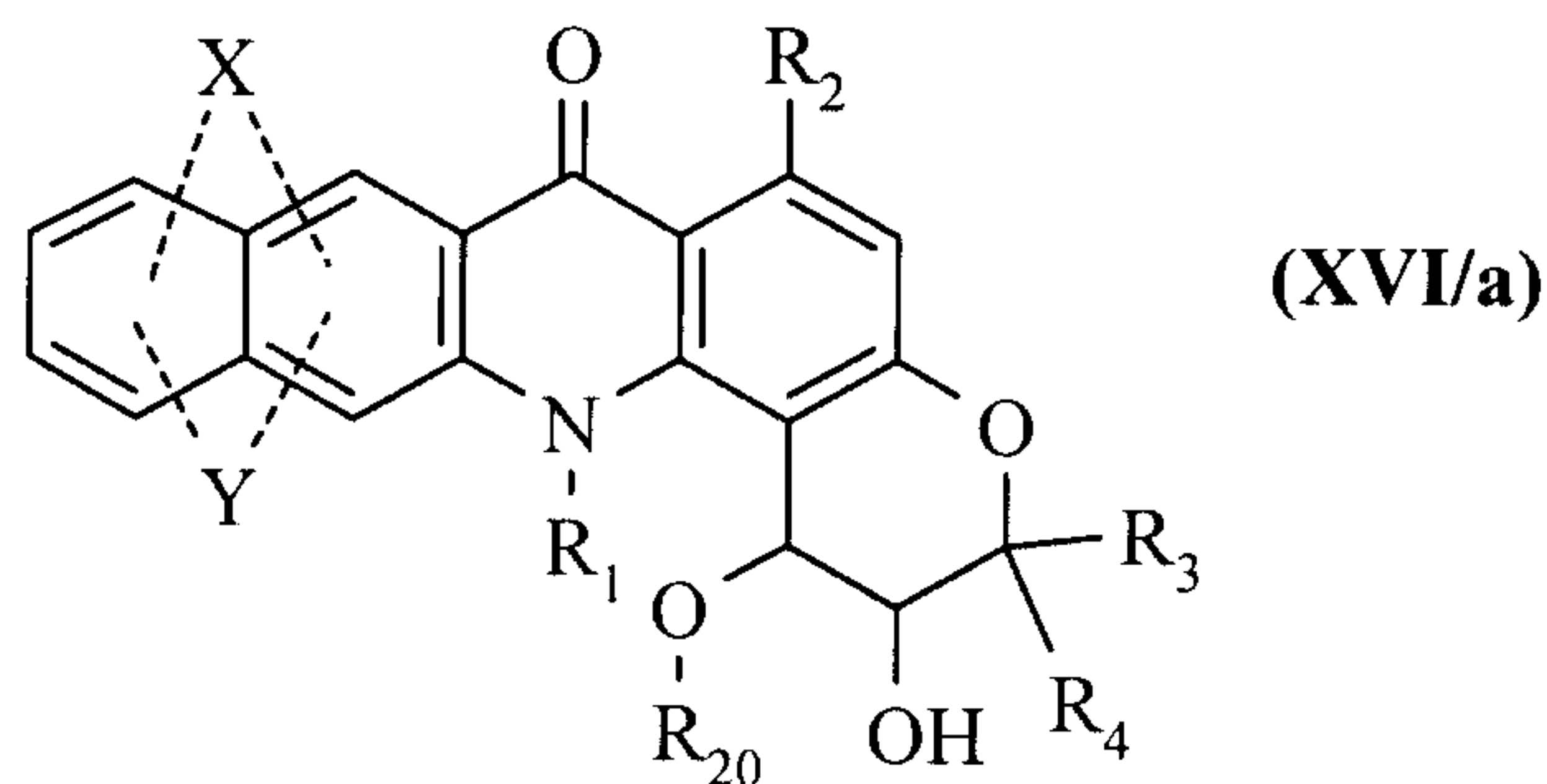
dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIV) qui est soumis :

❖ soit à l'action d'un alcool de formule R₂₀-OH dans laquelle R₂₀ représente un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

- 43 -

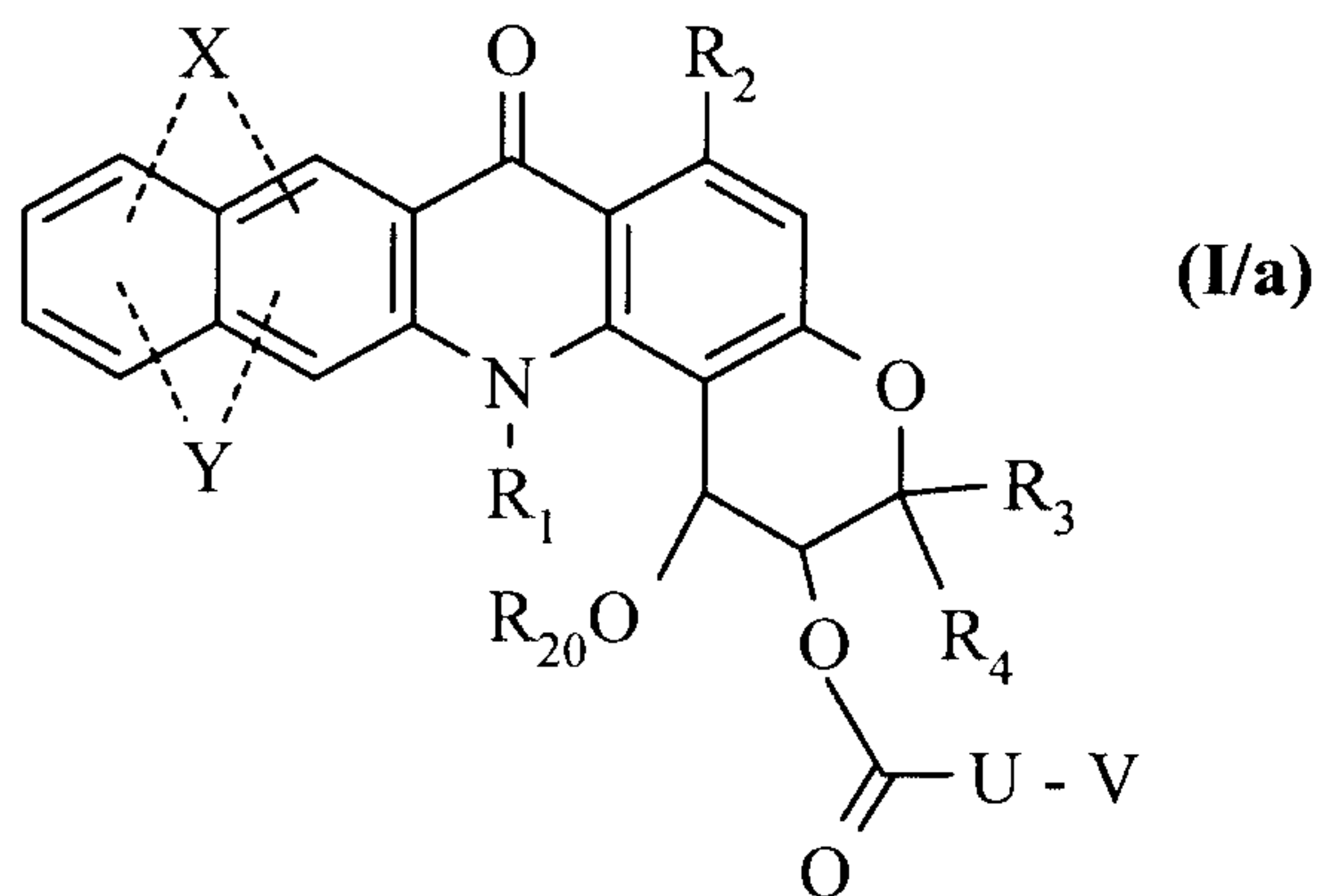
pour conduire au composé de formule (XVI/a) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₂₀ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVI/a) dont la fonction alcool est estérifiée en présence d'un composé de formule
$$\text{V} - \text{U} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{W} \quad \text{ou} \quad (\text{V}-\text{U}-\text{CO})_2\text{O}$$
 dans lesquelles

