

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 juillet 2009 (23.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/090623 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/473 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(30) Données relatives à la priorité :
08/00275 18 janvier 2008 (18.01.2008) FR

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2009/050179

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, Rue Michel-Ange, F-75794 Paris
Cedex 16 (FR).

(22) Date de dépôt international :
19 janvier 2009 (19.01.2009)

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BELMONT, Philippe Olivier** [FR/FR]; 17, Rue Molière,
F-69006 Lyon (FR). **MEIJER, Laurent** [FR/FR]; 16, Rue
de Bir-Hakeim, F-29680 Roscoff (FR). **COHEN, Philip**
[GB/GB]; Inverbay ll, Invergowrie by Dundee, Dundee
DD2 5DQ (GB). **PATIN, Amaury** [FR/FR]; 76, Rue

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: TETRAHYDROCYCLOPENTA[C]ACRIDINE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS AND BIOLOGICAL APPLICATIONS THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE TÉTRAHYDROCYCLOPENTA[C]ACRIDINES INHIBITEURS DE KINASES ET LEURS APPLICATIONS BIOLOGIQUES

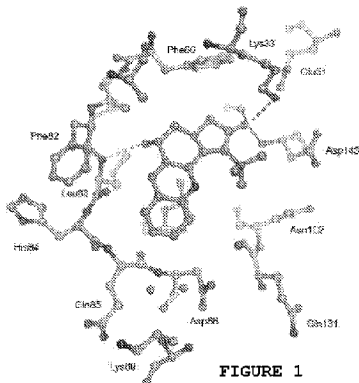
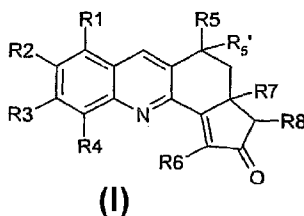


FIGURE 1



(I)

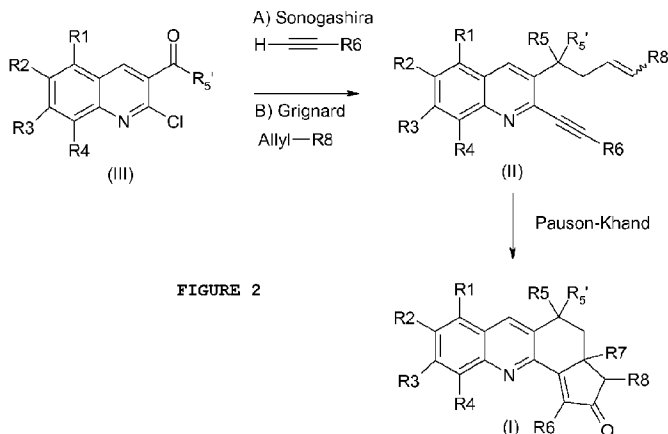


FIGURE 2

(57) Abstract: The invention relates to kinase inhibitors of the formula (I) in which - R₁ to R₄ = H; ether or polyether, amino; NO₂; NH-carbamate; NH-CO-R, with R such as defined above; N₃ and derivatives thereof of the 1, 2, 3-triazole type; - R₅ = -OH; halogen; -OR with R such as defined above; OH-carbamate; OH-carbonate; NH₂, NH-carbamate; NH-CO-R, with R such as defined above; N₃ and derivatives thereof of the 1, 2, 3-triazole type; N(R₉, R₁₀); - R₅' = H or a C₁-C₁₂ alkyl, - R₆ = H; R; (R or R')₃-Si, with R such as defined above; optionally substituted aryl, heteroaryl; halogen (iodine); alkynyl; - R₇ and R₈ = H, C₁-C₁₂ alkyl; - R₉ and R₁₀ = H, R (or R') such as defined above. These compounds can be used as kinase inhibitors in particular for treating cancer.

[Suite sur la page suivante]



Anatole France, F-69100 Villeurbanne (FR). **BOSSON, Johann** [FR/FR]; 628 chemin des Pralets, F-74100 Etrémbières (FR). **GOEKJIAN, Peter Gregory** [US/FR]; 45, Bvd des Brotteaux, F-69006 Lyon (FR).

(74) **Mandataires : PEAUCELLE, Chantal** etc.; Cabinet Armengaug Ainé, 3, Avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).

(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises*

(57) **Abrégé** : Inhibiteurs de kinases de formule (I) R₁ à R₄ = H; éther ou polyéther, amino; NO₂; NH-carbamate; NH-CO-R, avec R tel que défini ci-dessus; N₃ et ses dérivés de type 1, 2, 3-triazole; -R₅ = -OH; halogène; -OR avec R tel que défini ci-dessus; OH-carbamate; OH-carbonate; NH₂, NH-carbamate; NH-CO-R, avec R tel que défini ci-dessus; N₃ et ses dérivés de type 1, 2, 3-triazole; N(R₉, R₁₀); -R₅' = H ou un alkyle C₁-C₁₂; -R₅ = H; R; (R ou R')₃-Si, R étant tel que défini ci-dessus; aryle le cas échéant substitué, hétéroaryle; halogène (iode); alcynyle; -R₇ et R₃ = H, alkyle C₁-C₁₂; -R₉ et R₁₀ = H, R (ou R') tel que défini ci-dessus. Application comme inhibiteurs de kinases notamment pour le traitement de cancers.

Dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines inhibiteurs de kinases et leurs applications biologiques

5 L'invention a pour objet des dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines en tant qu'inhibiteurs de kinases et vise leur utilisation comme outils pharmacologiques et comme médicaments.

Elle se rapporte également à ceux de ces dérivés qui
10 constituent des produits nouveaux.

L'invention porte en outre sur un procédé pour leur fabrication.

Les inventeurs disposent d'une grande expertise concernant les dérivés d'acridine qui les ont amenés à développer une
15 voie de synthèse particulièrement intéressante, avec un nombre réduit d'étapes à partir, le plus généralement, de produits commerciaux.

Le développement de leurs travaux a conduit à élargir la famille de ces dérivés en synthétisant de nouvelles
20 tétrahydrocyclopenta[c]acridines.

L'étude de l'ensemble de ces dérivés a permis de mettre en évidence, de manière inattendue, des propriétés inhibitrices vis-à-vis de kinases qui contrôlent la division cellulaire, comme les kinases dépendantes de cyclines (CDKs) et les
25 kinases Aurora, mais aussi la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

Grâce à ces activités d'inhibition, ces dérivés sont particulièrement utiles comme principes actifs de médicaments pour le traitement de pathologies graves associées à des
30 dérégulations de ces kinases.

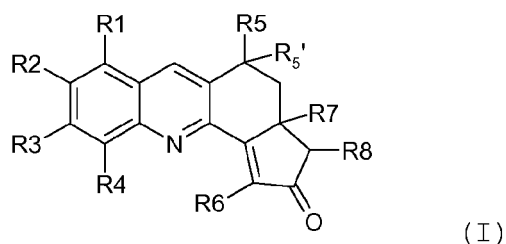
L'invention vise donc, en tant qu'inhibiteurs de kinases, des dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines.

Elle porte également sur ces inhibiteurs pour une utilisation comme médicaments.

L'invention se rapporte en outre, en tant que produits, à ceux de ces dérivés qui sont nouveaux.

Elle vise aussi un procédé de préparation de ces dérivés.

