(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 665 162**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **90 09688**

(51) Int Cl[5] : C 07 D 471/04; A 61 K 31/475//(C 07 D 471/04, 209:00, 215:38)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 30.07.90.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 31.01.92 Bulletin 92/05.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *UNIVERSITE DE CAEN* — FR.

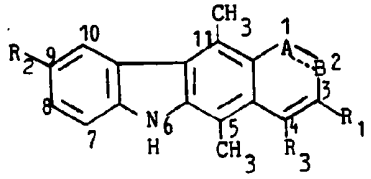
(72) **Inventeur(s) :** Robba Max, Gauduchon Pascal, Lancelot Jean-Charles, Letalaer Jean-Yves et Rault Sylvain.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :** Cabinet Malemont.

(54) Dérivés du 6H-pyrido[3,2-b] carbazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(57) Dérivés antinéoplasiques répondant à la formule:



(I)

dans laquelle:
- R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou carbéthoxyoxy, et
- l'enchaînement -A=-=---B- représente

(i) -N=C(R)-, auquel cas R_3 désigne :

) soit OH ou Cl; R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentant alors chacun: H; alkyle en C_1-C_4; méthoxyméthyle ou méthoxyéthyle; $-(CH_2)_n-COR_4$ où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 = OH, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino; ou benzyle;

) soit alkoxy en C_1-C_4 ou acyloxy en C_2-C_5; R et R_1 qui peuvent être identiques ou différents, représentant alors H ou alkyle en C_1-C_4; ou

(ii) -N(H)-C(=O)-, auquel cas R_3 = OH et R_1 = H.

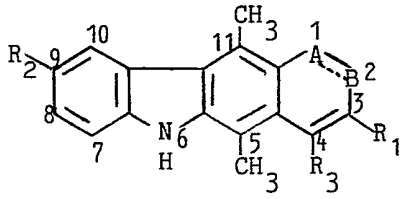
.

FR 2 665 162 - A1

Dérivés du 6H-pyrido[3,2-b] carbazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du 6H-pyrido[3,2-b] carbazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Les dérivés selon l'invention répondent plus précisément à la formule :



(I)

dans laquelle :

- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe hydroxyle, méthoxy ou carbéthoxyoxy, et
- l'enchaînement -A═══B- représente

(i) $-N=\overset{R}{\underset{|}{C}}-$, auquel cas R_3 désigne

*) soit un groupe hydroxyle ou un atome de chlore ; R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentant alors chacun :

. un atome d'hydrogène ;

. un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

. un groupe méthoxyméthyle ou méthoxyéthyle ;

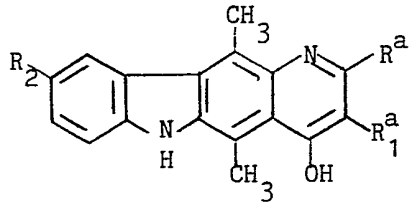
. un groupe de formule $-(CH_2)_n-COR_4$ où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 représente un groupe hydroxyle, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino, ou

. un groupe benzyle ;

*) soit un groupe alkoxy en C_1-C_4 ou acyloxy en C_2-C_5 ; R et R_1 qui peuvent être identiques ou différents, représentant alors un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ; ou

(ii) $-\overset{H}{N}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, auquel cas R_3 représente un groupe hydroxyle et R_1 représente un atome d'hydrogène.

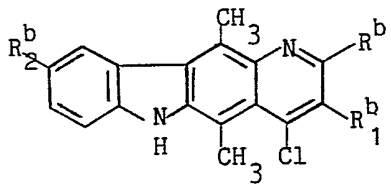
Dans la portée de la formule (I) ci-dessus, entrent notamment les dérivés répondant aux formules (II) à (V) ci-après :



(II)

dans laquelle :

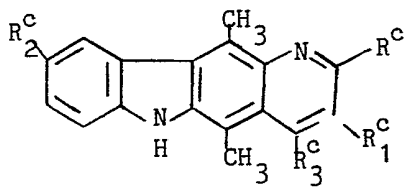
- R_2 = H, OH, CH_3O, halogène ou $OCO_2C_2H_5$,
- R^a = H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, COOH ou $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3, et
- $R^a{}_1$ = H, alkyle en C_1-C_4, COOH, $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3, $(CH_2)_n$-CO-NH-NH_2 où n = 0, 1, 2 ou 3 ou benzyle ;



(III)

dans laquelle :

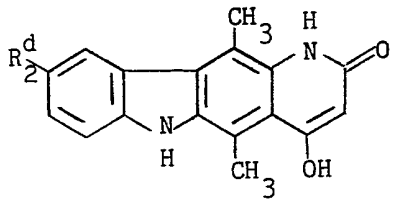
- $R^b{}_2$ = H ou halogène,
- R^b = H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3, et
- $R^b{}_1$ = H, alkyle en C_1-C_4 ou $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 ;



(IV)

dans laquelle :

- R^c = H ou alkyle en C_1-4,
- R^c_1 = H ou alkyle en C_1-C_4,
- R^c_2 = H ou halogène, et
- R^c_3 = alcoxy en C_1-C_4 ou acyloxy en C_2-C_5 ;



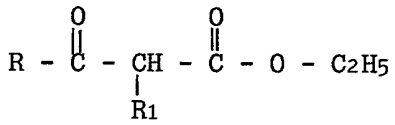
(V)

dans laquelle R^d_2 = H ou halogène.

La présente invention concerne également les sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables des dérivés de formule (I). Il s'agit des sels d'addition d'acide minéral tels que les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates et phosphates, ainsi que des sels d'addition d'acide organique tels que les acétates, oxalates, méthanesulfonates, pyruvates, lactates, tartrates, malates, citrates, benzoates, sulfosalicylates et mandelates.

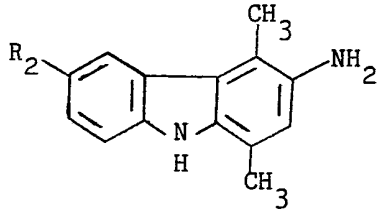
Le procédé de synthèse des dérivés de formule (I), comprend :

a) la condensation des composés de formule :



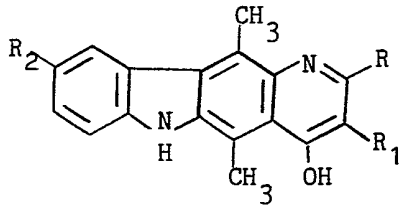
(VI)

où R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, alkyle en C_1-C_4, benzyle ou $(CH_2)_n$-COR_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 = OH, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino, respectivement sur les composés de formule :



(VII)

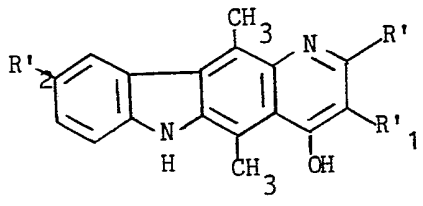
où R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$, cette condensation étant de préférence effectuée à chaud, dans un solvant organique tel que le benzène et en présence d'acide acétique, ce qui conduit aux dérivés de formule (I) de structure particulière :



(Ia)

dans laquelle R et R_1 ont la même signification que dans la formule (VI) et R_2 a la même signification que dans la formule (VII),

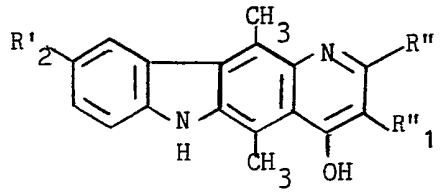
b) l'hydrolyse basique, de préférence par la soude aqueuse, des dérivés de formule (Ia) pour lesquels R_2 = H, OH, OCH_3 ou halogène et l'un au moins parmi R et R_1 représente un groupe $(CH_2)_n$-COR'_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 et R'_4 = alcoxy en C_1-C_4, ce qui conduit aux dérivés de formule (I) et de structure particulière :



(I'a)

où R'_2 = H, halogène, OH ou OCH_3 et l'un au moins parmi R' et R'_1 représente $(CH_2)_n$-COOH où n = 0, 1, 2 ou 3 et l'autre représente H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou benzyle,