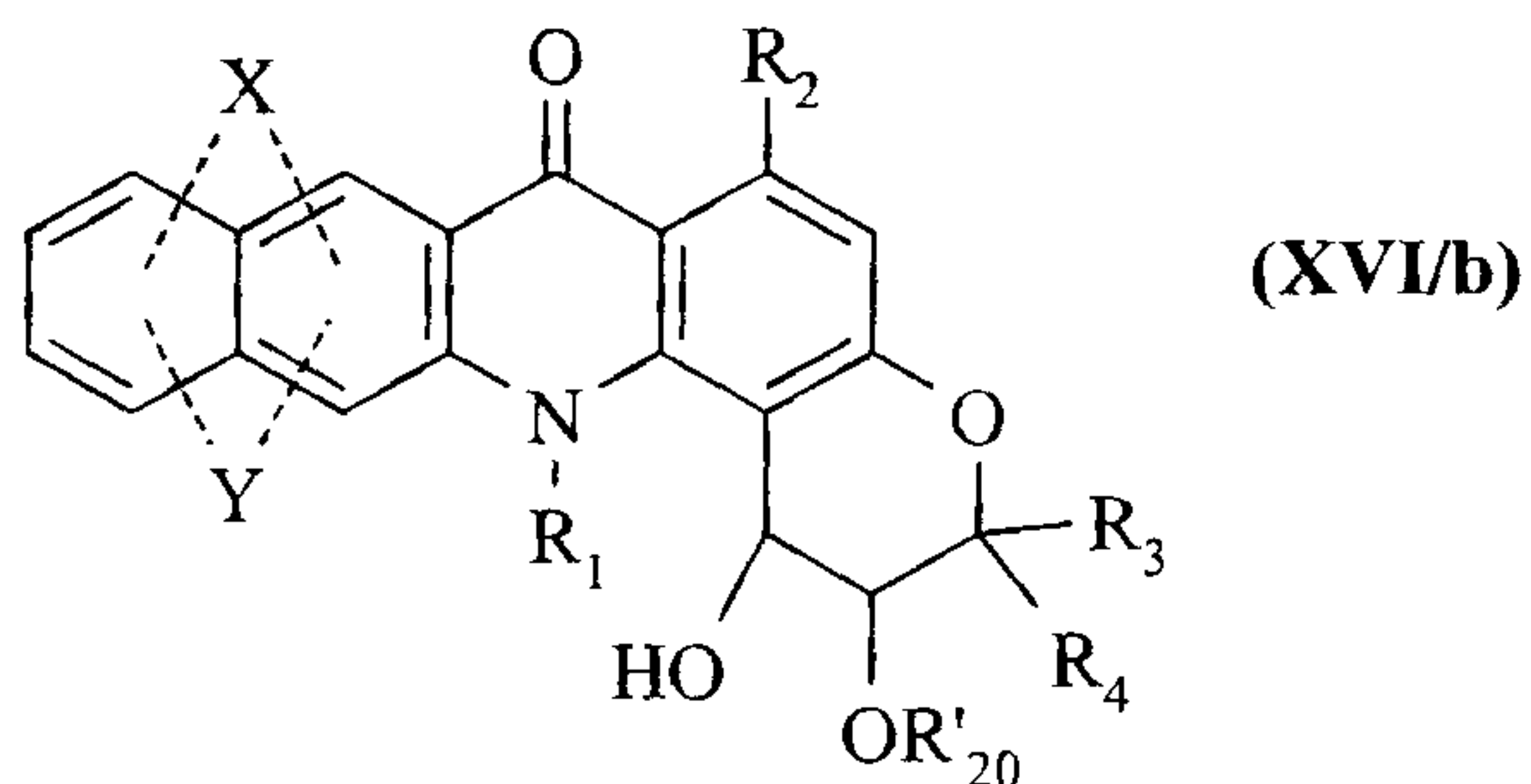
U et V sont tels que définis dans la revendication 1 et W représente un groupement partant, pour conduire au composé de formule (I/a):



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₂₀, U et V sont tels que définis précédemment,

❖ soit à l'action d'un iodure d'alkyle de formule R'₂₀-I dans laquelle R'₂₀ représente un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, en présence de sel d'argent, pour conduire au composé de formule (XVI/b) :

