



BREVET D'INVENTION

N° 899.380

Classif. Internat.:

C07D/A67K

Mis en lecture le:

10 -10- 1984

MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle**Vu le procès-verbal dressé le 10 avril 19 84 à 15 h 05*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : BRISTOL-MYERS COMPANY
345 Park Avenue, New York, New York 10154
(Etats-Unis d'Amérique)

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles

un brevet d'invention pour Aminodisulfures

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 11 avril 1983, n° 484.016 et le 24 février 1984, n° 581.291 au nom de D.M. Vyas, T.W. Doyle et Y. Chiang dont elle est l'ayant cause

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

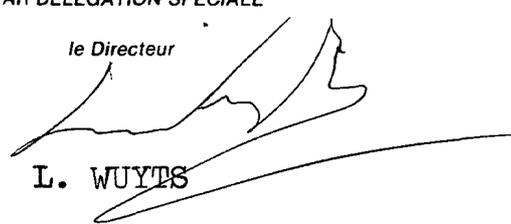
Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 10 octobre

19 84

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur


L. WUYTS



MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BRISTOL-MYERS COMPANY

p o u r

Aminodisulfures

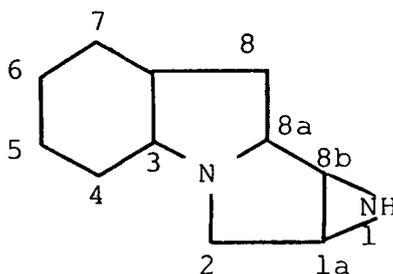
Demandes de brevets aux Etats-Unis d'Amérique n°484.016
du 11 avril 1983 et n° 581.291 du 24 février 1984 en
faveur de D.M. VYAS, T.W. DOYLE et Y. CHIANG.

La présente invention concerne des analogues de la mitomycine contenant un radical disulfure (classe 260, sous-classe 326.24). Ces composés sont des dérivés de la mitomycine C dont le radical 7-amino porte un substituant organique comprenant un radical disulfure. Ces composés sont des inhibiteurs de tumeurs expérimentales chez les animaux.

En conformité avec Chemical Abstracts, la mi-

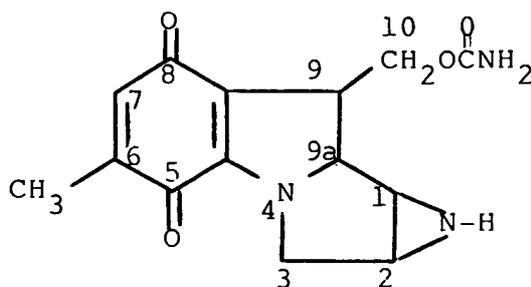
tomycine C est appelée en nomenclature systématique:
 [1a_R-(1a_α,8^β,8a_α,8b_α)]-6-amino-8-(((aminocarbonyl)-
 oxy)méthyl]-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8a-méthoxy-5-
 méthyl-arizino[2',3',3,4]pyrrolo[1,2-a]-indole-4,7-
 dione

avec la numérotation ci-après pour le système cyclique
 d'azirinopyrroloindole:



(Chemical Abstracts)

Suivant une nomenclature courante dans la
 littérature relative à la mitomycine, le système cycli-
 que ci-dessus portant plusieurs des substituants caracté-
 ristiques des mitomycines est appelé mitosane.



Mitosane

Ce système est utilisé dans le présent mémoire, où N^{1a}
 désigne l'atome d'azote du radical azirino et N⁷ dési-
 gne l'atome d'azote du radical amino du cycle. Lorsque
 les produits de l'invention sont identifiés par le terme
 "mitosane" ou par la formule de structure, il convient
 d'entendre que leur configuration stéréochimique est
 la même que celle de la mitomycine C.



La mitomycine C est un antibiotique produit par fermentation et actuellement commercialisé, aux Etats-Unis d'Amérique avec l'approbation de la Food and Drug Administration, pour le traitement de l'adénocarcinome disséminée de l'estomac ou du pancréas dans des combinaisons éprouvées avec d'autres agents chimiothérapeutiques reconnus, de même que pour le traitement palliatif lorsque d'autres mesures ont échoué (Mutamycin[®] Bristol Laboratories, Syracuse, New York 13201, Physicians' Desk Reference 35e édition, 1981, pages 717 et 718). La mitomycine C et sa production par fermentation font l'objet du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.660.578 du 2 mai 1972 fondé notamment sur une demande de brevet déposée au Japon le 6 avril 1957.

Les structures des mitomycines A, B, C et celle de la porfiromycine ont été publiées par J.S.Webb et al. de la société Lederle Laboratories Division American Cyanamid Company dans J. Amer. Chem. Soc. 84, 3185-3187 (1962). L'une des transformations chimiques intervenant dans cette étude de structure pour établir la relation entre la mitomycine A et la mitomycine C est la conversion de la première ou 7,9 α -diméthoxymitosane, par réaction avec l'ammoniac, en la seconde ou 7-amino-9 α -méthoxymitosane. Le déplacement du radical 7-méthoxy de la mitomycine A s'est révélé être une réaction d'un intérêt considérable pour la préparation de dérivés de la mitomycine C qui manifestent de l'activité contre les tumeurs. Les articles et brevets ci-après concernent chacun la conversion de la mitomycine A en une 7-(amino substitué)mitomycine C manifestant de l'activité contre les tumeurs. L'objet de cette recherche a été la préparation de dérivés plus actifs et en particulier moins toxiques que la mitomycine C:



Matsui et al. "The Journal of Antibiotics", XXI, 189-198 (1968).

Kinoshita et al. J. Med. Chem. 14, 103-109 (1971).

Iyengar et al. J. Med. Chem. 24, 975-981 (1981).

Iyengar, Sami, Remers et Bradner, Abstracts of Papers 183rd Annual Meeting of the American Chemical Society, mars 1982, n° MEDI 72.

Iyengar, et al. J. Med. Chem. 1983, 26, 16-20.

Iyengar, et al. Abstracts of Papers, 185th Annual Meeting of the American Chemical Society, mars 1983, n° MEDI 82.

Les brevets ci-après concernent la préparation de 7-(amino substitué)mitosanes par réaction de la mitomycine A, de la mitomycine B ou d'un dérivé N^{1a}-substitué de celles-ci avec une amine primaire ou secondaire:

Cosulich et al. brevet E.U.A. 3.332.944 (25 juillet 1967).

Matsui et al. brevet E.U.A. 3.420.846 (7 janvier 1969).

Matsui et al. brevet E.U.A. 3.450.705 (17 juin 1969).

Matsui et al. brevet E.U.A. 3.514.452 (26 mai 1970).

Nakano et al. brevet E.U.A. 4.231.936 (4 novembre 1980).

Remers, brevet E.U.A. 4.268.676 (19 mai 1981).

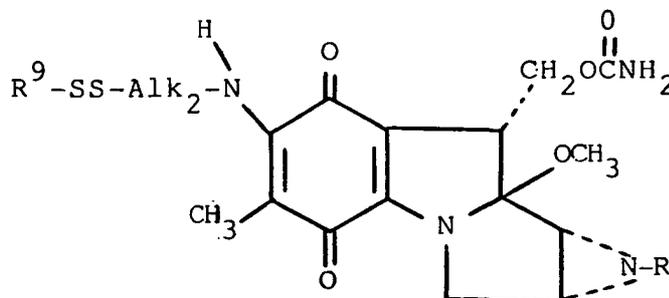
Remers, brevet belge 893.162 (12 mai 1982).

Les dérivés de la mitomycine C portant en position 7 un radical amino substitué ont aussi été préparés par biosynthèse directe, c'est-à-dire par addition de différentes amines primaires à des bouillons de fermentation et par conduite de la fermentation pour la mitomycine de la manière classique (C.A. Claridge et al. Abst. of the Annual Meeting of Amer. Soc. for Microbiology 1982, Abs. 028).