Selon un premier aspect, l'invention vise, en tant qu'inhibiteurs de kinases, des dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines répondant à la formule (I)



dans laquelle

- R₁ à R₄, identiques ou différents, représentent H ; un radical éther ou polyéther -(OR')_n-OR, R et R', identiques ou différents, représentant un radical alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou branché, éventuellement substitué ; un groupe amino NH₂ ou N(R₉, R₁₀) ; NO₂ ; NH-carbamate de type -NH-CO-OM, avec M représentant R (ou R'), comme défini ci-dessus ou un sel ; NH-CO-R, avec R tel que défini ci-dessus ; N₃ et ses dérivés de type 1,2,3-triazole ;
- R₅ représente un groupe -OH ; halogène ; -OR avec R tel que défini ci-dessus ; OH-carbamate de type -O-CO-NHM, avec M représentant R (ou R'), comme défini ci-dessus ; OH-carbonate de type -O-CO-OM, avec M représentant R (ou R'), comme défini ci-dessus ; NH₂, NH-carbamate de type -NH-CO-OM, avec M représentant R (ou R'), comme défini ci-dessus ou un sel ; NH-CO-R, avec R tel que défini ci-dessus ; N₃ et ses dérivés de type 1,2,3-triazole ; N(R₉, R₁₀), M et R étant tels que définis ci-dessus ;
- R_{5'} représente H ou un radical alkyle C₁-C₁₂ comme défini ci-dessus, ou l'ensemble R₅/R_{5'} représente un groupe =O

- R_6 représente H ; le radical R ; un groupe (R ou R')₃-Si, R étant tel que défini ci-dessus ; un radical aryle le cas échéant substitué, un radical hétéroaryle ; un halogène (iode) ; ou un radical alcynyle $-C\equiv C-R$, avec R tel que défini ci-dessus ;
- R_7 et R_8 , identiques ou différents représentant un H ou un radical alkyle C₁-C₁₂ comme défini ci-dessus ;
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentant H ou le radical R (ou R') tel que défini ci-dessus, à l'exception des composés dans lesquels R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$; R_5 et $R_{5'}$ forment un groupe $-C=O$, ou $R_5 = OH$ et $R_{5'} = H$ (ou l'inverse) ; $R_6 = -(CH_3)_3-Si, -C_6H_5$, alkyle en C₁ ou C₄ ; et du composé dans lequel R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$, $R_5 = -OCH_3$ et $R_{5'} = H$ (ou l'inverse), $R_6 =$ alkyle en C₄.

Dans la description et les revendications,

- « alkyle » se rapporte à une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou branchée, le cas échéant substituée, de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 5 atomes de carbone ;
- « halogène » représente F, Cl, Br, I ainsi que le groupe CF₃ ;
- « aryle » représente un ou plusieurs cycles aromatiques, le cas échéant substitués, de préférence un radical phényle.
- « hétéroaryle » représente un hétérocycle avec N, O ou S comme hétéroatome, le cas échéant substitué, de préférence un radical pyridyle ou pyridinyle.

L'invention vise aussi les formes racémiques des dérivés ci-dessus ainsi que leurs formes énantiomères prises individuellement, plus particulièrement les isomères en position 5, 7 et/ou 8.

De manière avantageuse, ces dérivés sont capables de bloquer le site ATP de kinases cibles anormalement activées et donc dérégulées, empêchant ainsi leur activité de phosphorylation. De plus, ces dérivés présentent une
5 sélectivité vis-à-vis de ces kinases lors de tests réalisés sur un panel de 70 kinases.

Dans cette application comme inhibiteurs de kinases, les dérivés définis ci-dessus permettent d'étudier les fonctions des kinases dans des modèles cellulaires et les effets
10 résultant de leur dérégulation (surexpression ou activation anormale) dans des pathologies telles que les cancers, les maladies neurodégénératives, les diabètes, notamment le diabète de type II, les maladies inflammatoires, la dépression et les troubles bipolaires ou les infections virales.

Des dérivés préférés pour une utilisation comme
15 inhibiteurs de kinases correspondent à des inhibiteurs sélectifs des CDKs et présentent des IC_{50} inférieures à 20 μ M vis-à-vis de CDK1 et CDK5, notamment inférieures à 10 μ M, des dérivés particulièrement avantageux ayant des IC_{50} inférieures
20 à 2 μ M.

Des dérivés répondant à ces caractéristiques sont choisis dans le groupe comprenant

- la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- 25 - la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- la 5-hydroxy-8,9-diméthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
30
- la 5-hydroxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

- la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 5 - la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-chloro-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-céto-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 10 - la 5-hydroxy-1-butanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-céto-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 15 - la 5-hydroxy-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

La 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one, constitue un inhibiteur de kinases particulièrement préféré avec des valeurs de IC₅₀ de 0,56 à 20 0,74 µM vis-à-vis de CDK1 et de 1,6 à 2,3 µM vis-à-vis de CDK5. Ce dérivé a été co-cristallisé dans le site ATP de la CDK2-cycline A (voir figure 1). Ce co-cristal constitue un produit nouveau et à ce titre entre dans le champ de l'invention. La représentation donnée en figure 1 a été 25 effectuée avec le groupement en R6 de type tertibutyle à la place du groupement réellement présent triméthylsilanyle étant donné que l'atome de silicium (Si) n'est pas disponible dans les logiciels de traitements utilisés.

Des dérivés également avantageux de ce groupe présentent 30 une IC₅₀ vis-à-vis de GSK-3 inférieure à 10 µM.

L'activité inhibitrice des dérivés définis ci-dessus leur confère un grand intérêt pour le traitement de pathologies liées à des dérégulations de kinases.

L'invention vise donc selon un second aspect, les dérivés de formule (I) ci-dessus pour une utilisation comme médicaments, y compris ceux dans lesquels R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$; R_5 et R_5' forment un groupe $-C=O$, ou $R_5 = OH$ et $R_5' = H$ (ou l'inverse); $R_6 = -(CH_3)_3-Si$, $-C_6H_5$, alkyle en C_1 ou C_4 ; et le composé dans lequel R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$, $R_5 = -OCH_3$ et $R_5' = H$ (ou l'inverse), $R_6 =$ alkyle en C_4 .

L'invention vise ainsi plus particulièrement des compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un dérivé de tétrahydrocyclopenta[c]acridine tel que défini ci-dessus, ainsi que les composés dans lesquels R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$; R_5 et R_5' forment un groupe $-C=O$, ou $R_5 = OH$ avec et $R_5, R_5' = H$ (ou l'inverse); $R_6 = -(CH_3)_3-Si$, $-C_6H_5$, alkyle en C_1 ou C_4 ; et du composé dans lequel R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$, $R_5 = -OCH_3$ et $R_5' = H$ (ou l'inverse), $R_6 =$ alkyle en C_4 , en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions pharmaceutiques se présentent avantageusement sous une forme appropriée pour un traitement donné selon l'état du patient et la pathologie à traiter. On citera plus particulièrement des formes galéniques pour une administration par voie orale, parentérale, ou injectable.

Pour préparer ces formes galéniques, les principes actifs, utilisés en quantités thérapeutiquement efficaces, sont mélangés avec les véhicules pharmaceutiquement acceptables pour le mode d'administration choisi.

Pour une administration par voie orale, les compositions pharmaceutiques se présentent plus particulièrement sous forme de comprimés, gélules, capsules, pilules, dragées, gouttes et analogues.

De telles compositions peuvent renfermer de 1 à 100 mg de principe actif par unité de prise, notamment de 40 à 60 mg.

Pour l'administration par voie injectable, intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, les compositions pharmaceutiques sont avantageusement sous forme de solutions stériles ou stérilisables.