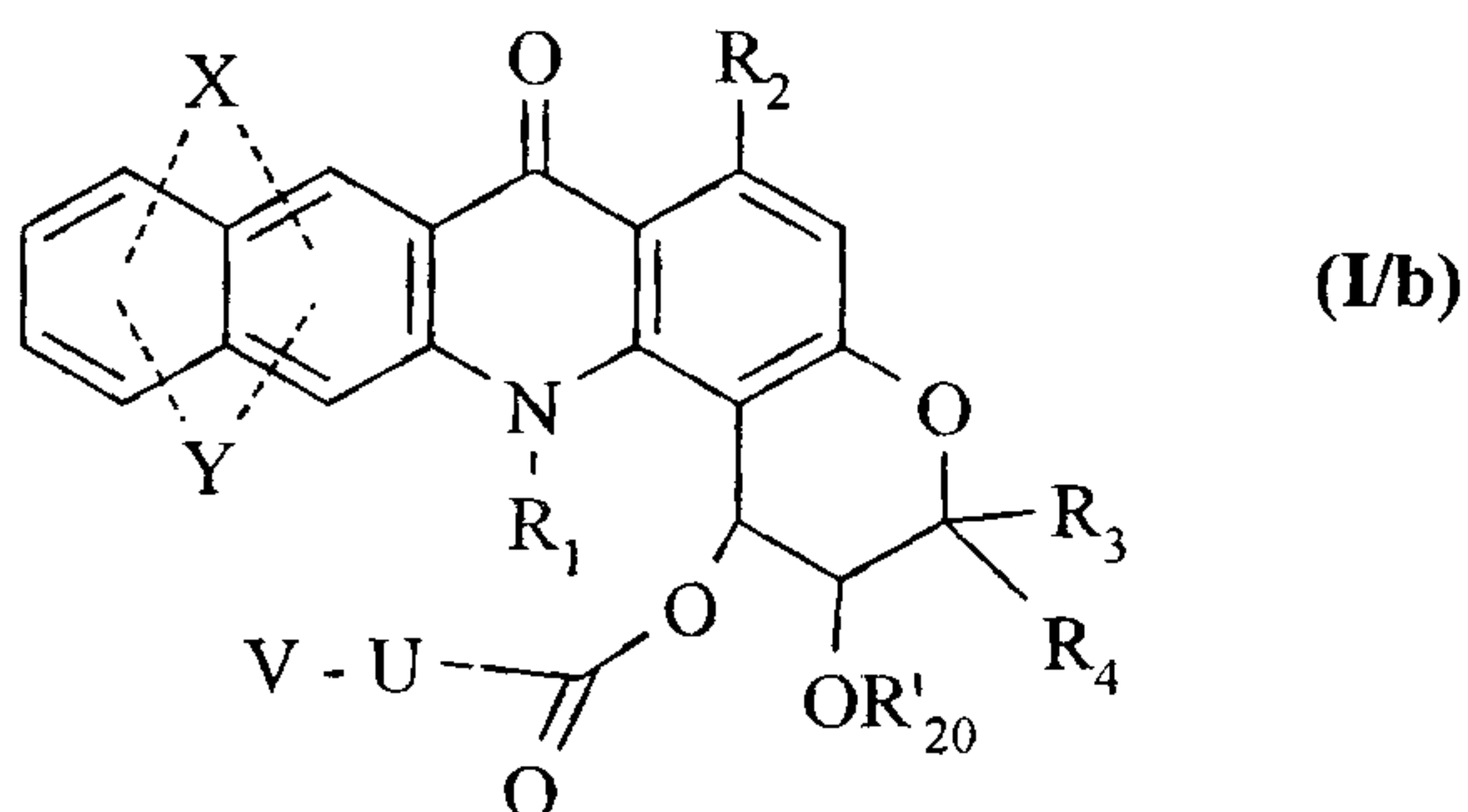
- 44 -



représentant un composé de formule (I) dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ et R'₂₀ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVI/b) dont la fonction alcool est estérifiée en présence d'un composé de formule $V - U - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C - O - W$ ou $(V-U-CO)_2O$ dans lesquels U

et V sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (I/b) :

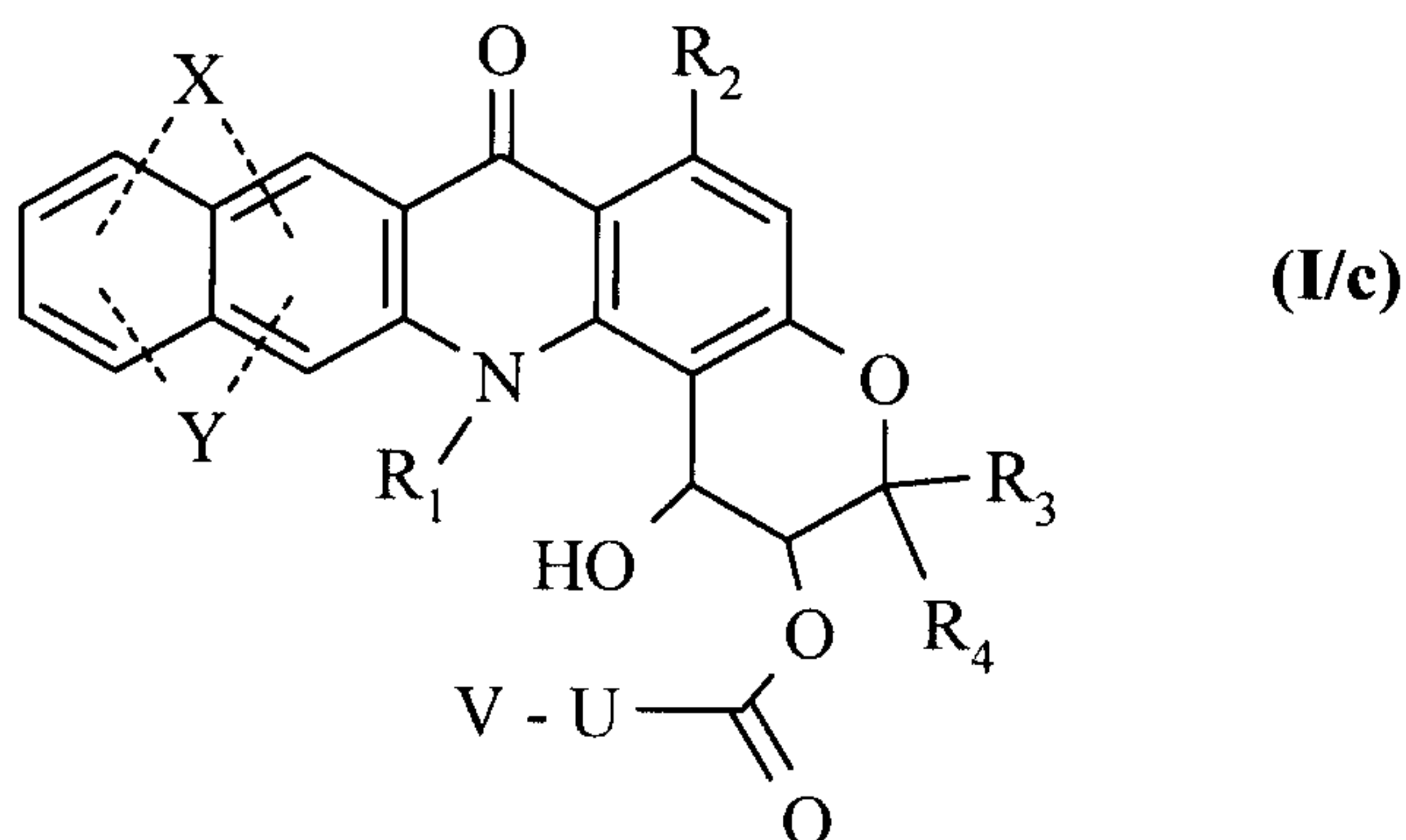


dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R'₂₀, U et V sont tels que définis précédemment,