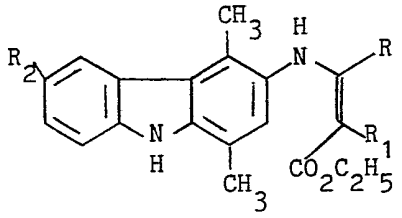
c) l'action de l'hydrazine sur les dérivés de formule (I'a), ce qui conduit aux dérivés de formule (I) et de structure particulière :



(I"a)

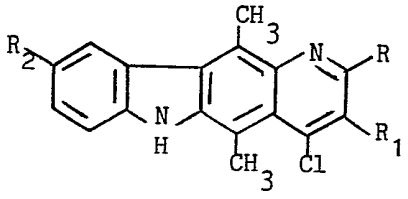
où R'_2 = H, halogène, OH ou OCH_3 et l'un parmi R" et $R"_1$ représente $(CH_2)_n$-COR"4 où n = 0, 1, 2 ou 3 et R"4 = NH-NH_2 et l'autre représente H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou benzyle,

d) la chloro déshydroxylation des dérivés de formule (Ia), par l'oxychlorure de phosphore ou la cyclisation, de préférence par l'oxychlorure de phosphore, des composés de formule :



(VIII)

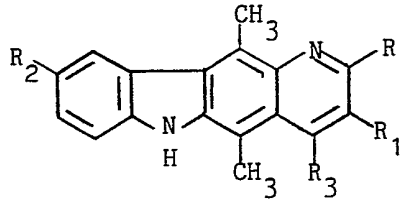
où R et R_1 ont la même signification que dans la formule (VI) et R_2 a la même signification que dans la formule (VII), ce qui conduit aux dérivés de formule (I) et de structure particulière :



(Ib)

où R et R_1 ont la même signification que dans la formule (VI) et R_2 a la même signification que dans la formule (VII),

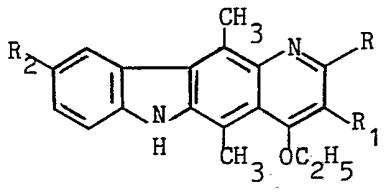
e) la condensation d'un composé d'alkylation du type (alkyle en C_1-C_4)-X où X représente un groupe électrophile bon partant (tel qu'un atome d'halogène) ou d'un composé d'acylation du type (acyle en C_2-C_5)-Cl, (acyle en C_2-C_5)$_2$O ou ester activé de l'acide (acyle en C_2-C_5)-OH, sur les dérivés de formule (Ia) pour lesquels R et R_1 représentent indépendamment H ou alkyle en C_1-C_4, ce qui conduit aux dérivés de formule (I) de structure particulière :



(Ic)

où R et R_1 représentent indépendamment H ou alkyle en C_1-C_4, R_2 a la même signification que dans la formule (VII) et R_3 = alkoxy en C_1-C_4 ou acyle en C_2-C_5 ,

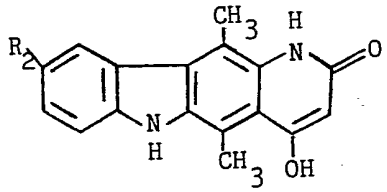
f) le chauffage des composés de formule (VIII) où R_1 = $CO_2C_2H_5$, de préférence à une température de 220 à 250°C, ce qui conduit aux dérivés de formule (I) et de structure particulière :



(I'c)

où R et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (Ic) et R_1 = H,

g) la cyclisation par le malonate de diéthyle des composés de formule (VII), ce qui conduit aux dérivés de formule (I) de structure particulière :

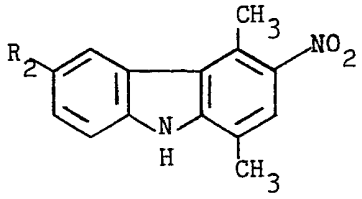


(Id)

où R_2 = H, halogène OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$, et/ou

h) la salification par un acide organique ou minéral des dérivés de formule (Ia), (I'a), (I"a), (Ib), (Ic), (I'c) ou (Id).

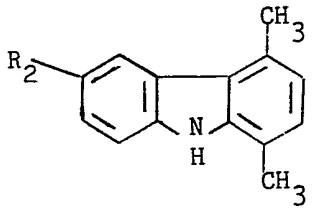
Par ailleurs, les composés de formule (VII) ci-dessus peuvent être obtenus par réduction du groupe nitro des composés de formule :



(IX)

où R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$, par exemple par le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique, ou par l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation comme le charbon palladié.

Les composés de formule (IX) peuvent être obtenus par nitration par l'acide nitrique des composés de formule :



(X)

Par réduction par le borohydrure de sodium, dans un alcool comme le méthanol, du composé de formule (IX) pour lequel $R_2 = OCO_2C_2H_5$, on obtient le composé de formule (IX) pour lequel R_2 = OH.

Le traitement de ce dernier par le diazométhane constitue un autre moyen d'accès au composé de formule (IX) pour lequel $R_2 = OCH_3$.

Enfin, le traitement du composé de formule (IX) pour lequel R_2 = OH par le chloroformiate d'éthyle, dans un solvant organique comme le toluène et en présence d'une base telle que la triéthylamine, conduit au composé de formule (IX) pour lequel $R_2 = OCO_2C_2H_5$.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples purement illustratifs et non limitatifs des dérivés selon l'invention.

Exemple 1 : 1,4-diméthyl-3-nitro-6-éthoxycarbonyloxy-9H-carbazole
[(IX), $R_2 = OCO_2C_2H_5$]
Numéro de code : 1

Méthode A

On dissout 20 g (0,076 mole) de 1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-9H-carbazole (X) dans 50 ml d'anhydride acétique, puis on additionne à 30° C 1 équivalent d'acide nitrique (d = 1,52) et on laisse agiter la solution 3 h. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient ainsi 16 g du composé attendu (Rendement : 69 %).

. Point de fusion : 226° C

. Analyse élémentaire (C.H.N.) : $C_{17}H_{16}N_2O_5$

Méthode B

On porte au reflux 20 g (0,0781 mole) de 1,4-diméthyl-6-hydroxy-3-nitro-9H-carbazole (3) dans 600 ml de toluène avec 1 équivalent de chloroformiate d'éthyle en présence d'un excès de triéthylamine. Après refroidissement, la solution est reprise par 200 ml d'eau, la phase toluénique est séchée, puis concentrée sous pression réduite. Le précipité formé est recristallisé dans l'acétonitrile. On isole ainsi 21 g du composé attendu (Rendement : 82 %) fondant à 226° C.

Exemple 2 : 1,4-diméthyl-6-méthoxy-3-nitro-9H-carbazole
[(IX), $R_2 = OCH_3$]
Numéro de code : 2

On agite à 0° C dans 200 ml d'éther 10 g (0,044 mole) de 1,4-diméthyl-6-hydroxy-3-nitro carbazole (3) en présence d'un large excès de diazométhane. Le résidu est recristallisé dans l'acétonitrile.

On obtient ainsi 11 g du composé attendu (Rendement : 92 %).

. Point de fusion : > 270° C

. Analyse élémentaire (C.H.N.) : $C_{15}H_{14}N_2O_3$

Exemple 3 : 1,4-diméthyl-6-hydroxy-3-nitro-9H-carbazole [(IX), R_2 = OH]

Numéro de code : 3

On porte au reflux 20 g (0,0609 mole) de 1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-3-nitro-9H carbazole (1) dans 250 ml de méthanol en présence de 2 équivalents de borohydrure de sodium. Après extraction, le précipité est recristallisé dans l'acétonitrile et on isole 13 g du composé attendu (Rendement : 83 %).

. Point de fusion : 258° C

. Analyse élémentaire (C.H.N.) : $C_{14}H_{12}N_2O_3$.

Exemple 4 : 3-amino-1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-9H-carbazole [(VII), R_2 = $OCO_2C_2H_5$], Numéro de code : 4

Méthode A

On dissout 50 g (0,15 mole) de 1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-3-nitro-9H-carbazole (1) à 150° C dans 60 ml de N,N-diméthylformamide, puis on additionne cette solution à un mélange de 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 30 ml d'acide acétique contenant 10 équivalents de chlorure stanneux. Après 2 h à 70° C, la suspension est versée dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30 %. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. 25 g du composé attendu sont ainsi obtenus (Rendement : 56 %).