5 Elles contiennent de 10 à 50 mg de principe actif, notamment de 20 à 30 mg.

Ces compositions sont particulièrement efficaces pour bloquer le site ATP des CDKs et ainsi peuvent notamment arrêter la division cellulaire anarchique des cellules
10 cancéreuses.

Outre le traitement de cancers, ces compositions pharmaceutiques sont également efficaces pour traiter les maladies neurodégénératives, les diabètes, notamment le diabète de type II, les maladies inflammatoires, la dépression
15 et les troubles bipolaires.

Selon un troisième aspect, l'invention vise les dérivés de formule (I) ci-dessus correspondant à des produits nouveaux. Il s'agit de dérivés dans lesquels R_1 à R_9 sont tels que définis ci-dessus à l'exception de la 5-hydroxy-1-
20 triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one, la 5-hydroxy-1-butanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one et la 5-céto-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one.

25 Des dérivés préférés comprennent :

- la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- la 5-hydroxy-8,9-diméthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- 30 - la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

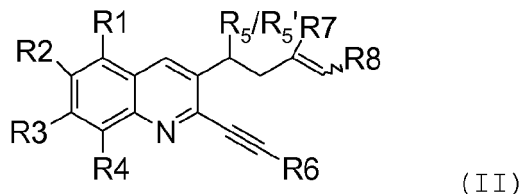
- la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 5 - la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-chloro-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one.

Les dérivés de l'invention sont avantageusement obtenus selon la méthodologie décrite par Patin et Belmont (1) et illustrée par le schéma donné sur la figure 2.

15 Ce procédé est également appliqué dans son principe pour l'obtention des nouveaux dérivés de l'invention.

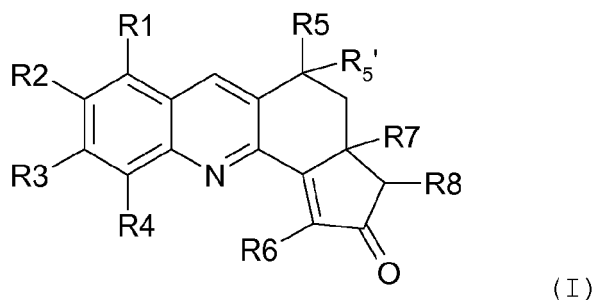
Selon un quatrième aspect, l'invention vise ainsi un procédé de synthèse comprenant :

- la réaction d'un dérivé de formule (II)



dans laquelle

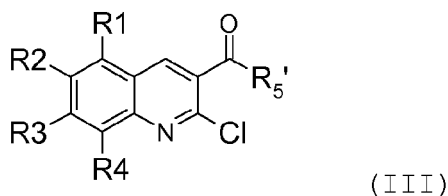
- R1 à R7 sont tels que définis ci-dessus, et R8, défini comme ci-dessus, peut être dérivatisé par réaction de métathèse croisée à partir de l'allyle ou R8 représente H,
- 25 en présence d'un catalyseur tel que $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, (ou un complexe de rhodium ou de molybdène), selon la réaction de Pauson-Khand (1) (PKR en abrégé), dans des conditions permettant de conduire à un dérivé de formule (I)



Les dérivés dans lesquels R5 représente un groupe OM peuvent être soumis à une étape d'oxydation pour obtenir un dérivé de formule (I) dans lequel R5/R5' représentent une fonction cétone.

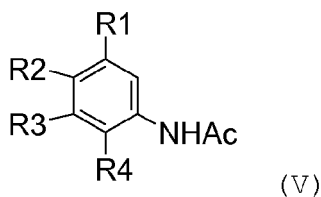
Les dérivés dans lesquels l'un des substituants R1 à R5, représente un dérivé de N₃ de type 1,2,3-triazole sont avantageusement obtenus par réactions 1,3-dipolaires de type « click chemistry » (3).

Le composé de formule (II) est avantageusement obtenu par réaction de Sonogashira ou de Negishi, à partir d'un dérivé de 2-chloro-3-quinoléine carboxaldéhyde (R₅' représente H ou un radical alkyle C1-C12 comme défini ci-dessus) de formule (III)



avec un alcyne de formule (IV) R₆-C≡CH, suivie d'une réaction de Grignard avec addition de bromure d'allylmagnésium ou d'un autre réactif de Grignard substitué sur la fonction allyle (R8).

Le dérivé (III) est lui-même préférentiellement obtenu à partir d'un dérivé de formule (V)



où Ac = CH₃CO-, en opérant dans un solvant organique tel que le DMF en présence de POCl₃ dans les conditions décrites par Meth-Cohn et al (2).

Les dérivés de quinoléine-carbaldéhyde intermédiaires de
5 synthèse de formule (II) sont des produits nouveaux et sont donc à ce titre également visés par l'invention.

Des dérivés intermédiaires comprennent le
2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-carbaldéhyde, le
6-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-carbaldéhyde,
10 le 6,7-diméthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-
carbaldéhyde, le 7-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-
quinoléin-3-carbaldéhyde. De préférence, il s'agit du 1-(2-
triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol, 1-(6-
méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-
15 ol, 1-(6,7-diméthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-
but-3-èn-1-ol, et 1-(7-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-
quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples qui suivent.

20 Les figures 1 et 2 représentent, respectivement, la structure du co-cristal de la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-
3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one avec le site ATP de la CDK2 - cycline A, et un schéma de synthèse de dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines.

25

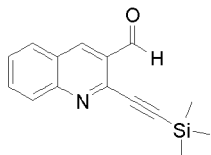
Exemple 1 : Synthèse de dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines selon l'invention.

Réaction de Sonogashira :

30 Le dérivé de type quinoléine halogénée de formule (III) (1.00 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol) et CuI (9 mg, 0.05 mmol) sont mélangés sous une atmosphère d'argon. Une fois le système dégazé, le DMF (1 mL) et la TEA (0.6 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Puis l'alcyne (1.10 mmol) est

additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Puis le milieu réactionnel est filtré sur silice puis évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash.

5



2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-carbaldéhyde

P.F. 125°C

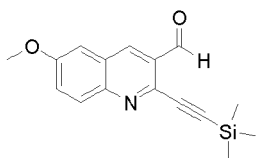
IR: 2954, 2850, 2359, 2338, 1694, 1579, 1369, 1149, 1096 cm⁻¹.

10 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 10.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.4 Hz), 7.85 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz), 7.63 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz), 0.34 (s, 9H);

15 ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 191.0 (CH), 150.0 (C), 143.6 (C), 136.8 (CH), 133.0 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (C), 128.4 (CH), 126.5 (C), 102.5 (C), 100.1 (C), -0.3 (CH₃);

SM: *m/z* (%) = 286 (81) [MNa⁺], 254 (100) [MH⁺], 180 (17) [MH⁺-TMS].

20 SM-HR: *m/z* [MH⁺] calcd for C₁₅H₁₅NOSi: 254.1001; found: 254.0997.



6-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-carbaldéhyde

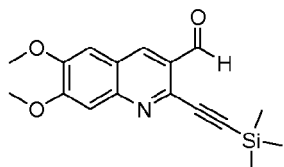
P.F. 155-156°C

25 IR: 3051, 3001, 2964, 2840, 2158, 1694, 1243, 1226, 837 cm⁻¹.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 10.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.8 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 3.96 (s, 3H), 0.33 (s, 9H);

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 191.3 (CH), 159.1 (C), 146.4 (C), 141.2 (C), 135.0 (CH), 130.8 (CH), 129.1 (C), 127.9 (C), 126.3 (CH), 106.2 (CH), 101.4 (C), 100.2 (C), 55.8 (CH_3), -0.2 (CH_3);
SM: m/z (%) = 284 (28) [MH^+], 316 (100) [$\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}^+$].