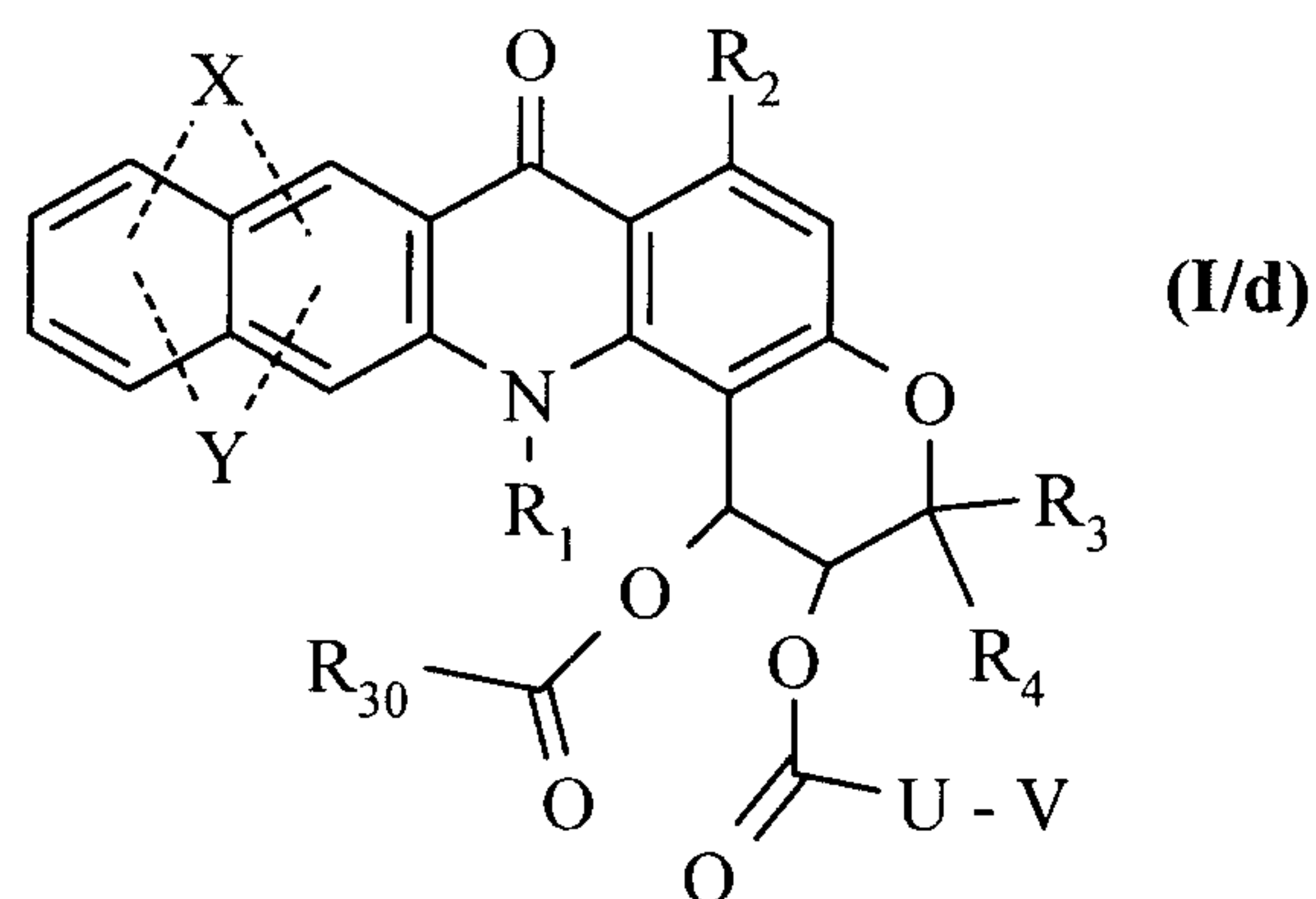
❖ soit à l'action directe d'un composé de formule $V-U-C-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} O-W$ ou $V-U-C(O)-O-W$

dans lesquelles U et V sont tels que définis précédemment, en présence d'une base, pour obtenir un composé de formule (I/c):