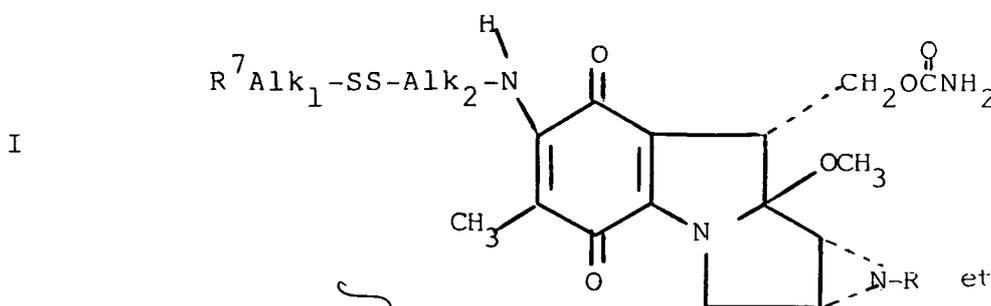
La mitomycine C est la principale mitomycine produite par fermentation et est la forme commercialisée. La technique habituelle pour convertir la mitomycine C en la mitomycine A utilisée dans la production

d'analogues semi synthétiques de la mitomycine C comprenant un radical amino substitué dont il est question dans les publications et brevets ci-dessus consiste à hydrolyser la mitomycine C en le 7-hydroxymitosane correspondant, qui est un composé hautement instable, et à méthyler ensuite celui-ci à l'aide de diazométhane qui est fort dangereux à manipuler. Pour éviter la méthylation par le diazométhane, on a essayé d'utiliser des 7-acyloxymitosanes pour la synthèse des analogues de la mitomycine (Kyowa Hakko Kogyo KK brevet japonais n° J5 6073-085, Farmdoc n° 56227 D/31).

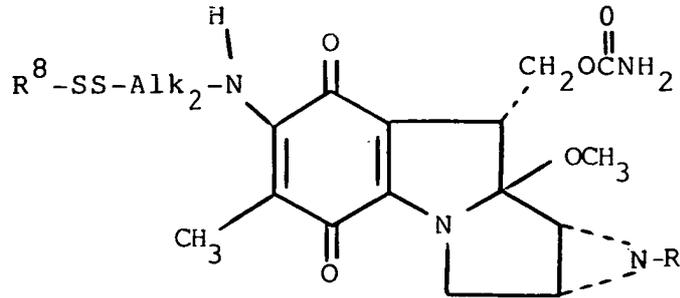
La présente invention concerne un groupe d'analogues de la mitomycine C portant sur l'atome d'azote de la fonction amino en position 7, un radical dithio organique. Ces composés sont représentés par la formule suivante



où R^9 représente un radical organique, à savoir celui apporté par un thiol organique de formule R^9SH , et Alk_2 et R ont les significations indiquées ci-après. Ces composés peuvent en variante être représentés par les formules I et II



II



où Alk_1 représente un radical alcoylène en chaîne droite ou ramifiée comptant 1 à 6 atomes de carbone lorsque R^7 lui est uni par un atome de carbone qu'il comprend et comptant 2 à 6 atomes de carbone lorsque R^7 lui est uni par un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote qu'il comprend et R^7 et $-\text{SS}-$ sont dans ce cas unis à des atomes de carbone différents,

Alk_2 représente un radical alcoylène en chaîne droite ou ramifiée comptant 2 à 6 atomes de carbone portant éventuellement un radical R^7 où les atomes de soufre et d'azote qui lui sont unis et le radical R^7 éventuel qui lui est uni par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote sont unis à des atomes de carbone différents de Alk_2 ,

Alk_1 et Alk_2 peuvent contenir une double liaison,

R représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur, alcanoylo inférieur, benzoylo ou benzoylo substitué dont le substituant est un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino ou nitro,

R^7 représente un radical hydroxyle, halo, amino, alcoylamino ou dialcoylamino comptant 1 à 12 atomes de carbone, alcanoylamino, benzoylamino ou benzoylamino A-substitué, naphtoylamino ou naphtoylamino A-substitué, cycloalcoyle ou cycloalcoyle A-substitué comptant chacun 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcénylo ou cycloalcénylo A-substitué comptant chacun 5 à 8 chaînons de cycle, phénylo ou phénylo A-substitué, naphtylo ou naphtylo A-substitué, un radical hétérocyclique

SECRET

choisi parmi les radicaux hétéroaromatiques et hétéroalicycliques comptant 1 ou 2 cycles, 3 à 8 chaînons de cycle dans chaque cycle et 1 à 4 hétéroatomes choisis entre l'oxygène, l'azote et le soufre, un radical alcoxy ou alkylthio comptant chacun 1 à 6 atomes de carbone, carboxyle, alcoxycarbonyle comptant 1 à 7 atomes de carbone, phénoxycarbonyle ou phénoxycarbonyle A-substitué, phénoxy ou phénoxy A-substitué, naphtoxy ou naphtoxy A-substitué, alcoxycarbonylamino comptant 2 à 6 atomes de carbone, guanidino, uréido ($-\text{NHCONH}_2$), N-alcoyluréylène ($-\text{NHCONHalcoyle}$) comptant 2 à 7 atomes de carbone, N^3 -haloalcoyluréylène comptant 3 à 7 atomes de carbone, N^3 -haloalcoyl- N^3 -nitrosouréylène comptant 3 à 7 atomes de carbone et dialcoylaminocarbonyle comptant 3 à 13 atomes de carbone, où le substituant A est choisi parmi un ou deux radicaux alcoyle inférieur, alcanoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino, hydroxyle et nitro, et

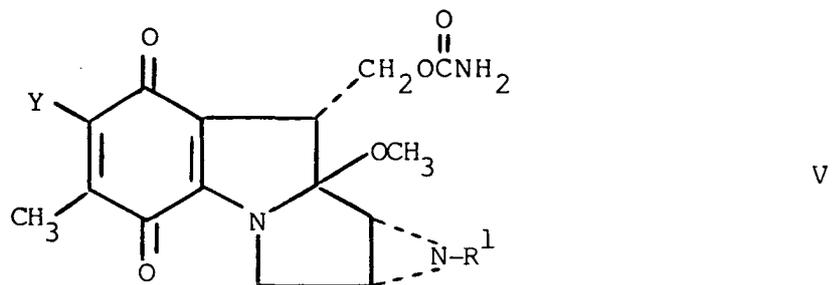
R^8 représente un radical alcoyle comptant 1 à 12 atomes de carbone, alcényle ou alcynyle comptant chacun 3 à 12 atomes de carbone, cycloalcoyle comptant 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcoyle A-substitué comptant 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcényle comptant 5 à 8 chaînons de cycle, phényle, phényle A-substitué, naphtyle, naphtyle A-substitué, un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux hétéroaromatiques et hétéroalicycliques comptant 1 ou 2 cycles, 3 à 8 chaînons de cycle dans chaque cycle et 1 à 4 hétéroatomes choisis entre l'oxygène, l'azote et le soufre, où le substituant A est choisi parmi un ou deux radicaux alcoyle inférieur, alcanoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino, hydroxyle et nitro, et R^8 et l'atome de soufre adjacent constituent ensemble un radical S-cystéinyle, lequel radical S-cystéinyle peut être estérifié, salifié ou uni dans une liaison

peptidique.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs des tumeurs expérimentales chez les animaux. Ils sont préparés par réaction d'un aminodisulfure de formules III ou IV



avec un mitosane de formule V



où Y représente un radical facile à éliminer par réaction avec une amine primaire, pour donner un dérivé de mitomycine C N⁷-substitué. Ces dérivés du mitosane sont notamment la mitomycine A et ses homologues de formule V où Y représente un radical alcoxy inférieur comptant 1 à 6 atomes de carbone. Un autre est le dérivé de formule V où Y représente le radical amidino de formule VI



où R⁵ représente un atome d'hydrogène (qui est préféré) ou radical alcoyle inférieur, phényle, alcoyl(inférieur)-phényle, alcoxy(inférieur)phényle, halophényle, aminophényle ou nitrophényle et

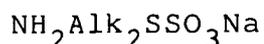
R³ et R⁴ représentent indépendamment un radical alcoyle inférieur ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont unis, un radical pyrrolidine, 2-, ou 3-alcoyl(inférieur)pyrrolidine, pipéridine, 2-, 3-, ou 4-alcoyl(inférieur)pipéridine, 2,6-dialcoyl(inférieur)pipéridine, pipérazine, pipérazine 4-substituée (dont le substituant en position 4 est un radical alcoyle

ou carbalcoxy comptant chacun 1 à 8 atomes de carbone, phényle, méthylphényle, méthoxyphényle, halophényle, nitrophényle ou benzyle), azépine, 2-, 3-, 4-, ou 5-alcoyl(inférieur)azépine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine-1-oxyde ou thiomorpholine-1,1-dioxyde, étant entendu que chacun des radicaux alcoyle inférieur, alcanoyle inférieur et alcoxy inférieur précités compte 1 à 6 atomes de carbone.