. Point de fusion : 185° C

. Analyse élémentaire (C.H.N.) : $C_{17}H_{18}N_2O_3$

Méthode B

On agite à 60° C dans un autoclave 20 g (0,0609 mole) de 1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-3-nitro-9H-carbazole (1) en solution dans 250 ml d'éthanol en présence de 7 g de charbon palladié à 5 % sous 70 kg/cm^2 ($\simeq$ 70.10^5 Pa) d'hydrogène. Après dégazage la solution est évaporée sous pression réduite, et après recristallisation du résidu dans l'éthanol, on obtient 15 g du composé attendu (Rendement : 82,5 %) ayant un point de fusion de 185° C.

Exemple 5 : 3-amino-1,4-diméthyl-6-hydroxy-9H-carbazole
[(VII), R_2 = OH]
Numéro de code : 5
Méthode A

On ajoute 5,75 g (0,15 mole) de borohydrure de sodium à une solution de 10 g (0,03 mole) de 1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-3-nitro-9H-carbazole (1) dans 300 ml de méthanol. Après 2 h de reflux, la solution est évaporée sous vide, le résidu est repris par 100 ml d'eau, agité, filtré, séché et recristallisé dans l'éthanol pour donner 4 g du composé attendu (Rendement : 60 %).

. Point de fusion : 250° C

. Analyse élémentaire (C.H.N.) : $C_{14}H_{14}N_2O$

Méthode B

On agite à 70° C dans un autoclave 20 g (0,078 mole) de 1,4-diméthyl-6-hydroxy-3-nitro-9H-carbazole (3) en solution dans 300 ml d'éthanol absolu en présence de 10 g de charbon palladié à 5 % sous 70 kg/cm^2 ($\simeq 70.10^5$ Pa) d'hydrogène. Après dégazage, la solution est filtrée, évaporée sous pression réduite et par recristallisation du résidu dans l'éthanol, on obtient 13 g du composé attendu (Rendement : 74 %). dont le point de fusion est de 250° C.

Exemple 6 : 3-amino-1,4-diméthyl-6-méthoxy-9H-carbazole
[(VII), R_2 = OCH_3]
Numéro de code : 6

En utilisant la méthode B de l'exemple 5 et en partant de 15 g (0,055 mole) de 1,4-diméthyl-6-méthoxy-3-nitro-9H-carbazole (2), on obtient 10 g du composé attendu (Rendement : 76 %) dont le point de fusion est de 200° C.

Exemple 7 : 2,3,5,11-tétraméthyl-4-hydroxy pyrido[3,2-b]carbazole
[(Ia), R = R_1 = CH_3, R_2 = H]
Numéro de code : 7

On porte au reflux pendant 3 heures un mélange de 13 g (0,0062 mole) de 3-amino-1,4-diméthyl-9H-carbazole [(VII), R_2 = H] et de 13,40 g (0,093 mole) de 2-méthyl acétoacétate d'éthyle dans 800 ml de benzène en présence de 0,7 ml d'acide acétique. La solution est filtrée et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est versée dans 50 ml de

diphényl éther préalablement chauffé à 230° C. Après refroidissement, la solution est versée dans 800 ml d'éther éthylique et agitée 1 heure. Le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile, ce qui conduit au dérivé attendu avec un rendement de 65 % (Point de fusion : 265° C).

Exemple 8 : 9-éthoxycarbonyloxy-4-hydroxy-2,3,5,11-tétraméthyl-6H pyrido[3,2-b]carbazole

[(Ia), R = R_1 = CH_3, R_2 = $OCO_2C_2H_5$]

Numéro de code : 8

On chauffe au reflux pendant 3 heures 15 g (0,050 mole) de 3-amino-1,4-diméthyl-6-éthoxycarbonyloxy-9H-carbazole (4) et 19,50 g (0,15 mole) de 2-méthyl acétoacétate d'éthyle dans 300 ml de benzène en présence de 2 ml d'acide acétique. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite, l'huile résiduelle obtenue est chauffée à 250° C pendant 10 minutes dans 70 ml de diphényléther. Après refroidissement la solution est versée dans 600 ml d'éther anhydre, agitée puis filtrée. Le précipité formé est séché et recristallisé dans l'acétonitrile pour donner 13 g du dérivé attendu (Rendement : 69 %) sous la forme de cristaux jaunes.

. Point de fusion : > 270° C

. Analyse élémentaire : $C_{22}H_{22}N_2O_4$

En opérant comme dans les exemples 7 et 8 ci-dessus, on peut préparer les dérivés de numéros de code 11 à 38 rassemblés dans le Tableau I ci-après.

Exemple 9 : 9-chloro-4-hydroxy-3-carboxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[3,2-b] carbazole

[(I'a), R' = H, R'_2 = Cl, R'_1 = COOH]

Numéro de code : 9

On chauffe à 100° C pendant 3 heures dans 150 ml d'hydroxyde de sodium à 15 %, 6 g (0,016 mole) de 9-chloro-4-hydroxy-3-carbéthoxy-5,11-diméthyl pyrido[3,2-b]carbazole (36). Après refroidissement, la solution est acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Le composé attendu (point de fusion > 280° C) est ainsi obtenu avec un rendement de 65 %.

Exemple 10 : 9-chloro-4-hydroxy-3-carbohydrazidoéthyl-2,5,11-triméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole

[(I"a), R" = CH_3, R'2 = Cl, R"1 = $CH_2CH_2CONHNH_2$]

Numéro de code : 10

On porte à 80° C pendant 2 heures dans 60 ml d'éthanol et 40 ml d'hydrate d'hydrazine, 2 g (0,0048 mole) de 9-chloro-4-hydroxy-3-carbéthoxyéthyl-2,5,11-triméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole (33). Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé avec 30 ml d'éthanol, séché et recristallisé dans l'acétonitrile, ce qui conduit au dérivé attendu (point de fusion > 280° C) avec un rendement de 55 %.

Exemple 11 : 4-chloro-3-carbéthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[3,2-b] carbazole

[(Ib), R = H, R1 = $CO_2C_2H_5$, R2 = H]

Numéro de code : 39

Méthode A

On chauffe au reflux pendant 1 heure 5 g (0,013 mole) de 3-(1,1-dicarbéthoxyéthylidène amino)-1,4-diméthyl carbazole [(VIII), R = R2 = H, R1 = $COOC_2H_5$] dans 80 ml d'oxychlorure de phosphore. La solution est évaporée à sec, hydrolysée avec 100 g de glace et 25 ml d'ammoniaque. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile, ce qui conduit au dérivé attendu (Point de fusion : 195° C) avec un rendement de 70 %.

Méthode B

En traitant comme dans la Méthode A, 5 g (0,014 mole) de 4-hydroxy-3-carbéthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole (19) par 60 ml d'oxychlorure de phosphore, on obtient le dérivé attendu (Point de fusion : 195° C) avec un rendement de 75 %.

De la même manière, on obtient les dérivés de numéros de code 40 à 44 rassemblés dans le Tableau II.

Exemple 12 : 4-acétoxy-2,5,11-triméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole

[(Ic), R = CH_3, R1 = R2 =H, R3 = $OCOCH_3$]

Numéro de code : 45

On chauffe à 80° C pendant 15 minutes dans 30 ml d'anhydride acétique 1,5 g (0,0054 mole) de 4-hydroxy-2,5,11-triméthyl-6H pyrido[3,2-b]carbazole (22). La solution est refroidie, agitée dans

120 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium puis extraite par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis concentrée sous vide ; les cristaux formés sont recristallisés dans un mélange éther éthylique (4)-acétate d'éthyle (6), ce qui conduit au dérivé attendu (Point de fusion : 170° C) avec un rendement de 54 %.

De la même manière, on obtient le dérivé de numéro de code 46 répertorié dans le Tableau III.

Exemple 13 : 4-éthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole

[(Ic), R = R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_2H_5]

Numéro de code : 47

0,5 g (0,0013 mole) de 3-(1,1-dicarbéthoxy éthylidèneamino)-1,4-diméthylcarbazole [(VIII), R = R_2 = H, R_1 = $COOC_2H_5$] sont chauffés à 220° C pendant 5 minutes puis sublimés sous 0,05 mm Hg. On obtient ainsi le dérivé attendu (Point de fusion : 265° C) sous la forme de cristaux jaunes avec un rendement de 19 %.