- 45 -

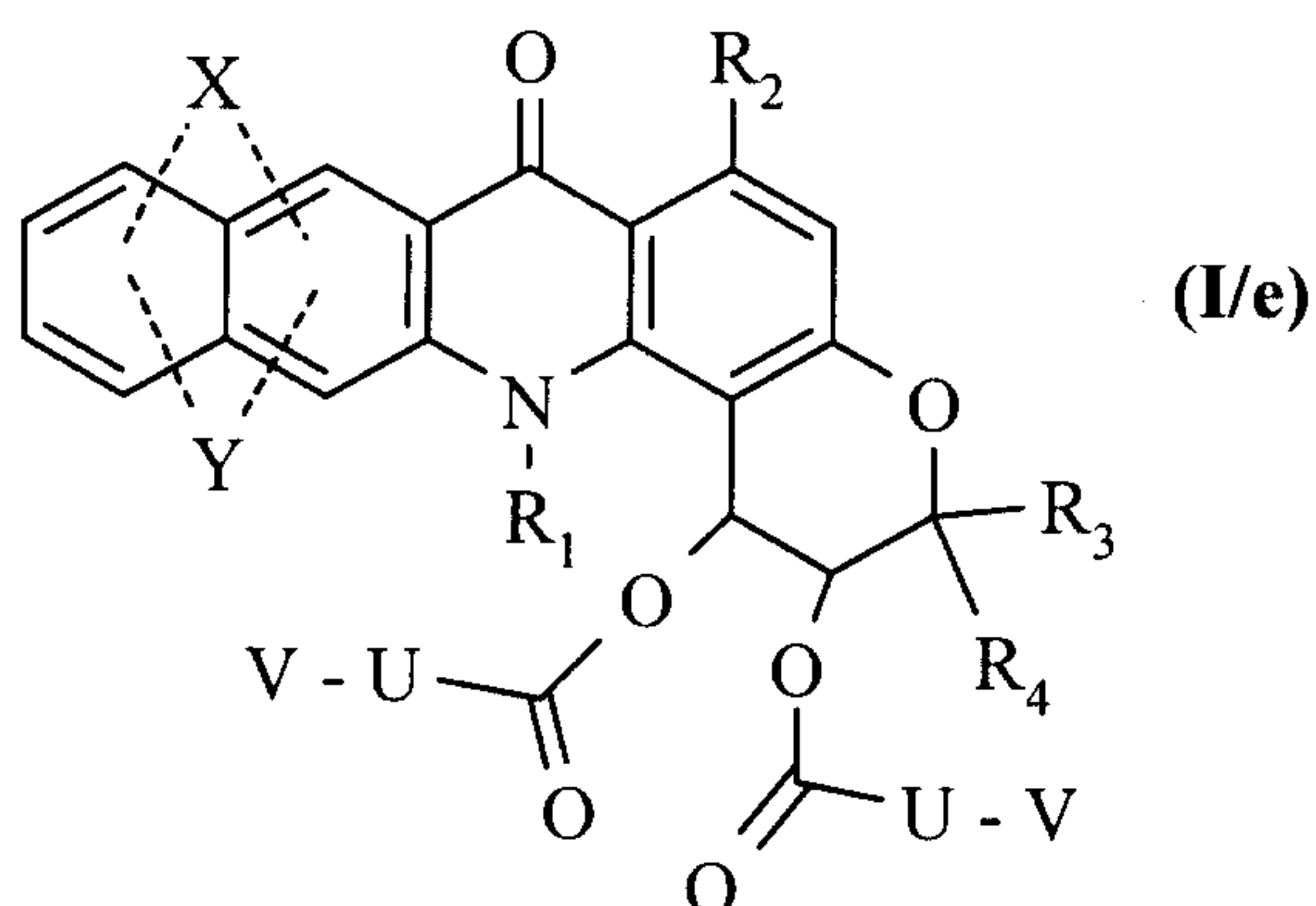


dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, U et V sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/c) qui est éventuellement soumis à nouveau à l'action d'un anhydride de formule (R₃₀CO)₂O dans laquelle R₃₀ représente un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, en présence d'une base, pour conduire au composé de formule (I/d) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₃₀, U et V sont tels que définis précédemment, ou composé de formule (I/c) qui est éventuellement traité de nouveau avec un composé de formule $V - U - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C - O - W$ ou (V-U-CO)₂O dans lesquelles U et V sont

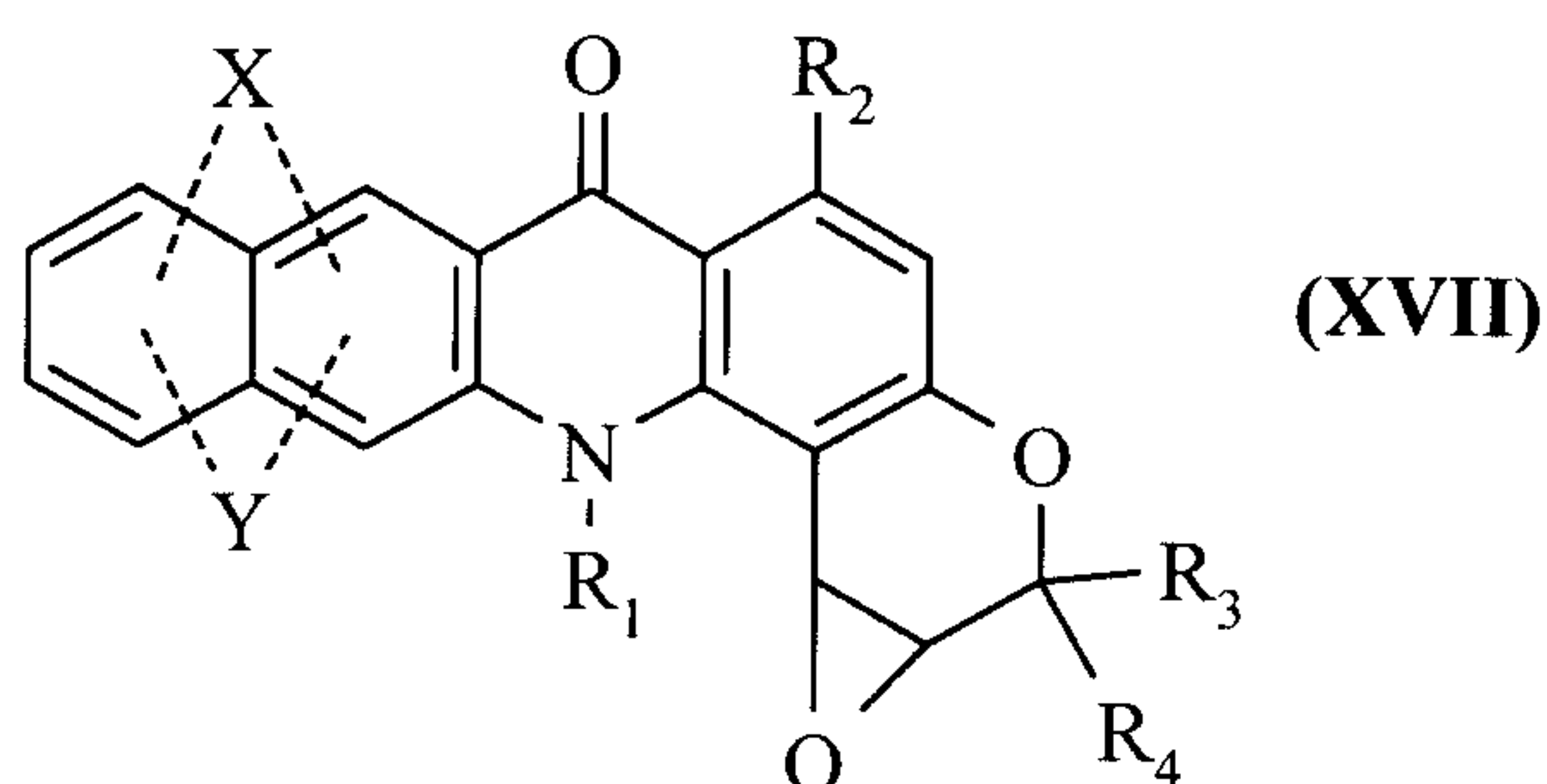
tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (I/e):