Ces derniers composés sont des amidines dérivant de la mitomycine C et font l'objet de la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 385.149 du 4 juin 1982.

La réaction entre le mitosane de formule V et l'aminodisulfure de formule III ou IV est exécutée dans un milieu de réaction organique liquide anhydre à une température d'environ -15 à +50°C. Une température de 0 à 20°C est préférée. Tout milieu de réaction organique liquide anhydre peut être utilisé, à la condition qu'il soit stable dans les conditions de réaction et ne participe pas à la réaction de façon nuisible. L'aminodisulfure de formule III ou IV est pris en quantité de 1 à 4 proportions molaires par proportion molaire du mitosane de formule V. De préférence, les quantités des deux réactants sont équimolaires. La durée de réaction est de plusieurs heures et de préférence d'environ 8 à 50 heures. Le produit est recueilli par chromatographie, en l'occurrence avantageusement par évaporation du milieu de réaction organique liquide, puis chromatographie du résidu.

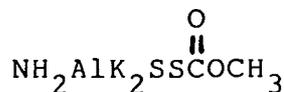
Les aminodisulfures de formules III et IV sont des composés connus qui peuvent être préparés de différentes façons. Par exemple, ils peuvent être préparés par réaction du thiol approprié R^7Alk_1SH ou R^8SH avec un sel de Bunte de formule:



VII



ou avec un thiocarbonate de sulfényle de formule



VIII

Klayman et al. [Journal of Organic Chemistry 29, 3737-3738 (1964)] ont préparé les composés ci-après par le procédé au sel de Bunte.

disulfure de 2-aminoéthyle et de n-butyle

disulfure de 2-aminoéthyle et de n-hexyle

disulfure de 2-aminoéthyle et de n-octyle

disulfure de 2-aminoéthyle et de n-décyle

disulfure de 2-aminoéthyle et de phényle

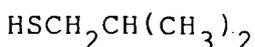
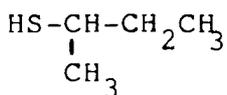
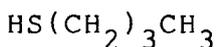
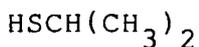
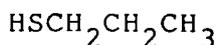
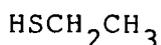
disulfure de 2-aminoéthyle et de benzyle

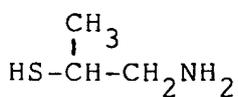
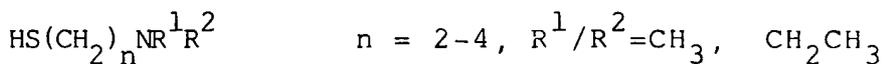
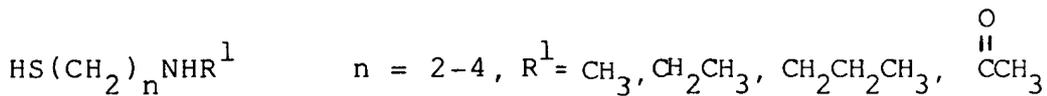
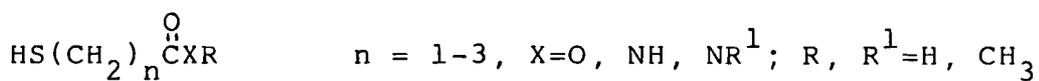
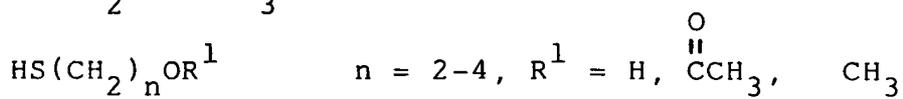
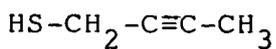
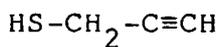
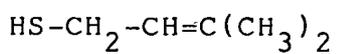
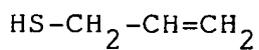
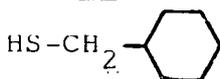
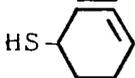
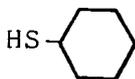
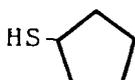
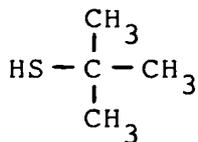
Le méthanol s'est révélé être le solvant de réaction préféré pour faire réagir le sel de Bunte avec le thiol. Les températures de réaction de 0 à -10°C se sont révélées préférables avec ce solvant. Des températures plus élevées sont nécessaires avec d'autres solvants. L'inconvénient principal de ce mode opératoire est la formation de disulfures symétriques apparaissant comme sous-produits, probablement par dismutation du disulfure mixte souhaité.

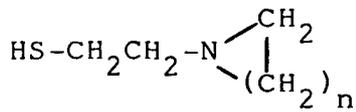
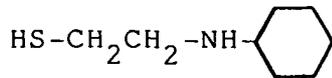
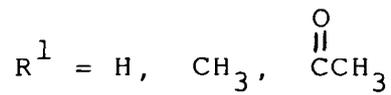
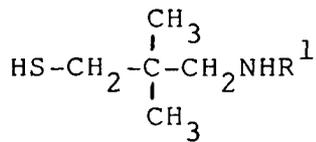
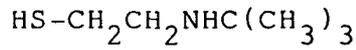
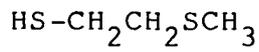
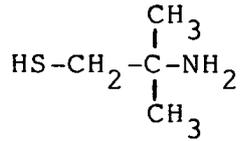
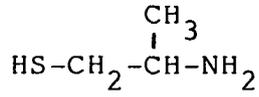
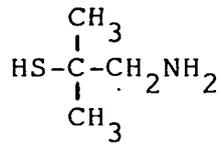
Les disulfures mixtes de départ des formules III et IV sont préparés de préférence par réaction du thiol approprié avec un thiocarbonate de sulfényle de formule VIII. C'est le procédé de S. J. Brois et al. Journal of the American Chemical Society 92, 7269-7270 (1970). Normalement, pour ce procédé de préparation, on ajoute le thiol à une solution méthanolique du thiocarbonate d'amino-alcoylsulfényle de formule VIII et on laisse la réaction progresser à une température de 0 à 25°C. La durée de réaction s'échelonne de virtuellement instantanée à quelques heures suivant la nature du thiol utilisé. L'avancement de la réaction peut être observé par mesure de la quantité de thiol inchangé dans le récipient de réaction. Une

quantité catalytique de triéthylamine peut être ajoutée comme accélérateur lorsque la réaction est lente.

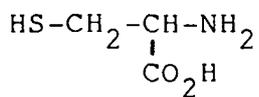
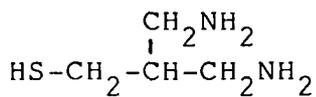
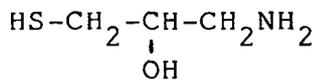
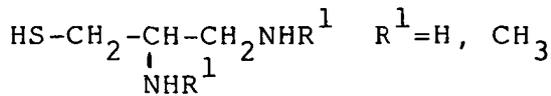
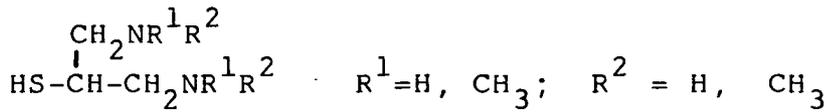
On trouvera ci-après une énumération de thiols représentatifs de formule R^7Alk_1SH ou R^8SH qui peuvent être convertis par réaction avec le sel de Bunte de formule VII ou le thiocarbonate de sulfényle de formule VIII en les intermédiaires de formules III et IV conduisant à leur tour aux composés conformes à l'invention de la manière décrite. Dans le cas des aminothiols mentionnés ci-après, il est généralement souhaitable de les convertir d'abord en une forme protégée, de préférence le dérivé β -(triméthylsilyl)éthoxycarbonylaminé, avant la conversion en les intermédiaires de formules III ou IV et la réaction avec le mitosane de formule V. Le radical β -(triméthylsilyl)éthoxycarbonylamino peut être ensuite décomposé par réaction avec le fluorure de tétraéthylammonium dans l'acétonitrile (L.A. Carpino et al., J.C.S. Chem. Comm., 358 (1978)) pour dégager le composé aminé libre de formule I ou II recherché.