Les dérivés de numéros de code 48 et 49 répertoriés dans le Tableau III sont obtenus de façon analogue.

Exemple 14 : 1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxy-5,11-diméthyl pyrido[3,2-b] carbazole

[(Id), R_2 = H]

Numéro de code : 50

On porte à 130° C pendant 20 minutes 4 g (0,019 mole) de 3-amino-1,4-diméthyl-9H-carbazole [(VII), R_2 = H] dans 4,30 ml de malonate de diéthyle. La solution est ensuite versée dans 30 ml de diphényl éther chauffé à 230° C. Après 12 minutes à cette température, la solution est refroidie puis versée dans 500 ml d'éther. Le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile, ce qui conduit au composé attendu (Point de fusion : 265° C) avec un rendement de 19 %.

Les dérivés de numéros de code 51 et 52 répertoriés dans le tableau IV sont obtenus de façon analogue.

Exemple 15 : Tartrate de 4-hydroxy-2,5-11-triméthyl-6H-pyrido [3,2-b]carbazole

[(Ia), R = CH_3, R_1 = R_2 = H]

Numéro de code : 53

On porte au reflux pendant 1 heure dans 60 ml d'alcool isopropylique 1 g (0,0036 mole) de 4-hydroxy-2,5,11-triméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole (22) avec 1,4 équivalent d'acide tartrique. Après refroidissement, le précipité formé est essoré et lavé à l'éther, ce qui conduit au sel attendu (Point de fusion : 265° C) avec un rendement de 60 %.

Exemple 16 : Méthanesulfonate du 9-chloro-4-hydroxy-2,3,5,11-tétraméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole [(Ia), R = R_1 = CH_3, R_2 = Cl]

Numéro de code : 54

On dissout dans 1 litre d'éthanol absolu et 200 ml de DMSO à 70° C 20 g (0,061 mole) de 9-chloro-4-hydroxy-2,3,5,11-tétraméthyl-6H-pyrido[3,2-b]carbazole (13) et on ajoute 2 équivalents d'acide méthane sulfonique. Le chauffage à 70° C est maintenu pendant 10 mn puis on abandonne à température ordinaire 2 heures. Le précipité jaune clair formé est essoré, lavé avec 75 ml d'éthanol froid puis 500 ml d'éther éthylique, séché et recristallisé 3 fois dans l'acétonitrile. On obtient le sel attendu (Point de fusion : 260° C) sous la forme de cristaux jaunes avec un rendement de 77 %.

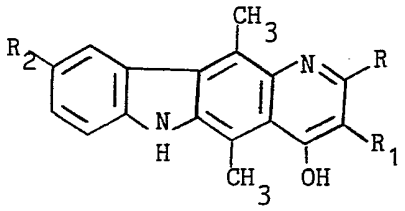
Les dérivés de numéros de code 55 à 81 répertoriés dans le Tableau V sont obtenus de façon analogue.

Exemple 17 : 3-(1,1-dicarbéthoxy éthylidène amino)-1,4-diméthyl carbazole [(VIII), R = R_2 = H, R_1 = $COOC_2H_5$]

On porte au reflux pendant 1 heure un mélange de 5 g (0,024 mole) de 3-amino-1,4-diméthyl-9H-carbazole et de 6 ml (0,028 mole) d'éthoxy-méthylidène malonate de diéthyle dans 50 ml d'éthanol absolu. Après refroidissement le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient ainsi 7,25 g du composé attendu (Rendement : 79 %) sous la forme d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 230° C.

Les autres composés de formule (VIII) sont obtenus de façon analogue à partir des produits de départ appropriés.

TABLEAU I



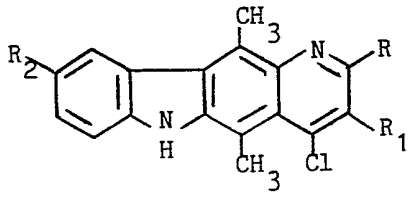
(Ia)

No. de Code	R2	R	R1	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
7	H	CH_3	CH_3	265	65
8	$OCO_2C_2H_5$	CH_3	CH_3	> 270	69
9	Cl	H	COOH	> 280	65
10	Cl	CH_3	$(CH_2)_2CONHNH_2$	> 280	55
11	OCH_3	CH_3	CH_3	> 270	70
12	OH	CH_3	CH_3	> 270	20
13	Cl	CH_3	CH_3	> 270	60
14	Br	CH_3	CH_3	> 270	50
15	F	CH_3	CH_3	> 270	45
16	H	$(CH2)_2CH_3$	H	268	60
17	H	CH_2OCH_3	H	> 280	60
18	H	$CH(CH_3)_2$	H	240	50
19	H	H	$CO_2C_2H_5$	> 280	45
20	H	CH_3	$CH_2C_6H_5$	> 280	60
21	H	C_2H_5	H	> 280	33
22	H	CH_3	H	> 280	50
23	Br	CH_2OCH_3	H	> 280	70
24	Br	$CH(CH_3)_2$	H	> 280	65
25	Br	H	$CO_2C_2H_5$	> 280	60
26	Br	$CO_2C_2H_5$	CH_3	> 280	30
27	Br	CH_3	H	> 280	70
28	Br	CH_3	$CH_2C_6H_5$	> 280	40

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	R_2	R	R_1	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
29	Br	$(CH_2)_3CO_2C_2H_5$	H	194	40
30	Br	CH_3	$(CH_2)_2CO_2C_2H_5$	> 280	40
31	Cl	C_2H_5	H	> 280	60
32	Cl	$(CH_2)_2CH_3$	H	> 280	35
33	Cl	CH_3	$(CH_2)_2CO_2C_2H_5$	240	20
34	Cl	$(CH_2)_3CO_2C_2H_5$	H	220	70
35	Cl	CH_2OCH_3	H	> 280	60
36	Cl	H	$CO_2C_2H_5$	> 280	70
37	Cl	CH_3	H	> 280	75
38	$OCO_2C_2H_5$	H	$CO_2C_2H_5$	> 280	65

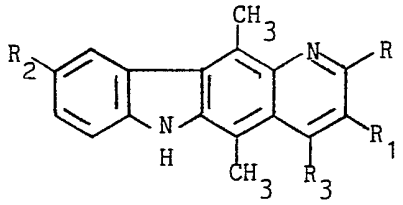
TABLEAU II



(Ib)

No. de Code	R2	R	R1	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
39	H	H	$CO_2C_2H_5$	195	70
40	Br	CH_3	CH_3	190	60
41	Br	$CO_2C_2H_5$	CH_3	220	54
42	Br	$(CH_2)_3CO_2C_2H_5$	H	170	47
43	Cl	CH_3	CH_3	180	60
44	H	CH_2OCH_3	H	190	70

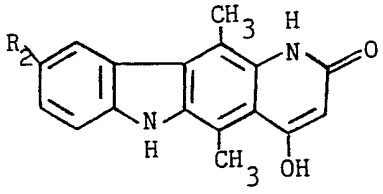
TABLEAU III



(Ic)

No. de Code	R	R1	R2	R3	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
45	CH_3	H	H	$OCOCH_3$	170	54
46	CH_3	CH_3	H	$OCOCH_3$	184	63
47	H	H	H	OC_2H_5	265	19
48	H	H	Br	OC_2H_5	270	20
49	H	H	Cl	OC_2H_5	265	23

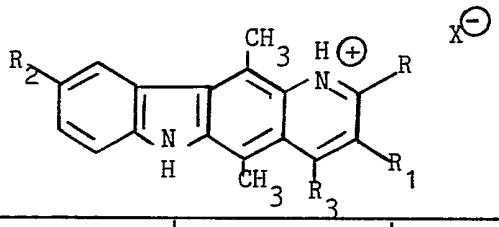
TABLEAU IV



(Id)

No. de Code	R2	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
50	H	265	19
51	Cl	250	28
52	Br	235	36