5 MSHR: m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Si}$: 284.1107; trouvé : 284.1112



6,7-diméthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-carbaldéhyde

10

P.F. 188°C

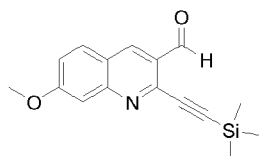
IR: 3015, 2957, 2931, 2860, 2830, 2163, 1688, 1257, 1215, 1113, 1008, 841 cm^{-1} .

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 10.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 0.33 (s, 9H);

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 191.2 (CH), 155.6 (C), 151.3 (C), 148.0 (C), 142.1 (C), 134.1 (CH), 127.9 (C), 122.8 (C), 107.9 (CH), 106.2 (CH), 101.4 (C), 100.4 (C), 56.6 (CH_3), 56.4 (CH_3), 0.2 (CH_3);

SM: m/z (%) = 314 (100) [MH^+], 346 (85) [$\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}^+$].

MSHR: m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$: 314.1212; trouvé: 314.1207.



25

7-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-carbaldéhyde

P.F. 142°C

IR: 3008, 2959, 2896, 2856, 2830, 1687, 1495, 1210, 1131, 1016, 841 cm^{-1} .

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 10.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 9. , 2.3 Hz), 3.92 (s, 3H), 0.31 (s, 9H);

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 190.8 (CH), 163.7 (C), 152.2 (C),
5 144.3 (C), 136.0 (CH), 130.8 (CH), 127.4 (C), 122.1 (C), 122.0 (CH), 107.2 (CH), 102.1 (C), 100.2 (C), 55.9 (CH_3), 0.2 (CH_3);

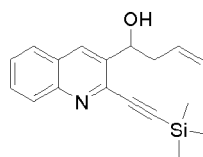
SM: m/z (%) = 284 (58) [MH^+], 316 (100) [$\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}^+$].

MSHR: m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Si}$: 284.1107; trouvé: 284.1111.

10

Réaction de Grignard :

Le dérivé de type 2-éthynylquinoléine-3-carbaldéhyde (1.00 mmol) est dissout dans 10 mL de THF fraîchement distillé sous une atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est refroidi
15 jusqu'à -78°C . Puis la solution commerciale de bromure d'allyl magnésium 1M dans Et_2O (1.50 mL, 1.50 mmol) est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à -78°C . Puis le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl , la phase aqueuse est extraite avec de
20 l'acétate d'éthyle et la phase organique ainsi obtenue est rincée avec une solution aqueuse saturée en NaCl , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash.



25

1-(2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol

P.F. 111°C

IR: 3232, 3074, 2958, 2899, 2161, 1247, 1060 cm^{-1} .

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 8.29 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H, J =
30 8.4, 1.1 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.69 (ddd, 1H, J = 8.5, 7.0, 1.4 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz), 5.97-5.83 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.24 (dd, 1H, J = 7.0,

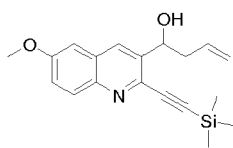
1.1 Hz), 5.20 (s, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 0.31 (s, 9H);

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 147.3 (C), 141.2 (C), 138.8 (C), 134.4 (CH), 132.7 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (C), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 119.1 (CH_2), 102.1 (C), 77.5 (C), 70.2 (CH), 42.9 (CH_2), 0.1 (CH_3);

SM: m/z (%) = 296 (100) [MH^+].

MSHR: m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSi}$: 296.1474; trouvé: 296.1474.

10



1-(6-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol

P.F. 149°C

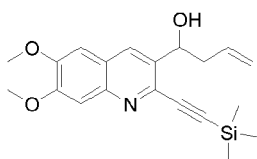
15 IR: 3252, 3075, 3012, 2961, 2937, 2901, 2830, 2161, 1621, 1492, 1239, 1027, 827 cm^{-1} .

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 5.97-5.83 (m, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 5.24 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.20 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 0.31 (s, 9H);

20 ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 147.3 (C), 141.2 (C), 138.8 (C), 134.5 (CH), 132.7 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (C), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 119.2 (CH_2), 105.2 (CH), 102.1 (C), 77.5 (C), 70.3 (CH), 55.8 (CH_3), 43.0 (CH_2), 0.1 (CH_3);

SM: m/z (%) = 326 (100) [MH^+].

MSHR m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$: 326.1576; trouvé : 326.1571.



30

**1-(6,7-diméthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-
but-3-èn-1-ol**

P.F. 65-67°C

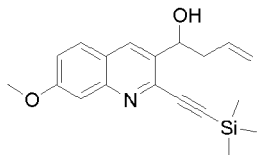
IR: 3367, 3077, 3003, 2959, 2929, 2851, 2159, 1621, 1497,
5 1244, 1213, 1008, 840cm⁻¹.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00
(s, 1H), 5.97-5.82 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 5.24 (dd, 1H, *J*
= 6.4, 1.5 Hz), 5.19 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H),
10 2.85-2.79 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 0.30 (s,
9H);

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ = 152.4 (C), 150.2 (C), 143.8 (C),
138.1 (C), 137.6 (C), 134.6 (CH), 130.7 (CH), 123.2 (C), 117.9
(CH₂), 107.1 (CH), 104.6 (CH), 102.1 (C), 99.2 (C), 69.9 (CH),
55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 42.7 (CH₂), -0.3 (CH₃);

15 SM: *m/z* (%) = 356 (100) [MH⁺].

MSHR *m/z* [MH⁺] calculé pour C₂₀H₂₅NO₃Si: 356.1682; trouvé:
356.1677.



**20 1-(7-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-
èn-1-ol**

P.F. 176-177°C

IR: 3196, 3078, 3013, 2958, 2901, 2840, 2160, 1622, 1497,
1234, 1215, 1026, 839, 816cm⁻¹.

25 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, *J* = 9.0
Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.19 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz),
5.97-5.83 (m, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 5.24 (d, 1H, *J* = 6.0
Hz), 5.19 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.50-2.39
(m, 1H), 2.35 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 0.31 (s, 9H);

30 ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ = 161.0 (C), 149.0 (C), 141.1 (C),
136.7 (C), 134.4 (CH), 132.4 (CH), 128.7 (CH), 122.9 (C),

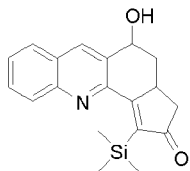
121.0 (CH), 119.0 (CH₂), 106.9 (CH), 102.2 (C), 100.3 (C), 70.2 (CH), 55.6 (CH₃), 43.0 (CH₂), -0.1 (CH₃);

SM: m/z (%) = 326 (100) [MH⁺].

MSHR m/z [MH⁺] calculé pour C₁₉H₂₃NO₂Si: 326.1576; trouvé:
5 326.1582.

Réaction de Pauson-Khand :

Le dérivé quinoléine ènyne de formule (II) (1.00 mmol) est dissout dans 10 mL de DCM fraîchement distillé sous une
10 atmosphère d'argon. Puis le Co₂(CO)₈ (420 mg, 1.20 mmol) est additionné. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante et la complexation du métal sur l'alcyne est suivi par CCM. Puis la NMO (1171 mg, 10.00 mmol) est additionnée par portions et le milieu réactionnel est agité
15 pendant 12 heures à température ambiante. Ensuite, le milieu réactionnel est filtré sur silice puis évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash.