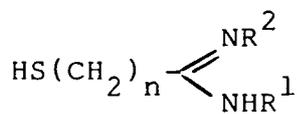
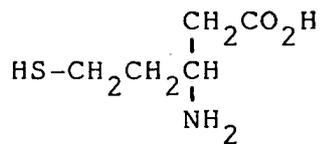
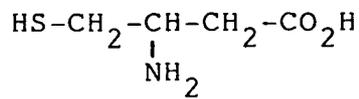
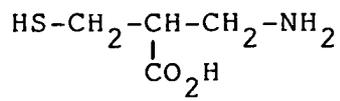
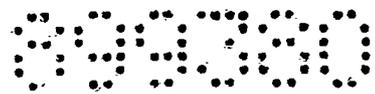




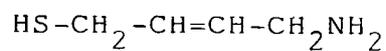
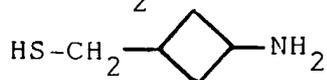
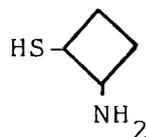
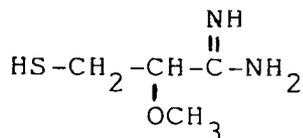
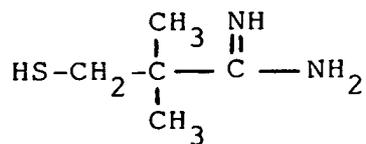
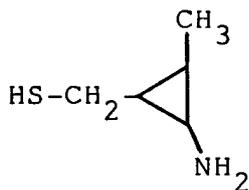
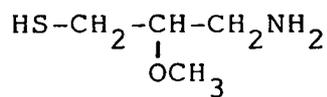
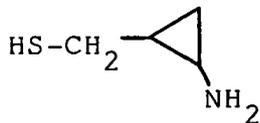
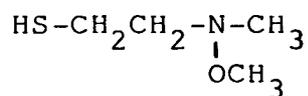
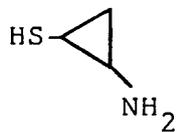
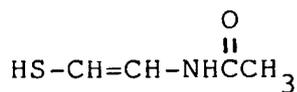


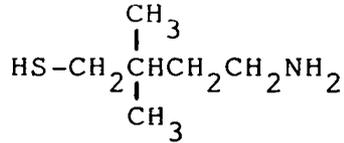
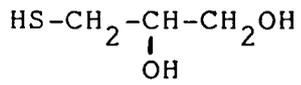
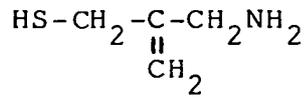
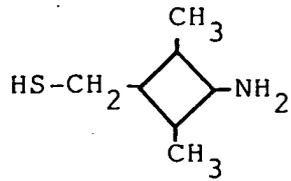
n = 3-5



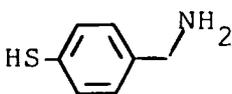
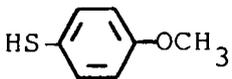
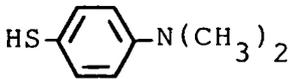
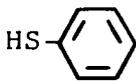
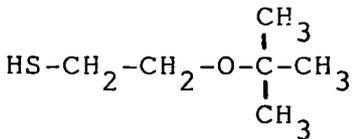
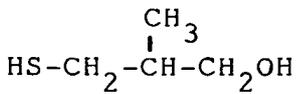
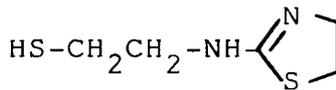
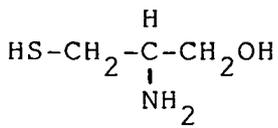
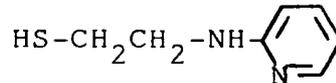
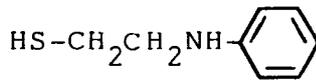
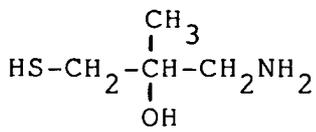


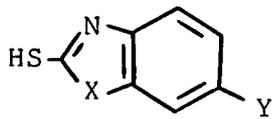
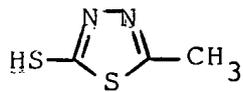
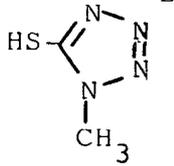
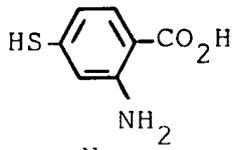
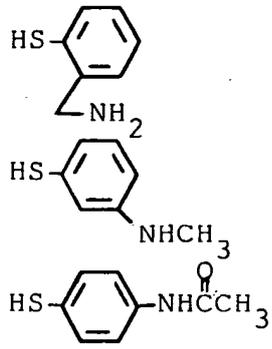
$n=1-3$, $R^2=\text{H}, \text{CH}_3$, $R^1=\text{H}, \text{CH}_3$



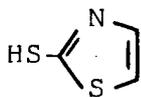
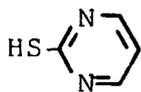
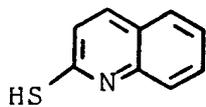
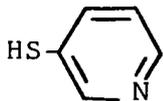


5-thio-D-glucose

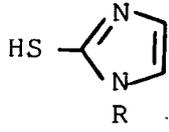




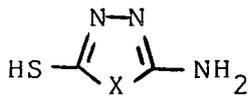
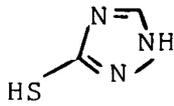
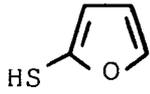
X=N,O Y=H
X=S Y=H, Cl, OCH₂CH₃



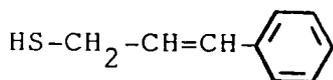
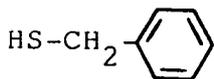
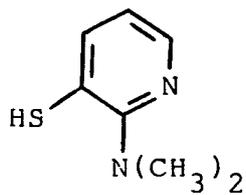
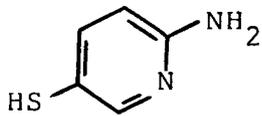
000000

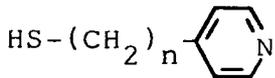
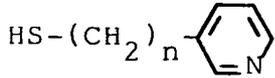
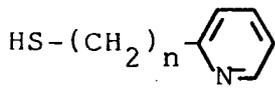
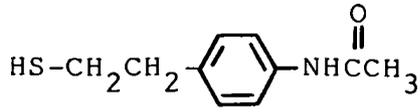
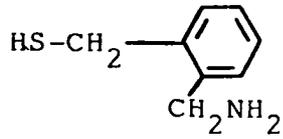


R=H; CH₃

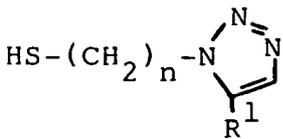
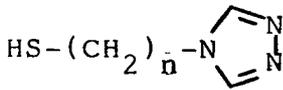


X=NH, S

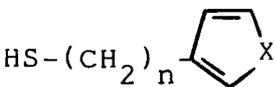
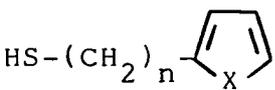
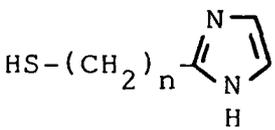




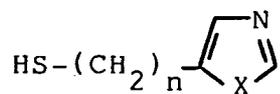
n=1,2



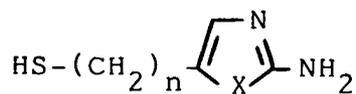
R¹ = OCH₂CH₃



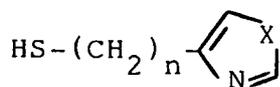
X = O, S, NH



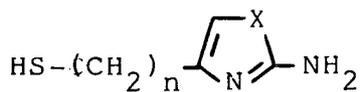
X = O, S, NH



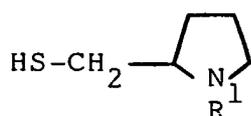
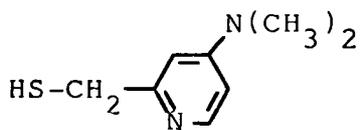
X = O, S, NH