- 46 -

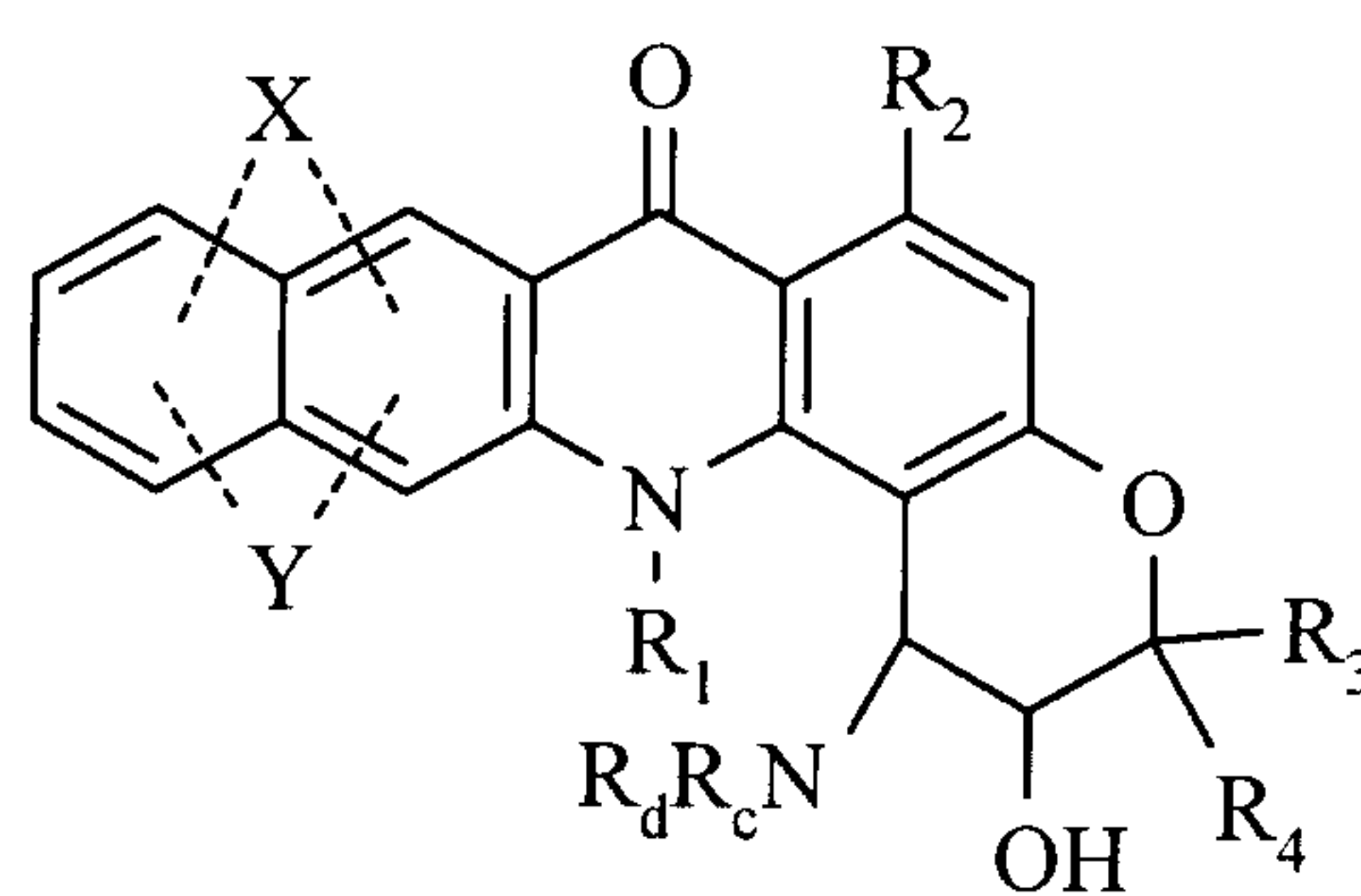
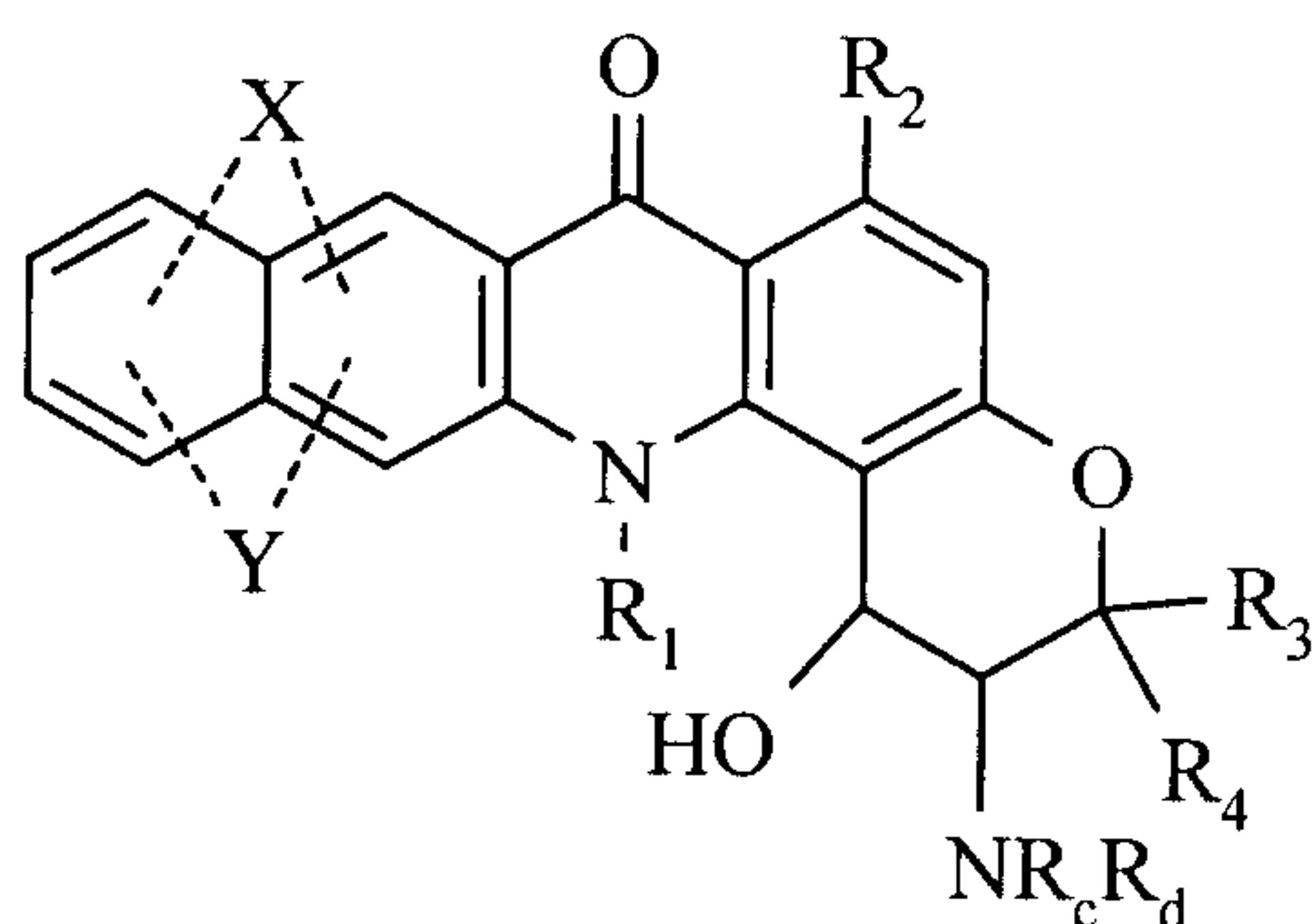
dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, U et V sont tels que définis précédemment, étant entendu que les deux groupements U et les deux groupements V sont chacun identique ou différent,