TABLEAU V



No. de	R_2	R	R_1	R_3	X^-	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
53	H	CH_3	H	OH	tartrate	265	60
54	Cl	CH_3	CH_3	OH	méthane-sulfonate	260	77
55	H	CH_3	CH_3	$OCOCH_3$	oxalate	265	70
56	Br	CH_2OCH_3	H	OH	oxalate	>280	60
57	Br	CH_3	CH_3	OH	méthane-sulfonate	>280	70
58	Br	H	$CO_2C_2H_5$	OH	méthane-sulfonate	>280	64
59	Br	$CO_2C_2H_5$	CH_3	OH	méthane-sulfonate	>280	50
60	Br	$(CH_2)_3CO_2C_2H_5$	H	OH	méthane-sulfonate	>280	75
61	Br	CH_3	$(CH_2)_2CO_2C_2H_5$	OH	oxalate	250	60
62	Br	CH_3	$(CH_2)_2CO_2C_2H_5$	OH	méthane-sulfonate	270	40
63	F	CH_3	CH_3	OH	méthane-sulfonate	>280	73
64	Cl	C_2H_5	H	OH	méthane-sulfonate	>280	35
65	Cl	CH_2OCH_3	H	OH	oxalate	265	45
66	Cl	H	$CO_2C_2H_5$	OH	méthane-sulfonate	>280	50
67	Cl	CH_3	H	OH	méthane-sulfonate	>280	75
68	Cl	CH_3	CH_3	OH	HCl	>280	80
69	Cl	CH_3	CH_3	OH	H_3PO_4	>280	50

TABLEAU V (suite)

No. de code	R_2	R	R_1	R_3	X^-	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
70	Cl	CH_3	CH_3	OH	H_2SO_4	>280	30
71	Cl	CH_3	CH_3	OH	CH_3COOH	>280	45
72	Cl	CH_3	CH_3	OH	$CH_3COCOOH$	>280	40
73	Cl	CH_3	CH_3	OH	$CH_3CH(OH)CO_2H$	>280	45
74	Cl	CH_3	CH_3	OH	$(CHOHCO_2H)_2$	>280	55
75	Cl	CH_3	CH_3	OH	citrate	> 280	25
76	Cl	CH_3	CH_3	OH	picrate	> 280	40
77	Cl	CH_3	CH_3	OH	sulfosalicylate	> 280	40
78	Cl	CH_3	CH_3	Cl	méthanesulfonate	265	75
79	$OCO_2C_2H_5$	CH_3	CH_3	OH	HCl	> 280	80
80	$OCO_2C_2H_5$	CH_3	CH_3	OH	méthanesulfonate	> 280	70
81	OCH_3	CH_3	CH_3	OH	méthanesulfonate	>280	75

Les dérivés de formule (I) et leurs sels physiologiquement acceptables font preuve d'une activité antitumorale.

Cette activité a été mise en évidence sur les cellules de leucémie L 1210 et de leucémie P 388, ainsi que sur une tumeur solide, le mélanome B 16.

A titre d'exemple, on décrit ci-après en détail l'activité antinéoplasique du dérivé de numéro de code 54.

a) Chimiosensibilité in vitro de la leucémie murine L 1210

Les essais in vitro sur la L 1210 sont réalisés par clonage des cellules sur milieu semi-solide (agar) selon une adaptation de la technique de Salmon et Hamburger. Les cellules sont incubées soit une heure à 37° C en présence du produit à tester avant la mise en culture (exposition brève), soit mises en culture directement en présence du produit à traiter (exposition continue). La lecture est faite 5 à 7 jours après le clonage et les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre de clones formés par rapport aux contrôles. Dans les deux cas, toutes les expériences portant sur les cellules traitées et contrôles sont faites en triple. La concentration cellulaire est fixée à 40 000 cellules/ml. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 1.

b) Activité antitumorale sur des souris porteuses de tumeurs expérimentales

(i) Le dérivé de numéro de code 54 a été administré à des souris porteuses de la leucémie L 1210 et on a déterminé le rapport des temps médians de survie des animaux traités par rapport aux contrôles (T/C %). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau VI.

L'activité antitumorale est nettement significative puisque le rapport T/C est égal à 204 % (prolongation de la survie [ILS %] = 104 %). De plus, il a été observé trois survivants sur dix à la dose DL (DL = 320 mg/kg, soit 0,76 mM/kg) et un survivant sur dix à la dose DL/2, au-delà de 90 jours.

(ii) Dans les mêmes conditions, ce dérivé a été testé sur des souris porteuses de la P 388. L'activité antitumorale est nettement positive, le T/C étant égal à 186 % (Voir Tableau VII).

(iii) Les résultats d'essais in vivo, réalisés sur le mélanome

B 16, indiquent que le dérivé de numéro de code 54 est très actif sur cette tumeur. Le rapport T/C est égal à 177 % avec un survivant sur dix dans le groupe d'animaux traités à la dose DL (Voir Tableaux VIII et IX).

c) Pouvoir mutagène à l'aide du test d'Ames

La mutagénicité du dérivé de numéro de code 54 a été testée au moyen de souches de Salmonella typhimurium avec et sans activation métabolique : TA 100 qui reverse par un mécanisme de substitution d'une paire de base ; TA 98, TA 1537 et TA 1977 qui reversent par décalage de lecture de code.

Ce dérivé ainsi que la plupart des composés selon l'invention sont pas ou peu mutagènes, car les mutations engendrées ne dépassent guère trois fois le taux de reversion spontané (TRS) de la souche correspondante. Les résultats (nombre moyen de révertants calculé sur trois boîtes) obtenus avec le dérivé 54 figurent sur le Tableau X. Les concentrations utilisées sont : 0 (témoins), 2, 20, 100, 200 et 400 µg/ml (-S9 : sans activation, + S9 : avec activation métabolique). Dans ces conditions, même aux plus fortes doses, le nombre de révertants obtenus avec le dérivé 54 reste toujours inférieur à trois fois le témoin (TRS).

TABLEAU VI

LEUCEMIE L 1210 - ESSAI IN VIVO

TUMEUR : Leucémie L 1210 — Solvant : Soluté injectable glucosé 5 % + Klucel 0,4 % et DMSO 10 %

Greffe : 10^5 cellules/souris — Jour d'évaluation : J 30

Voie : i.p. — Jour de toxicité : J 5

Race-sexe : CDF1 Femelle

Dose mg/kg/ i.p.	Survivant(s) au J 5	VPM.test J5-J1 (g)	VPM.ctrl. J5-J1 (g)	Temps médian de survie Test	Temps médian de survie Contrôle	T/C (%)
60	10/10	+ 0,6	+ 1,1	10,7	8,8	121,6
120	10/10	+ 0,2	+ 1,1	11	8,8	125
160	10/10	- 0,6	+ 1,1	12	8,8	136,4[a]
240	10/10	- 1	+ 1,1	13,3	8,8	151,1
320	10/10	- 3,7	+ 1,1	18	8,8	204,5[b]

VMP : Variation du poids moyen des souris traitées (test) et contrôles (ctrl) au 5ème jour après l'inoculation de la tumeur, exprimée en grammes.

T/C (%) : Médiane de survie des souris traitées (T) par rapport aux contrôles (C), exprimée en pour cent.

a : 1/10 survivant (> 90 j) dans le groupe traité par 160 mg/kg

b : 3/10 survivants (> 90 j) dans le groupe traité par 320 mg/kg

TABLEAU VII

LEUCEMIE P 388 - ESSAI IN VIVO

TUMEUR : Leucémie P 388 — Solvant : Soluté injectable glucosé 5 % + Klucel 0,4 % et DMSO 10 %

Greffe : 10^6 cellules/souris — Jour d'évaluation : J 30

Voie : i.p. — Jour de toxicité : J 5

Race-sexe : CDF1 Femelle

Dose mg/kg/ i.p.	Survivant(s) au J 5	VPM.test J5-J1 (g)	VPM.ctrl. J5-J1 (g)	Temps médian de survie Test	Temps médian de survie Contrôle	T/C (%)
80	10/10	+ 1	+ 1,4	12	10,2	117,6
160	10/10	- 0,3	+ 1,4	13,75	10,2	134,8
200	10/10	- 0,3	+ 1,4	14,25	10,2	139,7
280	10/10	- 1,5	+ 1,4	17,75	10,2	174
320	10/10	- 2,4	+ 1,4	19	10,2	186,3

VMP : Variation du poids moyen des souris traitées (test) et contrôles (ctrl) au 5ème jour après l'inoculation de la tumeur, exprimée en grammes.

T/C (%) : Médiane de survie des souris traitées (T) par rapport aux contrôles (C), exprimée en pour cent.