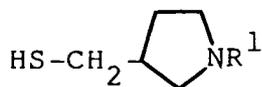
x = O, S, NH



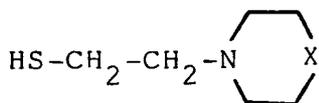
X = O, S, NH



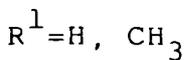
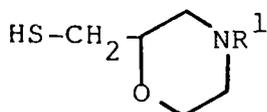
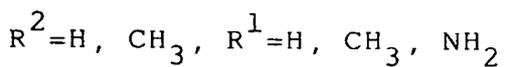
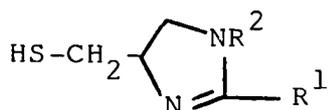
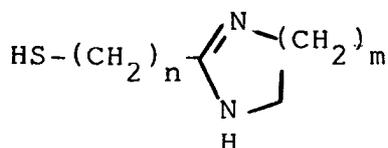
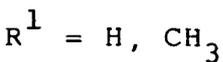
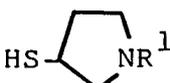
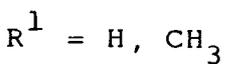
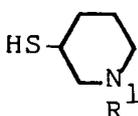
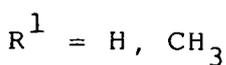
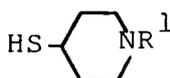
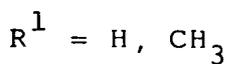
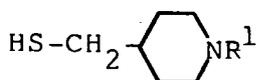
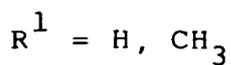
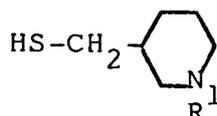
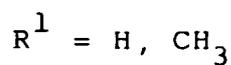
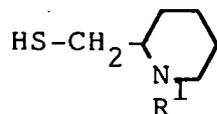
R¹ = H, CH₃



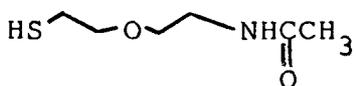
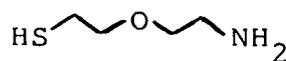
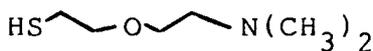
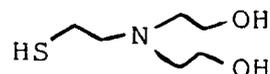
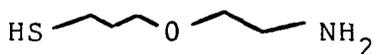
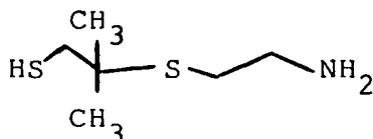
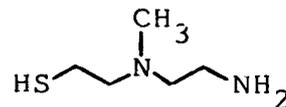
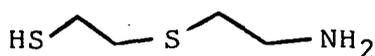
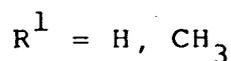
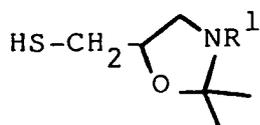
R¹ = H, CH₃



X = O, NH, NCH₃



00000



Le tableau I rassemble les résultats d'expériences de laboratoire sur des femelles de souris CDF₁ auxquelles a été administré par voie intrapéritonéale un inoculum de 10⁶ cellules d'ascites de la leucémie P-388 murine et ayant reçu différentes doses d'un composé expérimental de formule I ou II ou bien de mitomycine C. Les composés sont administrés par injection intrapéritonéale. Les souris sont groupées par six pour chaque dose et reçoivent une dose unique du composé le jour de l'inoculation. Un groupe de dix souris de contrôle recevant de la solution physiologique salée est inclu dans chaque série d'expériences. Les souris recevant la mytomycine C constituent les groupes de contrôle positifs. L'observation est effectuée sur 30 jours avec déter-

mination du temps de survie moyen en jours dans chaque groupe de souris, ainsi que du nombre des survivants au terme des 30 jours. Les souris sont pesées avant le traitement et aussi au sixième jour. L'évolution du poids est considéré comme indiquant la toxicité du médicament. On utilise des souris pesant chacune 20 g et une perte de poids s'élevant jusqu'à environ 2 g n'est pas envisagée comme excessive. Les résultats sont exprimés par le paramètre % T/C qui est le rapport du temps de survie moyen dans le groupe traité au temps de survie moyen dans le groupe de contrôle recevant la solution physiologique salée, que multiplie le facteur 100. Les animaux de contrôle recevant la solution physiologique salée meurent habituellement dans les 9 jours. L'effet maximum est exprimé au tableau ci-après sous la forme % T/C et la dose assurant cet effet est indiquée. Les valeurs entre parenthèses sont celles observées avec la mitomycine C dans le groupe de contrôle positif lors de la même expérience. Par conséquent, il est possible d'estimer l'activité relative des composés de l'invention en comparaison de la mitomycine C. Un effet minimum exprimé par % T/C est considéré comme étant de 125. La dose efficace minimale indiquée au tableau ci-après est celle conduisant à une grandeur % T/C d'environ 125. Les deux valeurs précisées dans chaque cas dans la colonne "évolution moyenne du poids" sont respectivement l'évolution moyenne du poids par souris à la dose efficace maximale et à la dose efficace minimale.



TABLEAU I

Inhibition de la leucémie P-388 murine

Composé n°	Effet maximal % T/C	Dose efficace dose ¹	Dose efficace minimale ¹	Evolution moyenne ² du poids
1 (BL-6787)	>333(294)	3,2(3,2)	0,2	-1,2,-0,3
3 (BL-6796)	>375(250)	6,4(3,2)	<0,2	-2,5,-0,9
4 (BL-6832)	172(194)	6,4(3,2)	0,8	-2,8,-0,9
5 (BL-6790)	>333(294)	12,8(3,2)	<0,2	-2,4, 0
6 (BL-6789)	183(294)	12,8(3,2)	0,4	-0,6,+0,8
7 (BL-6788)	200(294)	12,8(3,2)	0,2	-0,6,-0,2
8 (BL-6795)	188(250)	6,4(3,2)	0,8	-0,8,+0,1
9 (BMY-25036)	219(319)	3,2(3,2)	<0,2	-1,3,-0,6
11 (BMY-25066)	194(194)	3,2(1,6)	<0,2	-1,8,-0,7
12 (BMY-25067)	331(194)	12,8(1,6)	<0,2	-3,3,-1,1

¹ mg/kg de poids du corps

² g par souris aux jours 1-6 aux doses efficaces
maximale et minimale



TABLEAU I Supplément

Inhibition de la leucémie P-388 murine³

Composé n°	Maximum % T/C	Dose ef- ficace ¹	Dose ef- ficace ¹ minimale	Evolution moyenne ² de poids
28 (BMY-25828)	220(270)	6,4(4,8)	<0,4	-1,1, +3,2
29 (BMY-25829)	170(270)	3,2(4,8)	<0,2	+2,6, +2,7
30 (BMY-25827)	200(270)	12,8(4,8)	<0,4	-3,2, +1,0
31 (BMY-25830)	170(270)	3,2(4,8)	<0,2	+1,3, +0,5

¹ mg/kg de poids du corps

² g par souris aux jours 1-7 aux doses efficaces maximale et minimale

³ souris CDF₁ mâles

Le tableau II rassemble les résultats d'expériences contre le mélanome B16 chez la souris. On utilise des souris BDF₁ auxquelles on inocule par voie sous-cutanée un implant de la tumeur. La durée d'observation est de 60 jours. Les souris sont groupées par dix pour chaque dose essayée et le temps de survie moyen est mesuré dans chaque groupe. Les animaux de contrôle inoculés comme les animaux de test et recevant en injection le véhicule, mais pas le médicament ont un temps de survie moyen de 24,5 jours. Le temps de survie par rapport à celui des contrôles (% T/C) permet d'exprimer l'efficacité et de déterminer la dose efficace maximale et la dose efficace minimale pour chaque composé expérimental. La dose efficace minimale est définie comme étant celle conduisant à une grandeur % T/C de 125. Pour chaque dose, les animaux de test reçoivent le composé expérimental aux jours 1, 5 et 9 par voie intraveineuse.