20 5-hydroxy-1-triméthylsilyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

P.F. 167-168°C

IR: 2968, 2950, 2894, 1686, 1273, 1157, 856cm⁻¹.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H, J =
25 8.4, 0.9 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.70 (ddd, 1H, J = 8.4, 6.9, 0.9 Hz), 7.59 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.9, 0.9 Hz), 5.21-5.18 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H, J = 11.4, 6.6 Hz), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H, J = 18.0, 3.9 Hz), 1.95 (ddd, 1H, J = 13.5, 13.5, 3.3 Hz), 1.68 (m, 1H), 0.35 (s,
30 9H);

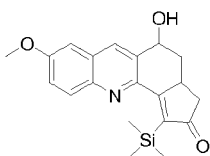
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ = 212.1 (C), 179.3 (C), 149.9 (C), 147.6 (C), 142.7 (C), 137.4 (CH), 132.7 (C), 130.6 (CH), 129.5

(CH), 128.4 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 67.7 (CH), 43.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 35.4 (CH), 0.9 (CH₃);

SM: m/z (%) = 324 (68) [MH⁺], 306 (100) [MH⁺-H₂O].

MSHR m/z [MH⁺] calculé pour C₁₉H₂₁NO₂Si: 324.1420; trouvé :
5 324.1422.

Analyse élémentaire : trouvé (calculé) C: 70.02 (70.55);
H: 6.42 (6.54); N: 4.12(4.33);



10 **5-hydroxy-8-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one**

P.F. 186°C

IR: 3357, 3001, 2955, 2888, 2825, 1659, 1490, 1216, 851; 840, 827cm⁻¹.

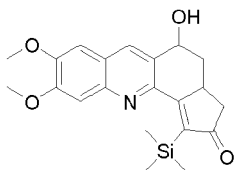
15 RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 5.10-5.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H, J = 17.8, 6.8 Hz), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.17 (dd, 1H, J = 17.9, 4.1 Hz), 1.85 (ddd, 1H, J = 13.5, 13.5, 3.2 Hz), 1.25
20 (m, 1H), 0.35 (s, 9H);

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ = 212.5 (C), 180.5 (C), 159.0 (C), 147.3 (C), 143.8 (C), 141.0 (C), 136.0 (CH), 133.3 (C), 130.8 (CH), 129.7 (C), 123.7 (CH), 104.9 (CH₃), 67.4 (CH), 55.7 (CH), 43.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 35.4 (CH), 0.9 (CH₃);

25 SM: m/z (%) = 338 (84) [MH-CH₄⁺], 354 (100) [MH⁺], 729 (33) [2MNa⁺].

MSHR m/z [MH⁺] calculé pour C₂₀H₂₃NO₃Si: 354.1525; trouvé :
354.1519.

Analyse élémentaire : trouvé (calculé) C: 68.16 (67.96); H:
30 6.58 (6.56); N: 3.92 (3.96);



5-hydroxy-8,9-diméthoxy-1-triméthylsilyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

P.F. 221-222°C

5 IR: 3388, 2962, 2936, 2891, 2825, 1691, 1497, 1240, 846, 830cm⁻¹.

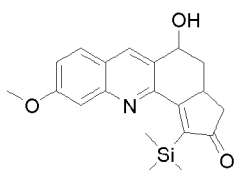
¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, J = 17.9, 6.8 Hz), 2.58-2.44 (m, 10 1H), 2.21 (dd, 1H, J = 17.9, 4.1 Hz), 1.88 (ddd, 1H, J = 13.5, 13.5, 3.2 Hz), 1.24 (m, 1H), 0.35 (s, 9H);

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ = 212.2 (C), 180.4 (C), 153.5 (C), 151.2 (C), 147.5 (C), 144.8 (C), 140.8 (C), 135.3 (CH), 131.3 (C), 124.6 (C), 107.2 (CH₃), 104.9 (CH₃), 67.7 (CH), 56.3 (CH), 15 56.2 (CH), 43.7 (CH₂), 38.1 (CH₂), 35.4 (CH), 1.0 (CH₃);

SM: m/z (%) = 368 (79) [MH-CH₄⁺], 384 (100) [MH⁺], 789 (29) [2MNa⁺].

MSHR m/z [MH⁺] calculé pour C₂₁H₂₅NO₃Si: 384.1631; trouvé: 384.1636.

20 Analyse élémentaire : trouvé (calculé +0.5 H₂O) C: 63.82 (64.26); H: 6.36 (6.68); N: 3.57 (3.57);



5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

P. F. 187°C

IR: 3440, 2962, 2947, 2903, 2851, 1693, 1621, 1228, 1140, 1019, 848, 835, 819cm⁻¹.

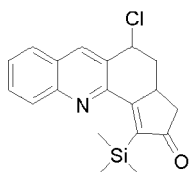
^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 5.10-5.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H, J = 18.0, 6.7 Hz), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.17 (dd, 1H, J = 18.0, 4.0 Hz), 1.85 (ddd, 1H, J = 13.5, 13.5, 3.3 Hz), 0.35 (s, 9H);

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 212.3 (C), 180.3 (C), 161.4 (C), 149.9 (C), 149.3 (C), 142.0 (C), 137.1 (CH), 130.8 (C), 128.8 (CH), 123.8 (C), 121.3 (CH), 106.8 (CH_3), 67.5 (CH), 55.6 (CH), 43.7 (CH_2), 38.1 (CH_2), 35.4 (CH), 0.9 (CH_3);

SM: m/z (%) = 338 (66) [$\text{MH}-\text{CH}_4^+$], 354 (100) [MH^+], 729 (17) [2MNa^+].

MSHR m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$: 354.1525; trouvé : 354.1531.

15



5-chloro-1-triméthylsilyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

La 5-hydroxy-1-triméthylsilyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one (323 mg, 1.00 mmol) est dissoute dans 10 mL de DCM fraîchement distillé sous une atmosphère d'argon à 0°C. Puis le SOCl_2 (182 μL , 2.5 mmol) est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel qui est agité à 0°C pendant 15 min. Puis le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , la phase aqueuse est extraite avec du DCM et la phase organique ainsi obtenue est rincée avec une solution aqueuse saturée en NaCl , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash.

30 P. F. 169-170°C

IR: 3038, 2952, 2897, 1687, 1491, 1219, 1195, 1157, 841, 770 cm^{-1} .

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H, J = 8.4, 1.1 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.78 (ddd, 1H, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz), 7.61 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.0, 1.1 Hz), 5.64 (dd, 1H, J = 3.5, 2.2 Hz), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, J = 17.9, 6.9 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J = 14.2, 3.9, 2.2 Hz), 2.34-2.24 (m, 2H), 0.37 (s, 9H);

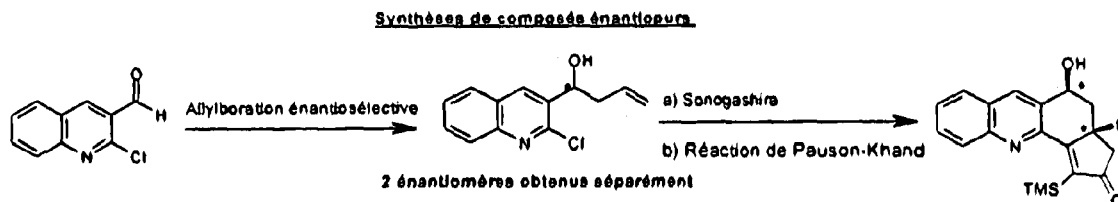
^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ = 211.2 (C), 178.1 (C), 148.9 (C), 147.7 (C), 143.4 (C), 138.0 (CH), 131.3 (C), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (C), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 57.1 (CH), 43.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 35.8 (CH), 0.9 (CH_3);

SM: m/z (%) = 326 (92) [$\text{MH}-\text{CH}_4^+$], 342 (100) [MH^+].