TABLEAU VIII

MELANOME B 16 - ESSAI IN VIVO

TUMEUR : Mélanome B 16 — Solvant : Soluté injectable glucosé 5 % + Klucel 0,4 % et DMSO 10 %

Greffe : 0,5 ml (1:10)/souris — Jour d'évaluation : J 30

Voie : i.p. — Jour de toxicité : J 5

Race-sexe : CDF1 Femelle

Dose mg/kg/ i.p.	Survivant(s) au J 5	VPM.test J5-J1 (g)	VPM.ctrl. J5-J1 (g)	Temps médian de survie Test	Temps médian de survie Contrôle	T/C (%)
60	10/10	+ 0,4	+ 1	18,7	15,1	123,8
120	10/10	+ 0,2	+ 1	19,3	15,1	127,8
240	10/10	- 2,3	+ 1	21,8	15,1	144,4
280	10/10	- 2,6	+ 1	24,9	15,1	164,9*

VMP : Variation du poids moyen des souris traitées (test) et contrôles (ctrl) au 5ème jour après l'inoculation de la tumeur, exprimée en grammes.

T/C (%) : Médiane de survie des souris traitées (T) par rapport aux contrôles (C), exprimée en pour cent.

* 1/10 survivant (> 60 j) dans le groupe traité par 280 mg/kg.

TABLEAU IX

MELANOME B 16 - ESSAI IN VIVO

TUMEUR : Mélanome B 16 — Solvant : Soluté injectable glucosé 5 % + Klucel 0,5 % et DMSO 10 %

Greffe : 10^5 cellules/souris — Jour d'évaluation : J 30

Voie : i.p. — Jour de toxicité : J 5

Race-sexe : BDF1 Femelle

Dose mg/kg/ i.p.	Survivant(s) au J 5	VPM.test J5-J1 (g)	VPM.ctrl. J5-J1 (g)	Temps médian de survie Test	Temps médian de survie Contrôle	T/C (%)
80	10/10	+ 0,4	+ 1,3	19	15,7	121
160	10/10	+ 0,2	+ 1,3	19,9	15,7	126,8
320	10/10	- 1,4	+ 1,3	27,75	15,7	176,8*

VMP : Variation du poids moyen des souris traitées (test) et contrôles (ctrl) au 5ème jour après l'inoculation de la tumeur, exprimée en grammes.

T/C (%) : Médiane de survie des souris traitées (T) par rapport aux contrôles (C), exprimée en pour cent.

* 1/10 survivant (> 60 j) dans le groupe traité par 320 mg/kg.

TABLEAU X

EVALUATION DU POUVOIR MUTAGENE AVEC LE TEST D'AMES

Solvant : Diméthylsulfoxyde

SOUCHE	DOSE / BOITE											
	0 µg		2 µg		20 µg		100 µg		200 µg		400 µg	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
TA 98	22 ± 3	34 ± 3	24 ± 3	54 ± 9	25 ± 4	49 ± 3	29 ± 1	66 ± 6	25 ± 5	69 ± 8	23 ± 4	71 ± 10
TA 100	83 ± 7	109 ± 7	102 ± 16	98 ± 3	101 ± 16	113 ± 2	105 ± 10	117 ± 9	103 ± 1	129 ± 3	106 ± 4	130 ± 7
TA 1537	7 ± 3	7 ± 2	6 ± 3	9 ± 3	14 ± 3	9 ± 4	16 ± 6	14 ± 2	11 ± 3	9 ± 2	9 ± 2	10 ± 1
TA 1977	5 ± 2	8 ± 1	7 ± 3	12 ± 4	6 ± 1	9 ± 3	5 ± 2	8 ± 3	3 ± 2	8 ± 5	3 ± 1	7 ± 4

Test d'Ames : Les résultats sont exprimés en nombre de colonies révertantes par boite (moyenne calculée sur trois boites) pour les quatre souches, aux doses indiquées avec (+S9) et sans (-S9) activation métabolique.

Une étude de toxicité des dérivés et sels selon l'invention a par ailleurs montré qu'il existait un écart important entre les doses thérapeutiquement actives et la toxicité.

A titre d'exemple, on décrit ci-après l'étude de toxicité in vivo, effectuée sur le dérivé de numéro de code 54.

Toxicité chez la souris saine

Les études de toxicité aiguë et subaiguë ont été effectuées sur des souris CDF_1 saines (réparties par tirage au sort en groupe de 10 souris/dose) par administration intrapéritonéale du dérivé 54 suivant les différents protocoles :

- une seule injection (jour 1)
- 3 injections intermittentes (jours 1, 5, 9)
- 9 injections consécutives (jours 1-9)

Le dérivé a été solubilisé dans un soluté injectable glucosé 5 % contenant 0,4 % de Klucel et 10 % de diméthylsulfoxyde.

La DL_{50} et la DL_{10} sont déterminées par la méthode graphique en représentant le pourcentage d'animaux morts en ordonnées et les doses correspondantes en abscisses sur une échelle logarithmique. Les résultats obtenus ainsi que les coefficients de corrélation (r) figurent sur le tableau XI ci-après.

TABLEAU XI

Toxicité du dérivé 54 chez la souris CDF_1

Injections	DL_{10} (mg/kg)	DL_{50} (mg/kg)	r
Jour 1	395	493	0,98
Jour 1,5, 9	384	466	0,99
Jour 1-9	263	310	0,99

Par conséquent, les dérivés de formule (I) et leurs sels physiologiquement acceptables, trouvent leur application en thérapeutique humaine ou animale, en tant qu'agents antinéoplasiques, pour le traitement des affections tumorales.

En particulier, ces dérivés et sels sont utiles pour la préparation de médicaments pour le traitement des affections susmentionnées, et notamment de compositions pharmaceutiques ou vétérinaires qui comprennent au moins l'un de ces dérivés et sels en association avec un support ou un excipient physiologiquement acceptable approprié pour lesdits composés.

Ces compositions peuvent par exemple être formulées en vue de leur administration par voie orale, parentérale ou rectale.

Pour l'administration par voie orale, lesdites compositions peuvent prendre la forme de comprimés, dragées ou gélules préparés par les techniques habituelles utilisant des supports et excipients connus tels que des diluants (par exemple, polyéthylène glycol, lactose, dextrose), des liants (par exemple, amidon, gomme arabique, gélatine, méthylcellulose, carboxyméthylcellulose, polyvinyl pyrrolidone), des charges, des lubrifiants (par exemple, stéarate de magnésium ou de calcium, acide stéarique, talc, silice) et des agents de désintégration (par exemple, amidon, acide alginique, alginate). Ces compositions, pour administration par voie orale, peuvent également prendre la forme de solutions, de sirops ou de suspensions ; les sirops peuvent contenir, à titre de support, par exemple du saccharose avec éventuellement de la glycérine et/ou du mannitol et/ou du sorbitol ; les suspensions peuvent contenir, à titre de support, par exemple une gomme naturelle, de l'agar, de l'alginate de sodium, de la pectine ou de la méthylcellulose ; quant aux solutions, il pourra s'agir de solutions aqueuses.

Pour l'administration par voie parentérale, les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme de solutions, suspensions ou émulsions injectables comprenant un véhicule liquide, huileux ou aqueux, parentéralement acceptable (par exemple eau stérile, huile d'olive, oléate d'éthyle, propylène glycol dans le cas des formes pour l'injection intramusculaire et eau stérile ou solutions aqueuses

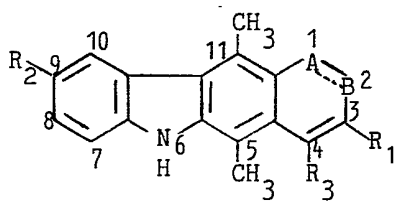
salines isotoniques stériles dans le cas des formes pour injection intraveineuse).

Enfin, pour l'administration par voie rectale, les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme de suppositoires comprenant les bases habituelles pour suppositoires (par exemple, beurre de cacao, polyéthylène glycol).