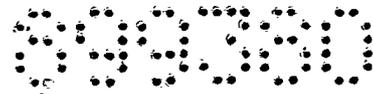


TABLEAU II

Inhibition du mélanome B16

<u>Composé n°</u>	<u>Effet maximal % T/C</u>	<u>Dose¹</u>	<u>Dose effi- cace mini- male¹</u>	<u>Evolution moyenne² de poids</u>
1 (BL-6787)	122	3,0	3,0	-2,7, -2,7
6 (BL-6789)	163	3,0	<3,0	-1,8, -1,8
6 (BL-6789) ³	161	6,0	<3,0	-1,4, -1,3

¹ mg/kg de poids du corps

² g par souris aux jours 1-15 aux doses efficaces maximale et minimale

³ administration aux jours 5, 9 et 13

On évalue également l'efficacité du composé n° 3 (BL-6796) contre le mélanome B16 chez la souris BDF₁. Pour l'expérience, on inocule aux animaux la tumeur par voie intrapéritonéale et on injecte le composé expérimental également par voie intrapéritonéale. On effectue les traitements aux jours 1,5 et 9 comme précédemment et on détermine de même les temps de survie moyens. A nouveau, la dose efficace minimale est considérée comme celle conduisant à une grandeur % T/C de 125. A une dose de 1 mg par kg du composé n° 3, 6 animaux sur 10 survivent au terme des 60 jours d'observation (% T/C = 235) et manifestent une évolution moyenne du poids de +0,1 g au jour 5. A une dose de 0,5 mg/kg, le temps de survie moyen est de 42,0 (% T/C = 165) ce qui indique que la dose efficace minimale est inférieure à 0,5 mg/kg. Lors de la même expérience, la mitomycine C conduit à un paramètre % T/C de 165 à la dose de 3 mg/kg. Ceci est la dose efficace maximale de la mitomycine dans cette expérience. Il est donc évident que le composé n° 3



est plusieurs fois plus puissant que la mitomycine C contre le mélanome B16 chez la souris.

On détermine les effets des composés 1 (BL-6787) et 3 (BL-6796) sur les formules leucocytaires totales et différentielles chez la souris. Les deux composés se révèlent myélosuppresseurs, mais apparemment moins que la mitomycine C. Les résultats sont rassemblés au tableau III. Les données relatives au composé 1 et à la mitomycine C résultent de la même expérience et permettent ainsi la comparaison directe. Le composé 1 est quelque peu moins myélosuppresseur. Les données relatives au composé 3, collectées au cours d'une expérience distincte, suggèrent une myélosuppression encore plus faible, mais la comparaison directe avec les deux autres composés n'est pas possible.

TABLEAU III

Formules leucocytaires

Composé n°	Dose (mg/kg, iv)	t*	Leucocytes par ml ($\times 10^3$)		
			Avant traitement	Jour 4	Jour 7
1 (BL-6787)	6,4	t	$10 \pm 0,7$	$4 \pm 0,5$	$8 \pm 0,8$
		n	$1,5 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,04$	—
		1	$8,2 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,5$	—
1 (BL-6787)	3,2	t	$10 \pm 0,6$	$7 \pm 0,5$	$7 \pm 0,7$
		n	$1,0 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	—
		1	$9,1 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,5$	—
3 (BL-6796)	8,8	t	$10 \pm 0,6$	$4 \pm 0,7$	$11 \pm 0,7$
		n	$1,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	—
		1	$7,8 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,5$	—
3 (BL-6796)	6,6	t	$10 \pm 0,4$	$5 \pm 0,4$	$10 \pm 0,9$
		n	$1,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	—
		1	$8,3 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,3$	—

000000

TABLEAU III (suite)
Formules leucocytaires

Composé n°	Dose (mg/kg, iv)	Leucocytes par ml ($\times 10^3$)			
		Avant traitement	Jour 4	Jour 7	
Mitomycine C	6,4	t	10,0 \pm 0,2	3 \pm 0,2	7 \pm 0,5
		n	1,0 \pm 0,2	0,1 \pm 0,02	
		l	9,0 \pm 0,3	2,5 \pm 0,2	
Mitomycine C	3,2	t	9,0 \pm 0,7	4,0 \pm 0,7	9 \pm 0,5
		n	0,7 \pm 0,1	0,2 \pm 0,02	
		l	8,4 \pm 0,6	4,0 \pm 0,7	

* t = total des leucocytes

n = neutrophiles

l = lymphocytes



En raison de l'activité antitumorale observée sur les tumeurs expérimentales chez les animaux et en raison de l'absence d'activité myélosuppressive gênante en comparaison avec la mitomycine C, l'invention s'applique aussi à l'administration des composés de l'invention pour inhiber les tumeurs chez les mammifères. A cette fin, les composés sont administrés par voie systémique à un mammifère porteur d'une tumeur, en une dose sensiblement non toxique et efficace contre la tumeur.

Les composés de l'invention sont à administrer principalement par injection de la même façon que la mitomycine C dans certaines des mêmes indications. Les doses peuvent être quelque peu plus élevées ou plus faibles suivant la sensibilité particulière de la tumeur. Les composés sont présentés aisément sous forme de compositions pharmaceutiques sèches contenant des diluants, des tampons, des stabilisants, des solubilisants et des constituants accessoires. Ces compositions sont alors additionnées extemporénalement d'un liquide injectable. Des liquides injectables appropriés sont notamment l'eau, la solution physiologique salée isotonique etc.

Dans les techniques expérimentales ci-après, toutes les températures sont données en degrés Celsius. Les spectres de résonance magnétique des protons (^1H RMN) sont relevés à l'aide d'un spectromètre Varian XL 100 ou bien Jeol FX-90Q (90 MHz) dans la pyridine- d_5 , sauf indication contraire. Les spectres infrarouges (IR) sont relevés au spectrophotomètre Beckman modèle 4240, les grandeurs étant les ν max en cm^{-1} . Les chromatographies en couche mince (CCM) sont exécutées sur des plaques de gel de silice E. Merck de 0,25 mm (60F-254) visualisées en lumière ultraviolette et/ou avec de la vapeur d'iode. La chromato-

093030

graphie instantanée (J. Org. Chem. 14, 2923, 1978) est exécutée sur de la silice Woelm (32-63, μ m). Les solvants sont évaporés sous pression réduite au-dessous de 50°C.

Mode opératoire 1

7-[2-(Benzylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane

(Composé 1)

par la mitomycine A

On ajoute 99 mg (28,3 millimoles) de mitomycine A dans du méthanol (10 ml) à 0-4°C à une solution de 200 mg (0,28 millimole) de S-benzylthioéthylamine dans 2 ml de méthanol contenant 300 mg de triéthylamine. On agite la solution résultante à 20°C pendant 2,5 heures. On observe l'avancement de la réaction par CCM avec du méthanol-chloroforme 10:90 v/v comme système solvant. On concentre le mélange de réaction sous pression réduite en un résidu solide sec donnant à la chromatographie instantanée (35 g de gel de silice), au moyen de méthanol-dichlorométhane 7:93 v/v (800 ml) comme éluant, le composé annoncé au titre (87 mg, 59%) se présentant sous la forme d'un solide amorphe pur.

^1H RMN (90 MHz, pyridine d_5 , δ): 2,08(s, 3H), 2,74 (m, 3H), 3,16 (d, 1H, J=6Hz), 3,24 (s, 3H), 3,40-4,20 (m, 6H), 4,04 (s, 2H), 4,56 (d, 1H, J=14 Hz), 5,08 (t, 1H, J=12 Hz), 5,40 (dd, 1H, J=6, 12 Hz), 7,44 (sl, 5H).

IR (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 3440, 3350, 3290, 3060, 3020, 1720, 1635, 1560, 1325, 1060.

Analyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$

calculé C, 55,80; H, 5,46; N, 10,84; S, 12,41%

trouvé C, 55,08; H, 5,31; N, 10,52; S, 12,10%

Mode opératoire 2

N-[2-(2-Aminoéthylthio)éthyl]acétamide (composé 2)

a. Procédé au sel de Bunte



On agite pendant 10 minutes à la température ambiante, puis on refroidit à 0° une solution de 695 mg d'acide 2-aminoéthanethiosulfurique (4,59 millimoles) dans 7 ml de méthanol contenant 318 mg (7,95 millimoles) d'hydroxyde de sodium. On ajoute à cette solution 357 mg (3,43 millimoles) de N-acétylcystéamine et on agite la solution pendant encore 10 minutes. On dilue la solution trouble résultante à environ 60 ml avec du méthanol et on acidifie cette solution ensuite par addition prudente de chlorure d'acétyle (624 mg, 7,95 millimoles). On évapore la solution limpide en un solide cireux qu'on utilise directement pour la conversion en composé 3.

b. Procédé au thiocarbonate de sulfényle

On applique le procédé de S.J. Brois et al. (loc. cit.). On ajoute de l'acétylcystéamine à 0°C à une solution de chlorhydrate de thiocarbonate de méthyl-2-aminoéthylsulfényle dans du méthanol. La réaction est pratiquement instantanée en l'absence de triéthylamine qui est un accélérateur.

Mode opératoire 3

7-[2-(2-Acétylaminoéthyl)dithio]éthylamino]-9a-méthoxymitosane

(Composé 3)

On ajoute à environ 0° une solution d'environ 400 mg du composé 2 dans 2 ml de méthanol à une solution de 100 mg (0,29 millimole) de mitomycine A dans 4 ml de méthanol contenant 200 mg (198 millimoles) de triéthylamine. On sépare par filtration le précipité qui se forme et on laisse le filtrat limpide reposer pendant 4 heures à la température ambiante. On évapore la solution en un résidu sec qu'on soumet à la chromatographie instantanée sur gel de silice (10 g) en appliquant la technique de l'éluion à gradient (4 jusqu'à 8% de méthanol dans

le chlorure de méthylène). Le produit recherché constitue la zone bleue la plus mobile qu'on isole sous la forme d'un solide amorphe en quantité de 45 mg (31,5%). On recueille un échantillon analytique en triturant le solide dans de l'hexane additionné de 5% de chlorure de méthylène et en séchant le solide. ^1H RMN (100 MHz, pyridine d_5 , δ): 2,06 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,76 (sl, 1H), 2,80-3,20 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 3,60 (dd, 1H, J=12 et 2Hz), 3,70-4,10 (m, 5H), 4,54 (d, 1H, J=12 Hz), 5,04 (t, 1H, J=10 Hz), 5,38 (dd, 1H, J=4 et 10 Hz). IR (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 3420, 3350, 3290, 1720, 1635, 1656, 1330, 1060.

Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$:
 calculé C, 49,26; H, 5,67; N, 13,68; S, 12,51%
 trouvé C, 49,33; H, 6,04; N, 13,20; S, 11,48%

Mode opératoire 4

7-[2-(Octyldithio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane
 (Composé 4)

par l'amidino-9a-méthoxymitosane 7-substitué

On ajoute 139 mg (0,54 millimole) de chlorhydrate de 2-(octyldithio)éthylamine à une solution de 60 mg (0,15 millimole) de 7-(diméthylaminométhylène)amino-9a-méthoxymitosane dans du méthanol (1 ml) contenant de la triéthylamine (0,2 ml). On laisse reposer la solution à 0-4°C pendant 48 heures. La chromatographie en couche mince avec du méthanol-chlorure de méthylène 10:90 v/v révèle ensuite que le composé de départ de couleur verte est consommé et qu'une zone bleu importante (RF = 0,6) est visible. On concentre la solution sous pression réduite en un résidu solide qu'on soumet à la chromatographie instantanée sur gel de silice (12 g) avec du chlorure de méthylène-méthanol 20:1 v/v comme solvant d'élu-tion. On obtient le composé annoncé au titre sous

la forme d'un solide amorphe (27 mg, 34%) dont le spectre ^1H RMN (100 MHz) est donné au tableau IV.

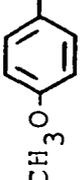
Modes opératoires 5-22

Utilisation de différentes dithio-amines

On peut faire réagir les amines identifiées au tableau IV comme décrit dans les modes opératoires 1, 3 ou 4 pour obtenir les composés des formules I et II repris au tableau.

Les données analytiques et spectroscopiques pour certains des composés ci-dessus et certains composés identifiés au tableau IV sont rassemblées au tableau V.

TABLEAU IV

Mode opératoire	Formule *	Autres composés des formules I et II		
		⁷ Alk ₁ - ou R ⁸	Alk ₂	Amine
5	I	H ₂ N(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle
6	II	phényl	-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle et de phényle
7	II	n-butyl	-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle et de n-butyle
8	I (R est -COCH ₃)	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-[2-(2-aminoéthylthio)éthyl]-acétamide
9	I	HOCH ₂ CH ₂	-(CH ₂) ₂ -	2-(2-aminoéthylthio)éthanol
10	II		-(CH ₂) ₂ -	2-(2-aminoéthylthio)pyridine
11	II		-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle et de 4-méthoxyphényle
12	II		-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle et de 4-nitrophényle

3333

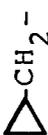
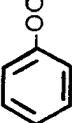
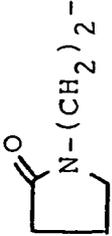
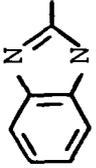


TABLEAU IV (suite)

Mode opératoire	Formule *	Autres composés des formules I et II		Amine
		R^7 Alk ₁ - ou R ₈	Alk ₂	
13	I $C_6H_5CONH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	N-[2-(2-aminoéthylidithio)éthyl]-benzamide	
14	I $CH_3O-C_6H_4-CONH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	N-[2-(2-aminoéthylidithio)éthyl]-anisamide	
15	I $NO_2-C_6H_4-CONH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	N-[2-(2-aminoéthylidithio)éthyl]-4-nitrobenzamide	
16	II 4-chloro-2-naphtyle	$-(CH_2)_2-$	disulfure de 2-aminoéthyle et de 4-chloro-2-naphtyle	
17	II $CH_3O_2CCH_2-$ $ $ $NH_2OCHCH_2C_6H_5$	$-(CH_2)_2-$	ester méthylique de S-(2-aminoéthylthio)cystéine	
18	II $CH_3O_2CCH_2-$ $ $ $NHCOCH_2C_6H_5$ $ $ NH_2	$-(CH_2)_2-$	ester méthylique de S-(2-aminoéthylthio)phénylalanylcystéine	
19	I $CH_3O_2C(CH_2)_6-$	$-(CH_2)_2-$	ester méthylique d'acide 6-mercaptopheptanoïque	

0000

TABLEAU IV (suite)

Mode opératoire	Formule*	Autres composés des formules I et II		
		R ⁷ Alk ₁ - ou R ⁸	Alk ₂	Amine
20	I	 -CH ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	6-[(cyclopropyl)méthylthio]hexylamine
21	I	 -OCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle et de 2-phénoxyéthyle
22	II	2-pyrimidyl	-(CH ₂) ₂ -	2-(2-aminoéthylthio)pyrimidine
23	II	 -N-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	1-[2-(2-aminoéthylthio)éthyl]-2-pyrrolidone
24	II		-(CH ₂) ₂ -	2-[2-(aminoéthylthio)]benzimidazole
25	I	 C ₂ H ₅ OC(=O)-NHCH ₂ CH ₂	-(CH ₂) ₂ -	disulfure de 2-aminoéthyle et de 2-éthoxycarbonylaminoéthyle

000000

TABLEAU IV (suite)

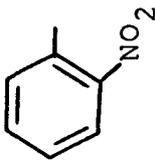
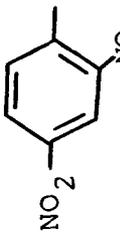
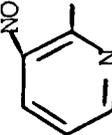
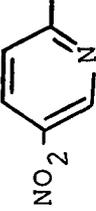
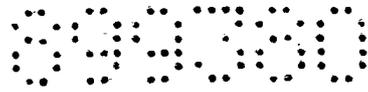
Mode opératoire	Formule *	Autres composés des formules I et II		Amine
		R^7 Alk ₁ - ou R ⁸	Alk ₂	
26	I $H_2NC(=NH)(CH_2)_3-$	$H_2NC(=NH)(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	disulfure de 2-aminoéthyle et de 3-guanidinopropyle
27	I $Cl(CH_2)_2NCONH(CH_2)_2-$	$Cl(CH_2)_2NCONH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$H_2NCH_2CH_2-SS-CH_2$ $ClCH_2CH_2NCONHCH_2$ NO
28	II		$-(CH_2)_2-$	disulfure de 2-aminoéthyle et de 2-nitrophényle**
29	II		$-(CH_2)_2-$	disulfure de 2-aminoéthyle et de 2,4-dinitrophényle**
30	II		$-(CH_2)_2-$	disulfure de 2-aminoéthyle et de 3-nitro-2-pyridyle

TABLEAU IV (suite)

Mode opératoire	Formule *	Autres composés des formules I et II	
		R^7 Alk ₁ - ou R ₈	Alk ₂
31	II		-(CH ₂) ₂ -
			disulfure de 2-aminoéthyle et de 5-nitro-2-pyridyle

* R dans les formules I et II représente H, sauf indication contraire

** Obtenu par réaction du chlorure de 2-nitrophénylsulfényle ou du chlorure de 2,4-dinitrophénylsulfényle avec le chlorhydrate de cystéamine dans le tétrahydrofurane à 0°C suivant le procédé général de Y. Nagao et al., Tetrahedron Letters n° 50, pages 5021 - 5024 (1978).