MSHR m/z [MH^+] calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNOSi}$: 342.1081; trouvé: 342.1079.

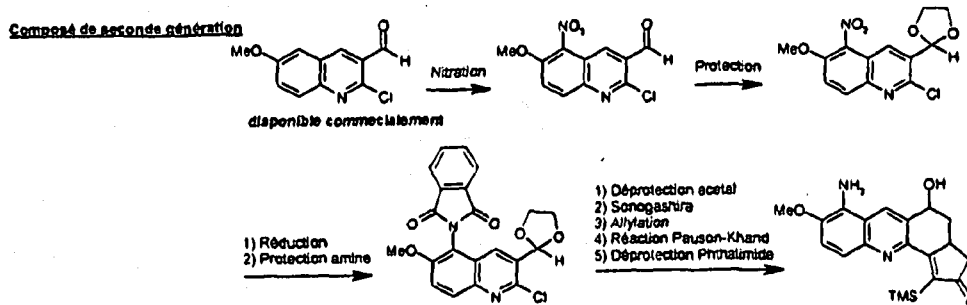
15 **Obtention des énantiomères de la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one**

Les formes énantiomères sont obtenues selon le schéma 1 suivant :



20 **Variante de synthèse de dérivés selon l'invention**

Cette variante est illustrée par le schéma 2 suivant portant sur la synthèse de la 5-hydroxy-7-amino-8-méthoxy-1-triméthylsilyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one :



Exemple 2 : Tests d'inhibition enzymatique

Les tests sont réalisés comme suit : L'enzyme à doser a été purifiée, par exemple par chromatographie d'affinité sur billes d'agarose. L'activité catalytique a été mesurée à l'aide d'ATP radiomarqué, à une concentration finale standard. Les composés à tester ont été ajoutés à différentes concentrations permettant d'établir des courbes dose-réponse (activité de l'enzyme en fonction de la concentration. Les valeurs de IC_{50} ont été calculées à partir de ces courbes et sont données en μM . Elles représentent la valeur à laquelle on observe une inhibition de 50% de l'enzyme.

Le mode opératoire des tests, attestant de la sélectivité des composés de type (I) pour les kinases cibles (versus 70 autres kinases), a été récemment rapporté (4).

Les valeurs des IC_{50} mesurés avec des composés de l'invention vis-à-vis de CDK1 et CDK5 sont rapportées dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1

Composé	CDK1	CDK5
5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one (racémique)	0,56 à 0,74	1,6 à 2,3
5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one (énantiomère +)	0,62	3
5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one (énantiomère -)	7,8	26
5-chloro-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one	3,6	63
5-hydroxy-8-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one	1,7	4

5-hydroxy- 8,9 -méthoxy-1-triméthylsilanyl- 3,3a,4,5-tétrahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[c]acridin-2-one	1,7	3,3
5-hydroxy- 9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5- tétrahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[c]acridin-2-one	1,6	4,8

La 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one, présente une IC₅₀ avec des valeurs de IC₅₀ de 0,54 µM vis-à-vis de CDK1 et de 1,6 µM vis-à-vis de CDK5.

Exemple 3 : Tests d'activité cytotoxique

Les tests sont réalisés sur des cellules HT29 (adénocarcinome de colon humain, dépôt ATCC HTB 38) en opérant comme suit :

- 10 Les cellules HT29 sont cultivées dans un milieu MEM de Dulbecco supplémenté avec 10% de SVF. Les cellules provenant d'une culture de phase log sontensemencées dans des plaques de 24 micro-puits (1mL-5x10⁴ cellules/puits) et incubées 2 jours. Les composés testés, en solution dans DMSO
- 15 (diméthylsulfoxyde), sont ajoutés, dans un volume minimum (5µL) en concentration croissante. Les cellules témoins reçoivent seulement 5µL de DMSO seul. Les plaques sont incubées 24h, puis le milieu est éliminé et les cellules lavées 2 fois avec du PBS (solution saline tamponnée avec du
- 20 phosphate) avant d'ajouter du milieu frais sans médicament. Les plaques sont remises à incuber pendant 3 jours avant évaluation de la survie cellulaire en utilisant le test MTT (5) qui comporte une incubation de 30 min dans des puits, à raison de 100µg/puit, de bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-
- 25 yl]-2,5-diphényl tetrazolium (MTT, Sigma). Après élimination du milieu, les cristaux de formazan sont récupérés avec 100 µL de DMSO et l'absorbance est mesurée à 540 nm avec un lecteur de microplaques (Modèle 450 Bio-Rad). La survie des cellules est exprimée en % des témoins traités par le DMSO.
- 30 Les résultats sont donnés dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2

Composé testé	IC ₅₀ (HT 29- 24h)
5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one	26
5-hydroxy- 8 -méthoxy-1-triméthylsilanyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one	21
5-hydroxy-8, 9-diméthoxy-1-triméthylsilanyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one	41
5-hydroxy- 9 -méthoxy-1-triméthylsilanyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one	6, 5

Exemple 4 : Tests MTS

- 5 La viabilité de cellules SHSY est déterminée en mesurant la réduction de MTS comme décrit dans (6).

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 3 suivant :

10

Tableau 3

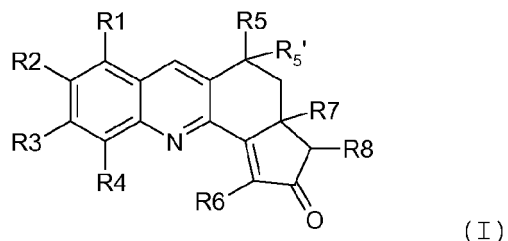
composé	% de survie de cellules SHSY à 10 µM	IC ₅₀ à 48h
1-(2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-propan-2-èn-1-ol	0,4	6,1
1-(2-(3-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl)-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol	2	5,1
1-(2-diéthoxyéthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol	2	5,2
1-(2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)propan-3-nitro-1-one	47	15
5-céto-1-butyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one	38	13
1-(2-Pyridin-2-yléthynyl-quinoléin-3-yl)-éthanone	4	10
5-hydroxy- 9 -méthoxy-1-triméthylsilanyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one	44	13
5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3, 3a, 4, 5-tétrahydro-2H-cyclopenta(c)acridin-2-one (racémique)	85	>10

RÉFÉRENCES

1. Patin A. et Belmont P., *Synthesis*, 2005, 2400-2406
- 5 2. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1520 et 1531.
3. Kolb H. C., Finn M. G. et Sharpless K. B., 2001, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2004-2021.
4. Bain J., Plater L., Elliott M., Shpiro N., Hastie C. J.,
10 Mclauchlan H., Klevernic I., Arthur J. S. C., Alessi D.
R. et Cohen P., *Biochem. J.*, 2007, 408, 297-315.
5. Mossmann T., *J. Immunol. Meth.*, 1983, 65, 55-63.
6. Ribas J. et Boix J., 2004, *Exp. Cell Res.*, 295, 9-24.