c) soit à l'action d'un peracide, pour obtenir un composé de formule (XVII) :



dans laquelle X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

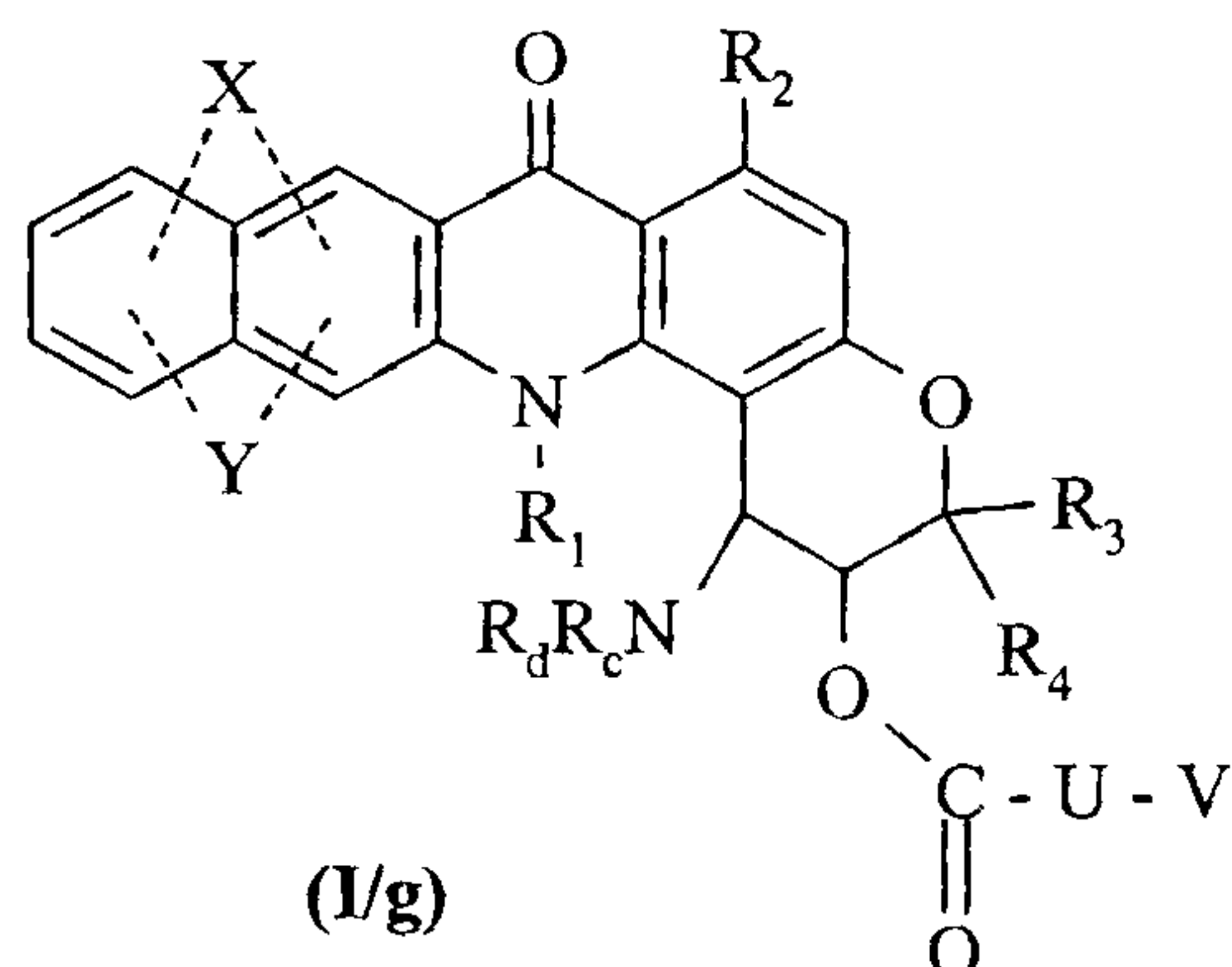
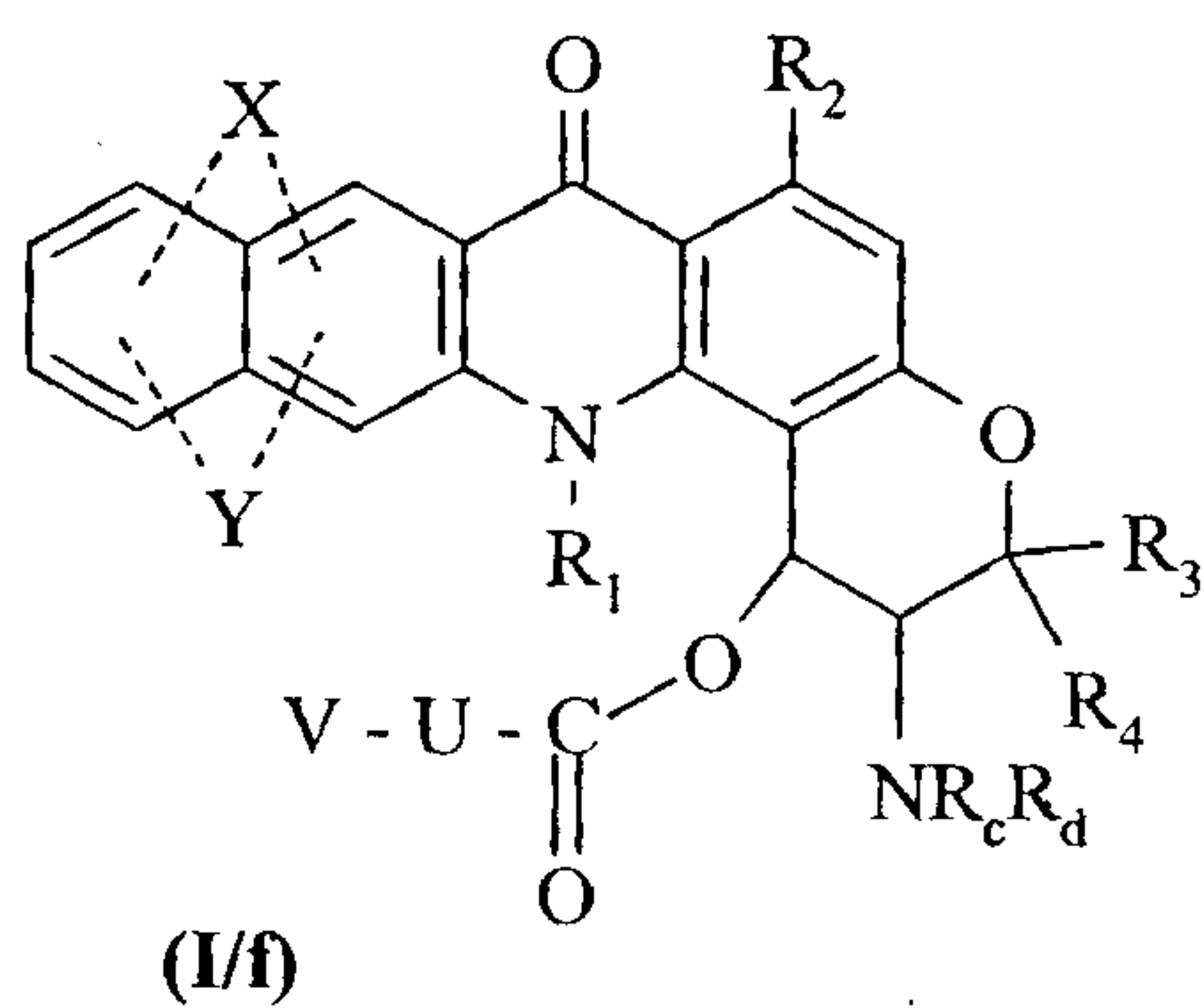
composé de formule (XVII) qui est éventuellement traité par de l'ammoniac ou une amine primaire ou secondaire, pour conduire aux composés de formule (XVIII/a) et/ou (XVIII/b) suivant la nature des réactifs :