La dose à laquelle les principes actifs, c'est-à-dire les dérivés de formule (I) et leurs sels, peuvent être administrés à l'homme ou à tout animal à sang chaud, dépend notamment de la voie d'administration, du poids corporel et de l'état pathologique du patient et de la puissance thérapeutique des dérivés et sels mis en oeuvre. Généralement, par voie orale, les doses pourront atteindre 500 mg de principe actif par jour (en une ou plusieurs prises) ; par voie parentérale, les doses pourront atteindre 250 mg de principe actif par jour (en une ou plusieurs injections journalières) et par voie rectale, les doses pourront atteindre 350 mg de principe actif par jour (en un ou plusieurs suppositoires).

REVENDICATIONS

1. Dérivés du 6H-pyrido[3,2-b]carbazole, répondant à la formule :



(I)

dans laquelle :

- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe hydroxyle, méthoxy ou carbéthoxyoxy, et
- l'enchaînement -A=B- représente

(i) $-N=\overset{R}{\overset{|}{C}}-$, auquel cas R_3 désigne

*) soit un groupe hydroxyle ou un atome de chlore ; R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentant alors chacun :

. un atome d'hydrogène ;

. un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

. un groupe méthoxyméthyle ou méthoxyéthyle ;

. un groupe de formule $-(CH_2)_n-COR_4$ où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 représente un groupe hydroxyle, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino, ou

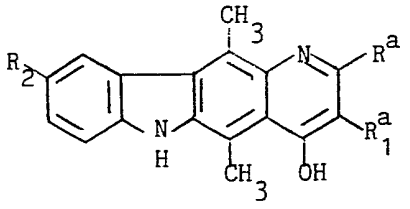
. un groupe benzyle ;

*) soit un groupe alkoxy en C_1-C_4 ou acyloxy en C_2-C_5 ; R et R_1 qui peuvent être identiques ou différents, représentant alors un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ; ou

(ii) $-\overset{H}{N}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, auquel cas R_3 représente un groupe hydroxyle et R_1 représente un atome d'hydrogène,

ainsi que les sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables de ces dérivés.

2. Dérivés selon la revendication 1, de structure particulière :



(II)

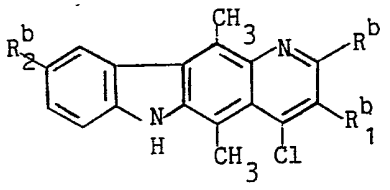
dans laquelle :

- R_2 = H, OH, CH_3O, halogène ou $OCO_2C_2H_5$,
- R^a = H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, COOH ou $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3, et
- $R^a{}_1$ = H, alkyle en C_1-C_4, COOH, $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3, $(CH_2)_n$-CO-NH-NH_2 où n = 0, 1, 2 ou 3 ou benzyle ;

ainsi que leurs sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables.

3. Dérivé selon la revendication 2, pour lequel R^a = $R^a{}_1$ = CH_3 et R_2 = Cl, et ses sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables.

4. Dérivés selon la revendication 1, de structure particulière :



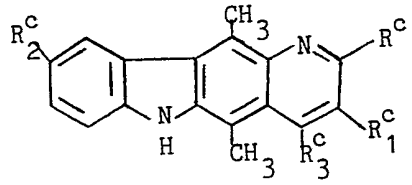
(III)

dans laquelle :

- $R^b{}_2$ = H ou halogène,
- R^b = H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3, et
- $R^b{}_1$ = H, alkyle en C_1-C_4 ou $(CH_2)_n$-COO-alkyle en C_1-C_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 ;

ainsi que leurs sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables.

5. Dérivés selon la revendication 1, de structure particulière :



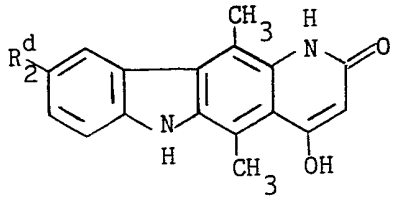
(IV)

dans laquelle :

- R^c = H ou alkyle en C1-4,
- R^{c1} = H ou alkyle en C1-C4,
- R^{c2} = H ou halogène, et
- R^{c3} = alcoxy en C1-C4 ou acyloxy en C2-C5 ,

ainsi que leurs sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables.

6. Dérivés selon la revendication 1, de structure particulière :



(V)

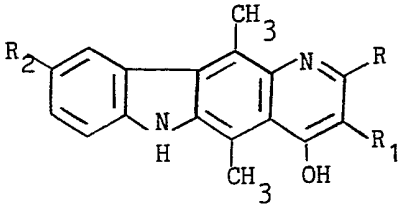
dans laquelle $R^{d}2$ = H ou halogène,

ainsi que leurs sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables.

7. Composition pharmaceutique ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé ou sel selon l'une des revendications 1 à 6, en association avec un support ou excipient physiologiquement acceptable et approprié pour ledit dérivé ou sel.

8. Utilisation des dérivés et sels selon l'une des revendications 1 à 6, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des affections tumorales.

9. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :

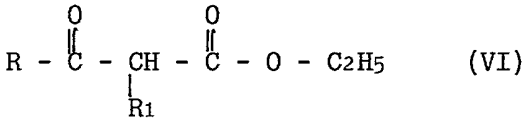


(Ia)

où :

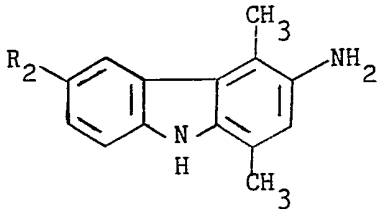
- R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, alkyle en C_1-C_4, benzyle ou $(CH_2)_n$-COR_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 = OH, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino, et
- R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$,

ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend la condensation des composés de formule :



(VI)

où R et R_1 ont la même signification que ci-dessus, respectivement sur les composés de formule :

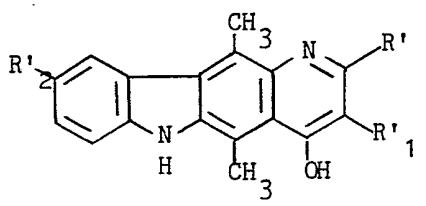


(VII)

où R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$, et éventuellement la

salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

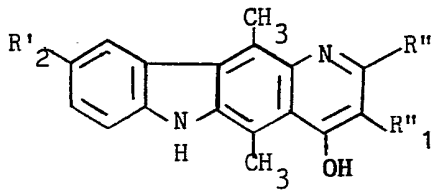
10. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :



(I'a)

où R'_2 = H, halogène, OH ou OCH_3 et l'un au moins parmi R' et R'_1 représente $(CH_2)_n$-COOH où n = 0, 1, 2 ou 3 et l'autre représente H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou benzyle, ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend l'hydrolyse basique des dérivés de formule (Ia) définie à la revendication 9 pour lesquels R_2 = H, OH, OCH_3 ou halogène et l'un au moins parmi R et R_1 représente un groupe $(CH_2)_n$ -COR'$_4$ où n = 0, 1, 2 ou 3 et R'$_4$ = alcoxy en C_1-C_4, et éventuellement la salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

11. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :

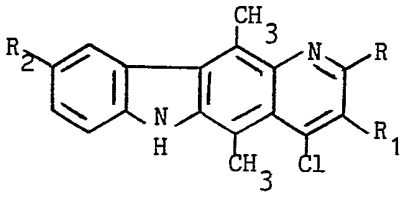


(I"a)

où R'_2 = H, halogène, OH ou OCH_3 et l'un parmi R" et $R"_1$ représente $(CH_2)_n$-COR"$_4$ où n = 0, 1, 2 ou 3 et R"$_4$ = NH-NH_2 et l'autre représente H, alkyle en C_1-C_4, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou benzyle, ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend l'action de l'hydrazine sur les dérivés de formule (I'a) définie à la revendication

10, et éventuellement la salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

12. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :



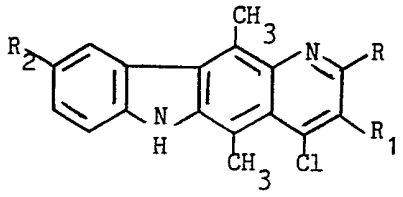
(Ib)

où

- R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, alkyle en C_1-C_4, benzyle ou $(CH_2)_n$-COR_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 = OH, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino, et
- R_2 = H, halogène, OH, OCH_3 ou $OCO_2C_2H_5$,

ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend la chloro déshydroxylation, par l'oxychlorure de phosphore, des dérivés de formule (Ia) définie à la revendication 9, et éventuellement la salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

13. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :



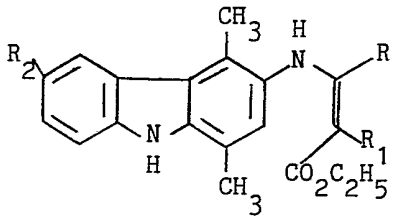
(Ib)

où

- R et R_1, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, alkyle en C_1-C_4, benzyle ou $(CH_2)_n$-COR_4 où n = 0, 1, 2 ou 3 et R_4 = OH, alkoxy en C_1-C_4 ou hydrazino, et
- R_2 = H, halogène, OH, OCH_3 ou $OCO_2C_2H_5$,

ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend la

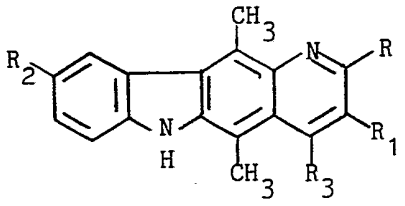
la cyclisation, par l'oxychlorure de phosphore, des composés de formule :



(VIII)

et éventuellement la salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

14. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :



(Ic)

où R et R_1 représentent indépendamment H ou alkyle en C_1-C_4, R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$ et R_3 = alkoxy en C_1-C_4 ou acyle en C_2-C_5,

ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend la condensation d'un composé de formule :

(alkyle en C_1-C_4)-X

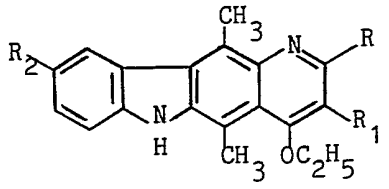
où X représente un groupe électrophile bon partant, ou d'un composé de formule :

(acyle en C_2-C_5)-Cl, ou
(acyle en C_2-C_5)$_2$O

ou d'un ester activé de l'acide (acyle en C_2-C_5)-OH, sur les dérivés de formule (Ia) définie à la revendication 9 pour lesquels R et R_1 représentent indépendemment H ou alkyle en C_1-C_4, et éventuellement la

salification par un acide organique ou minéral des dérivés obtenus.

15. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :

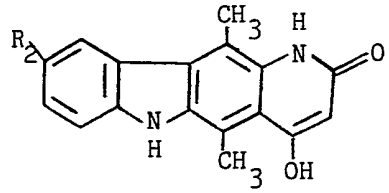


(I'c)

où R = H ou alkyle en C_1-C_4, R_1 = H et R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$,

ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend le chauffage des composés de formule (VIII) défini à la revendication 13 pour lesquels R_1 = $CO_2C_2H_5$, et éventuellement la salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

16. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1 de formule (I) de structure particulière :



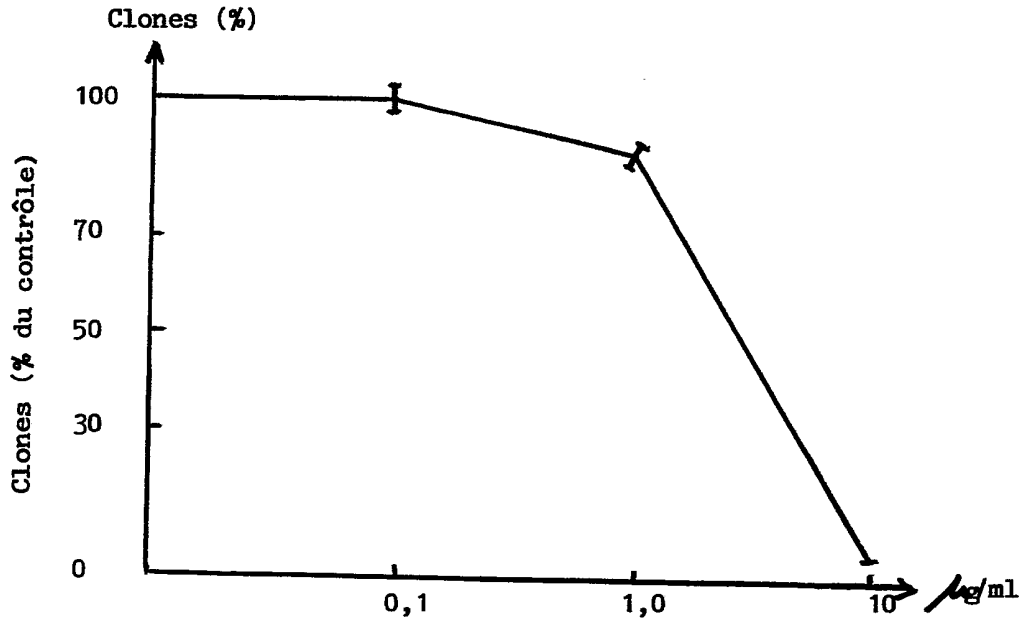
(Id)

où R_2 = H, halogène, OH, CH_3O ou $OCO_2C_2H_5$,

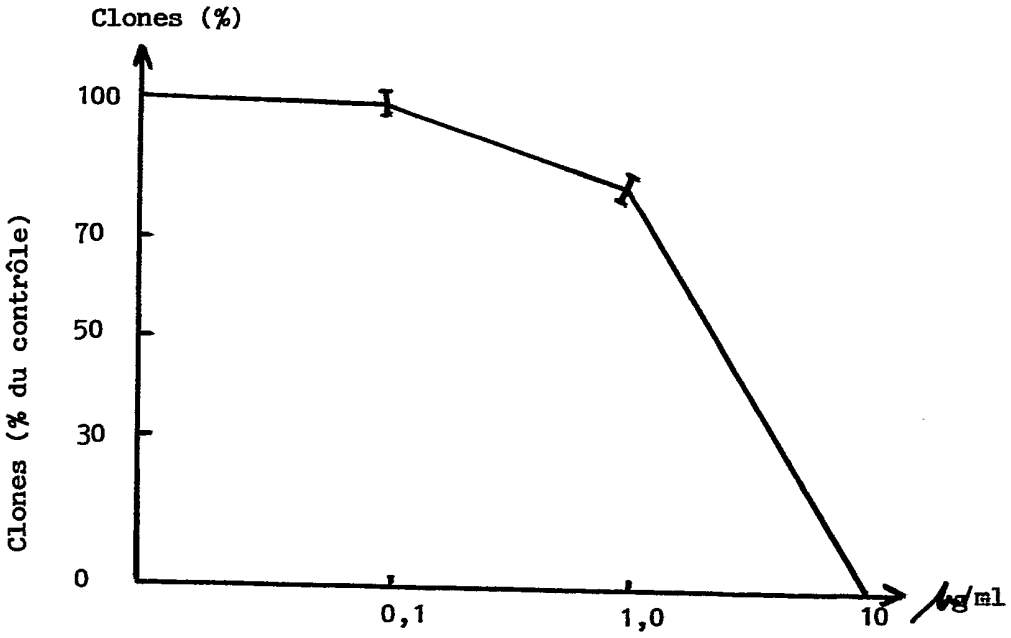
ainsi que des sels de ces dérivés, caractérisé en ce qu'il comprend la cyclisation par le malonate de diéthyle des composés de formule (VII) définie à la revendication 9, et éventuellement la salification par un acide organique ou minéral des dérivés ainsi obtenus.

FIGURE 1

a) EXPOSITION BREVE



b) EXPOSITION CONTINUE



REPUBLIQUE FRANÇAISE

2665162

N° d'enregistrement national

INSTITUT NATIONAL de la PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

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

FR 9009688
FA 447289

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 1, 1987, pages 425-428, Tokyo, JP; J.C. LANCELOT: "Efficient synthesis of 6H-pyrido [3,2-b] carbazole derivatives from 3-amino-1,4-dimethyl carbazole" * Pages 426,427, composés 7,10-13,15,16; page 425, lignes 1-6; page 428, lignes 8-10 *	1,7	
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN I, 1972, paes 260-262, Londres, GB; J.-C. PERCHE et al.: "Carcinogenic nitrogen compounds. Part LXXIV. Skraup and combes-Beyer ractions with 3-aminocarbazoles; a new route to pyrido-[3,2'b]carbazoles" * Page 261, formules V-VIII; page 262, colonne 1, lignes 6-11 *	1,7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 471/00 A 61 K 31/00

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
12-04-1991	ALFARO I.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)