REVENDICATIONS

1- Inhibiteurs de kinases, caractérisés en ce qu'il s'agit
de dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridines répondant à la
5 formule (I)



dans laquelle

- R₁ à R₄, identiques ou différents, représentent H ; un
10 radical éther ou polyéther -(OR')_n-OR, R et R',
identiques ou différents, représentant un radical
alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou branché, éventuellement
substitué ; un groupe amino NH₂ ou N(R₉, R₁₀) ; NO₂ ; NH-
carbamate de type -NH-CO-OM, avec M représentant R (ou
15 R'), comme défini ci-dessus ou un sel ; NH-CO-R, avec R
tel que défini ci-dessus ; N₃ et ses dérivés de type
1,2,3-triazole ;
- R₅ représente un groupe -OH ; halogène ; -OR avec R tel
que défini ci-dessus ; OH-carbamate de type -O-CO-NHM,
20 avec M représentant R (ou R'), comme défini ci-dessus ;
OH-carbonate de type -O-CO-OM, avec M représentant R
(ou R'), comme défini ci-dessus ; NH₂, NH-carbamate de
type -NH-CO-OM, avec M représentant R (ou R'), comme
défini ci-dessus ou un sel ; NH-CO-R, avec R tel que
25 défini ci-dessus ; N₃ et ses dérivés de type 1,2,3-
triazole ; N(R₉, R₁₀), M et R étant tels que définis ci-
dessus ;
- R_{5'} représente H ou un radical alkyle C₁-C₁₂ comme
défini ci-dessus,
30 ou l'ensemble R₅/R_{5'} représente un groupe =O

- 5
- R_6 représente H ; le radical R ; un groupe (R ou R')₃-Si, R étant tel que défini ci-dessus ; un radical aryle le cas échéant substitué, un radical hétéroaryle ; un halogène (iode) ; ou un radical alcynyle $-C\equiv C-R$, avec R tel que défini ci-dessus ;
 - R_7 et R_8 , identiques ou différents représentant un H ou un radical alkyle C₁-C₁₂ comme défini ci-dessus ;
 - R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentant H ou le radical R (ou R') tel que défini ci-dessus, à l'exception des composés dans lesquels R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$; R_5 et R_5' forment un groupe $-C=O$, ou $R_5 = OH$ et $R_5' = H$ (ou l'inverse) ; $R_6 = -(CH_3)_3-Si, -C_6H_5$, alkyle en C₁ ou C₄ ; et du composé dans lequel R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$, $R_5 = -OCH_3$ et $R_5' = H$ (ou l'inverse), $R_6 =$ alkyle en C₄.
- 10
- 15

2 - Les formes racémiques ainsi que les formes énantiomères prises individuellement des inhibiteurs selon la revendication 1.

20

3 - Inhibiteurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit d'inhibiteurs sélectifs de CDKs.

25 4- Inhibiteurs selon la revendication 3, caractérisés par le fait qu'ils présentent, vis-à-vis de CDK1 et de CDK5, des IC₅₀ inférieures à 20 µM, notamment inférieures à 10 µM, des dérivés particulièrement avantageux ayant des IC₅₀ inférieures à 2 µM.

30

5 - Inhibiteurs selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe comprenant :

- la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,

- la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- la 5-hydroxy-8,9-diméthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- 5 - la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 10 - la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 15 - la 5-chloro-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-céto-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-butanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 20 - la 5-céto-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 25
- 6 - Les inhibiteurs de kinase selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour une utilisation comme médicaments, y compris ceux dans lesquels R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$; R_5 et R_5' forment un groupe $-C=O$, ou $R_5 = OH$ et $R_5' = H$ (ou l'inverse) ; $R_6 = -(CH_3)_3-Si$, $-C_6H_5$, alkyle en C_1 ou C_4 ; et le composé dans lequel R_1-R_4, R_7 et
- 30

$R_8=H$, $R_5 = -OCH_3$ et $R_5' =H$ (ou l'inverse), $R_6=$ alkyle en C4.

5 - 7 - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un dérivé de tétrahydrocyclopenta[c]acridine tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, ainsi que les composés dans lesquels R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$; R_5 et R_5' forment un groupe $-C=O$, ou $R_5 = OH$ avec et $R_5 R_5' = H$ (ou l'inverse); $R_6 = -(CH_3)_3-Si$, $-C_6H_5$, alkyle en C₁ ou C₄; et du composé dans lequel R_1-R_4, R_7 et $R_8=H$, $R_5 = -OCH_3$ et $R_5' =H$ (ou l'inverse), $R_6=$ alkyle en C4, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10

15

8 - Compositions selon la revendication 7, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme pour une administration par voie orale, parentérale, ou injectable.

20

9 - Compositions selon la revendication 8, caractérisées en ce que pour une administration par voie orale, les compositions pharmaceutiques se présentent sous forme de comprimés, gélules, capsules, pilules, dragées, gouttes et analogues.

25

10 - Compositions selon la revendication 8, caractérisées en ce que pour l'administration par voie injectable, intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, les compositions pharmaceutiques sont avantageusement sous forme de solutions stériles ou stérilisables.

30

11 - Compositions selon l'une quelconque des revendications 7 à 10 pour le traitement de cancers, les

maladies neurodégénératives, les diabètes, notamment le diabète de type II, les maladies inflammatoires, la dépression et les troubles bipolaires.

5 12 - Dérivés de tétrahydrocyclopenta[c]acridine de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle

- R₁ à R₉, sont tels que définis dans la revendication 1, à l'exception de la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one, la
10 5-hydroxy-1-butanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one et la 5-céto-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one.

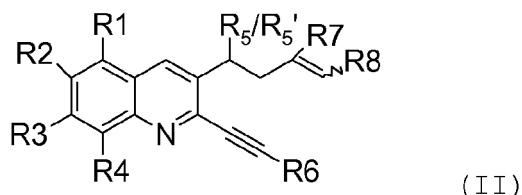
15 13 - Dérivés selon la revendication 12, choisis dans le groupe comprenant :

- la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one,
- la 5-hydroxy-8,9-diméthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one,
20
- la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one
- 25 - la 5-hydroxy-8-méthoxy-1-tertiobutyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one
- la 5-hydroxy-9-méthoxy-1-triméthylsilanyl-3-méthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one
30
- la 5-chloro-1-triméthylsilanyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[c]acridin-2-one

- la 5-hydroxy-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one.

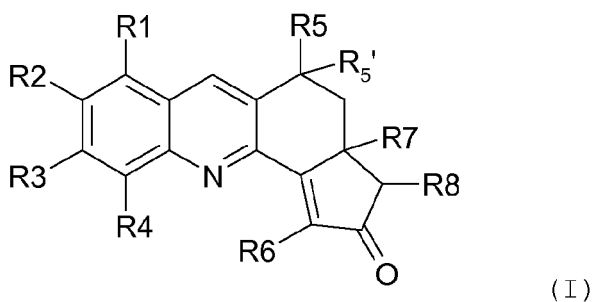
14 - Procédé d'obtention des dérivés selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce qu'il comprend

- la réaction d'un dérivé de formule (II)



dans laquelle

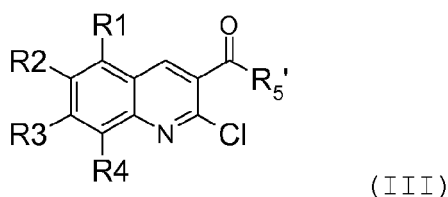
- R1 à R7 sont tels que définis dans la revendication 1, et R8, défini comme dans la revendication 1, peut être dérivatisé par réaction de métathèse croisée à partir de l'allyle ou R8 représente H, en présence d'un catalyseur tel que $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, un complexe de rhodium ou de molybdène, selon la réaction de Pauson-Khand (1) (PKR en abrégé), dans des conditions permettant de conduire à un dérivé de formule (I)



les dérivés dans lesquels R5 représente -OH étant éventuellement soumis à une étape d'oxydation pour obtenir un dérivé de formule (I) dans lequel R5 représente une fonction cétone.