dans lesquelles X, Y, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment, et R_c et R_d représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

composés de formules (XVIII/a) et (XVIII/b) qui sont mis en présence d'un composé de formule V - U - $\text{C}(=\text{O})$ - O - W dans laquelle U et V sont tels que définis précédemment,

pour conduire respectivement aux composés de formules (I/f) et (I/g) :



dans lesquelles X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R_c, R_d, U et V sont tels que définis précédemment,

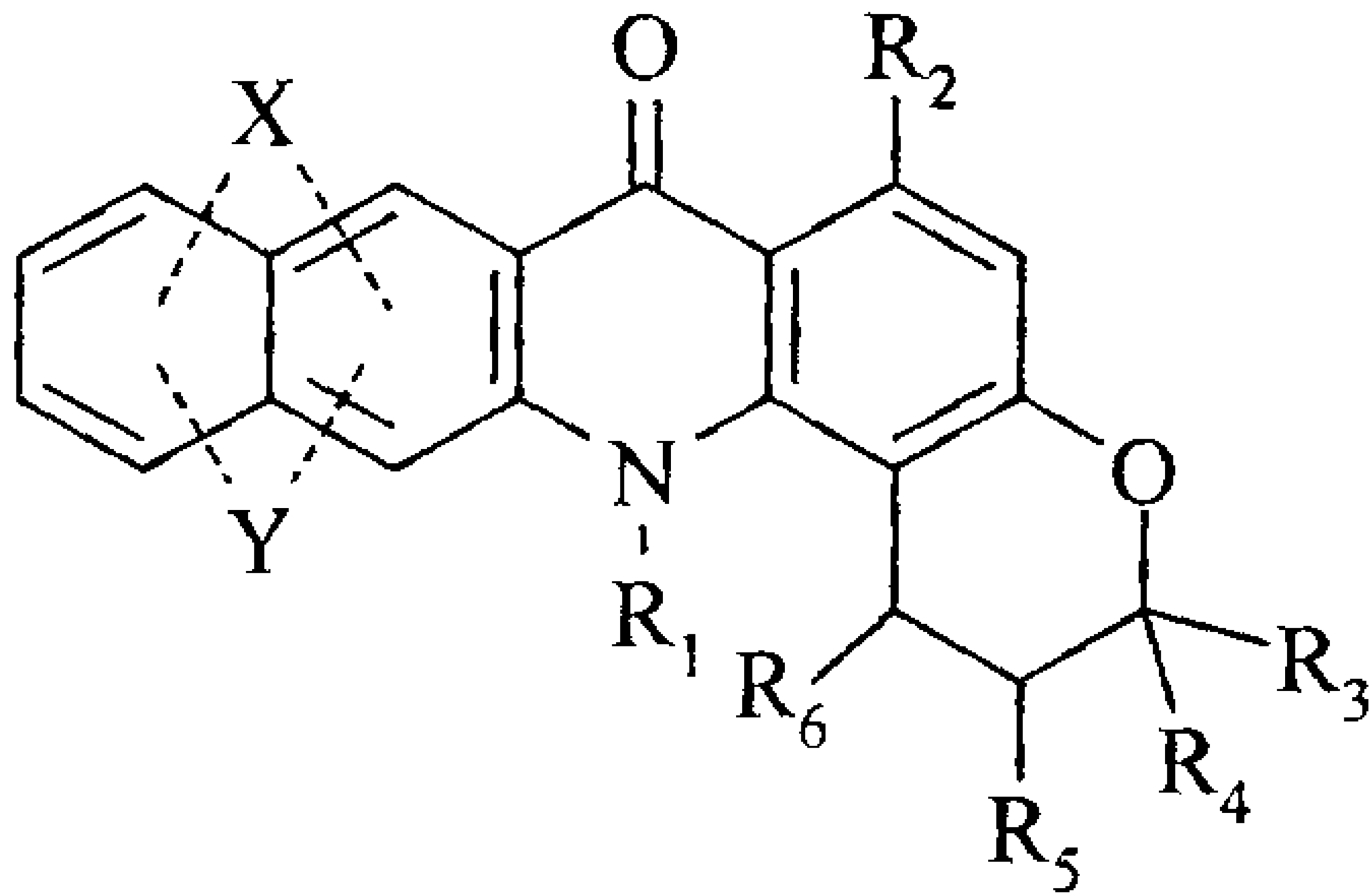
les composés de formules (I/a) à (I/g) formant l'ensemble des composés de formule (I) que l'on purifie le cas échéant, dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs N-oxydes ou en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'agent alkylant à l'action duquel le composé de formule (IX) est soumis est un sulfate de dialkyle.

16. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, en association avec au moins un excipient ou véhicule inerte, non toxique et pharmaceutiquement acceptable.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de cancers.

18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, en tant qu'agent antitumoral.



(I)