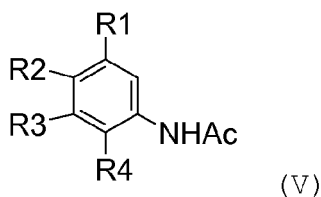
15 - Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par réaction de Sonogashira ou de Negishi, à partir d'un dérivé de 2-chloro-3-

quinoléine carboxaldéhyde (R_5' représente H ou un radical alkyle C1-C12 comme défini ci-dessus) de formule (III)



5 avec un alcyne de formule (IV) $R_6-C\equiv CH$, suivie d'une réaction de Grignard avec addition de bromure d'allylmagnésium ou d'un autre réactif de Grignard substitué sur la fonction allyle (R8).

10 16 - Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le dérivé (III) est lui-même obtenu à partir d'un dérivé de formule (V)



15 où Ac = CH_3CO- , en opérant dans un solvant organique tel que le DMF en présence de $POCl_3$.

17 - En tant que produits nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formule (II).

20 18 - Intermédiaires de synthèse selon la revendication 17, caractérisés en ce qu'il s'agit du 1-(2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol, 1-(6-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol, 1-(6,7-diméthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol, 1-(7-méthoxy-2-triméthylsilanyléthynyl-quinoléin-3-yl)-but-3-èn-1-ol.

25

FIGURE 1

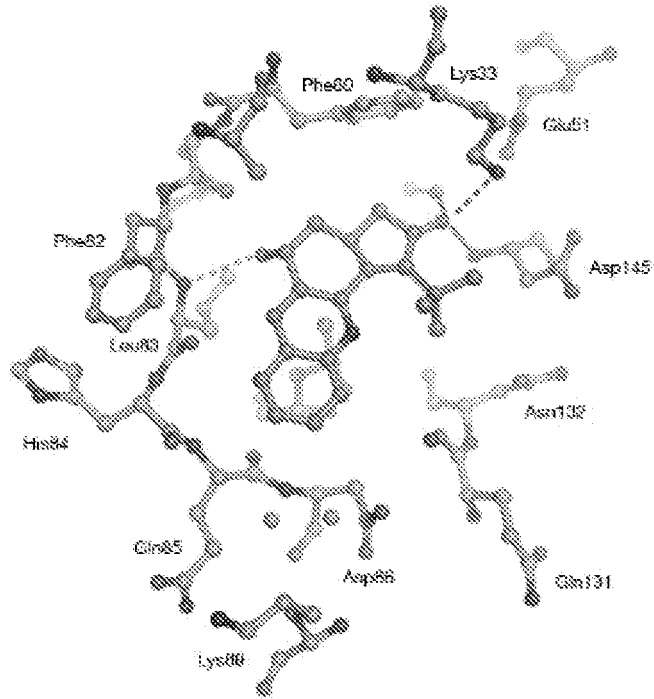
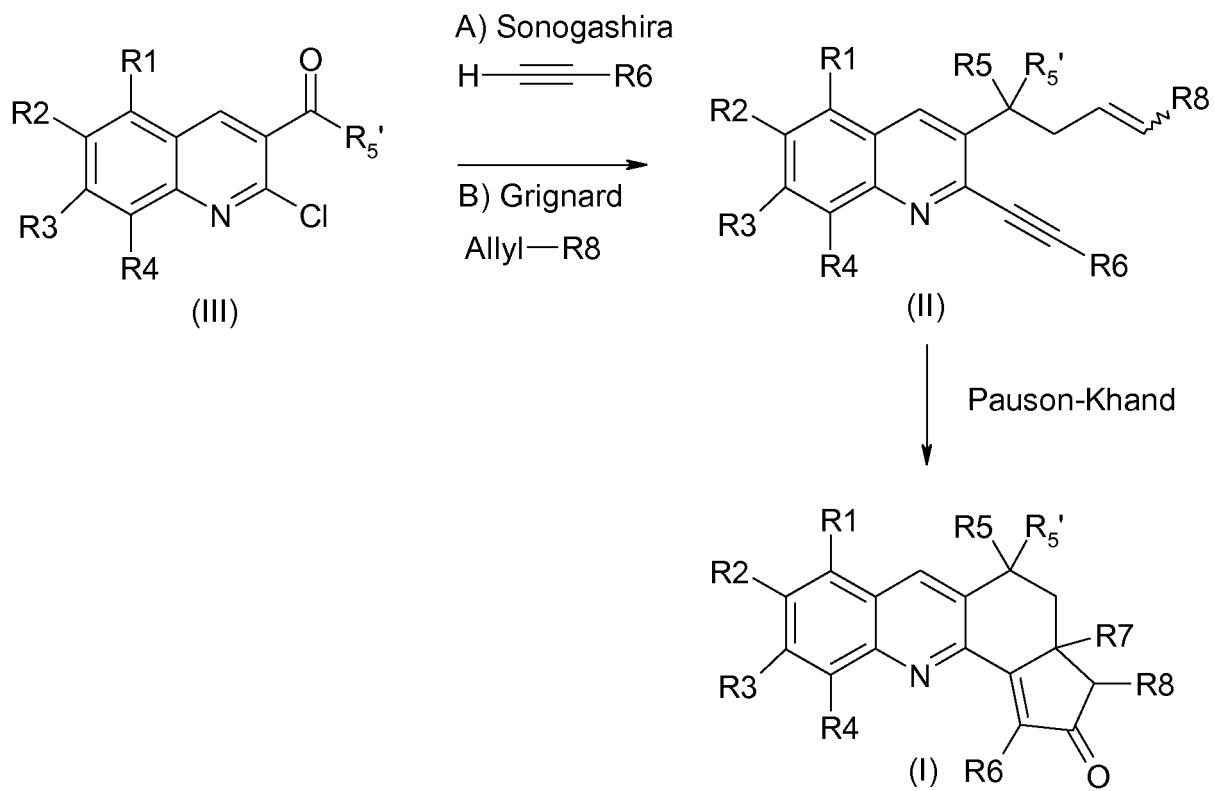


FIGURE 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/050179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/473 A61P29/00	A61P35/00	A61P25/28 A61P25/24 A61P3/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATIN, AMAURY ET AL: "A new route to acridines: Pauson-Khand reaction on quinoline-bearing 1-en-7-yne leading to novel tetrahydrocyclopenta[c]acridine-2,5-diones" SYNTHESIS, (14), 2400-2406 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 2005, XP002492121 cited in the application pages 2400-01; figure 1; compounds 2A-D, 4A-E	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 27 mai 2009		Date of mailing of the international search report 05/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2009/050179

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. A61K31/473 A61P35/00 A61P25/28 A61P25/24 A61P3/10
 A61P29/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 C07D C07F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATIN, AMAURY ET AL: "A new route to acridines: Pauson-Khand reaction on quinoline-bearing 1-en-7-yne leading to novel tetrahydrocyclopenta[c]acridine-2,5-diones" SYNTHESIS, (14), 2400-2406 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 2005, XP002492121 cité dans la demande pages 2400-01; figure 1; composés 2A-D, 4A-E	1-18

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 mai 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/06/2009

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

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

Fonctionnaire autorisé

Bourghida, E