00000

TABLEAU V
IR (KBr), ν_{\max}
 cm^{-1} Analyse élémentaire

^1H RMN
Composé (pyridine δ_5, δ)

Composé	^1H RMN (pyridine δ_5, δ)	IR (KBr), ν_{\max} cm^{-1}	Analyse élémentaire
4 ^a	0,87(m, 3H), 1,23(sl, 10H), 1,70(m, 2H), 2,17(s, 3H), 2,76(t, 2H, 7Hz), 2,76(sl, 1H), 3,00(t, 2H, 7Hz), 3,14(d, 1H, 4Hz), 3,24(s, 3H), 3,60(dd, 1H, 3, 12Hz), 3,80-4,20(m, 3H), 4,54(d, 1H, 12Hz), 5,06(t, 1H, 10Hz), 5,40(dd, 1H, 4, 10Hz)	3440, 3350, 3290 2950, 2920, 1720 1635, 1560, 1320 1060	C: C 55,74; H 7,11; N 10,40; S 11,90% T: C 56,09; H 6,86; N 10,48; S 12,15%
5 ^a	2,08(s, 3H), 2,72(d, 1H, 4Hz), 2,80-3,30(m, 5H), 3,20(s, 3H), 3,44(t, 2H), 3,56(dd, 1H, 2, 12Hz), 3,70-4,10(m, 3H), 4,48(d, 1H, 12Hz), 4,96(t, 1H, 10Hz), 5,33(dd, 1H, 10, 4Hz)	3400, 3280, 2930, 1710, 1635, 1560, 1330, 1060	C: C 45,13; H 6,17; N 13,85; S 12,68% T: C 44,82; H 5,33; N 12,96; S 12,44%
6 ^b	2,04(s, 3H), 2,76(sl, 1H), 3,00(m, 3H), 3,26(s, 3H), 3,62(d, 1H, 14Hz), 3,72-4,12(m, 3H), 4,52(d, 1H, 14Hz), 5,40(dd, 1H, 6, 12Hz)	3440, 3350, 3290, 2960, 2930, 1720, 1635, 1560, 1330, 1060	C: C 53,06; H 5,42; N 10,76; S 12,32% T: C 53,41; H 4,73; N 10,70; S 12,52%

00000

TABLEAU V (suite)

Composé	¹ H RMN (pyridine d ₅ , δ)	IR (KBr), ν _{max} cm ⁻¹	Analyse élémentaire
7 ^b	0,60-1,80(m, 7H), 2,12(s, 3H), 2,72(m, 3H), 2,96(t, 2H, 8Hz), 3,12(d, 1H), 3,24(s, 3H), 3,60(dd, 1H, 2, 14Hz), 3,82(m, 3H), 4,50(d, 1H, 14Hz), 5,36(dd, 1H, 6, 12Hz)	3440, 3350, 3290, 2950, 2920, 1715, 1635, 1560, 1320, 1060	C : C 52,26; H 6,26; N 11,61; S 13,29% T : C 52,78; H 6,87; N 9,89; S 10,38%
8 ^{a,c}	2,05(s, 3H), 2,13(s, 3H), 2,15(s, 3H), 3,00(m, 4H), 3,20(s, 3H), 3,48(dd, 1H), 3,60(dd, 1H, 2, 14Hz), 3,77(d, 1H, 5Hz), 3,90(m, 4H), 4,06(dd, 1H, 4, 10Hz), 4,59(t, 1H, 10Hz), 4,74(d, 1H, 14Hz), 5,61(dd, 1H, 4, 10Hz), 7,28, 7,64	3420, 3350, 3290, 2830, 1710, 1650, 1635, 1560, 1320, 1060	C : C 49,90; H 5,64; N 12,65; S 11,58% T : C 48,95; H 5,37; N 12,22; S 12,54%
9 ^b	2,12(s, 3H), 2,76(sl, 1H), 3,12(m, 5H), 3,24(s, 3H), 3,60(dd, 1H, 2, 14Hz), 4,00(m, 6H), 4,52(d, 1H, 14Hz), 5,04(t, 1H, 12Hz), 5,40(dd, 1H, 6, 12Hz)	3430, 3360, 3280, 2920, 1710, 1630, 1550, 1325, 1055	C : C 48,50; H 5,57; N 11,91; S 13,63% T : C 48,73; H 5,82; N 11,06; S 13,67%

0000

TABLEAU V (suite)

Composé (¹ H RMN pyridine δ_5, δ)	IR (KBr), ν_{\max} cm ⁻¹	Analyse élémentaire
10 ^b 2,04(s, 3H), 2,74(sl, 1H), 3,08(m, 3H), 3,24(s, 3H), 3,60(dd, 1H), 2,14Hz), 3,92(m, 3H), 4,52(d, 1H, 14Hz), 5,02(t, 1H, 12Hz), 5,36(dd, 1H, 6, 12Hz), 7,16, 7,56, 8,72	3430, 3350, 3280, 2930, 1720, 1630, 1555, 1325, 1060	C : C 52,47; H 5,00; N 13,91; S 12,73% T : C 46,37; H 4,42; N 11,88; S 11,26%
11 ^b 2,04(s, 3H), 2,72(sl, 1H), 3,04(m, 3H), 3,22(s, 3H), 3,58(dd, 1H, 2,14Hz), 3,68(s, 3H), 3,92(m, 3H), 4,52(d, 1H, 14Hz), 5,04(t, 1H, 12Hz), 5,38(dd, 1H, 6, 12Hz), 7,34 (AB quadruplet, 4H)	3440, 3360, 3300, 2940, 1720, 1635, 1555, 1335, 1060	C : C 54,12; H 5,30; N 10,52; S 12,04% T : C 53,30; H 5,32; N 10,61; S 12,13%
12 ^b 2,04(s, 3H), 2,74(sl, 1H), 3,08(m, 3H), 3,24(s, 3H), 3,60(dd, 1H, 2,14Hz), 3,96(m, 3H), 4,52(d, 1H, 14Hz), 5,04(t, 1H, 12Hz), 5,40(dd, 1H, 6, 12Hz), 8,04 (AB quadruplet, 4H)	3460, 3360, 3300, 2940, 1720, 1635, 1555, 1340, 1060	C : C 50,45; H 4,60; N 12,79; S 11,71% T : C 49,25; H 4,55; N 12,78; S 11,69%

0000

TABLEAU V (suite)

Composé	¹ H RMN (pyridine d ₅ , δ)	IR (KBr), ν _{max} cm ⁻¹	Analyse élémentaire ^a
28 ^e	2,00(s, 3H), 2,17(m, 1H), 2,77(sl, 1H) 3,03(t, 2H), 3,17(sl, 1H), 3,23(s, 3H), 3,60(d, 1H, 12,8 Hz), 3,87(dt, 2H), 4,00(dd, 1H, 4,2 Hz, 11,1 Hz), 4,51(d, 1H, 12,8 Hz), 5,10(t, 1H), 5,40(dd, 1H, 4,2 Hz, 10,3 Hz), 7,32(m, 2H), 7,71(t, 1H), 8,28(dd, 1H)	3460, 3350, 3285, 2940, 1720, 1635, 1560, 1510, 1450, 1335, 1060	C: C 48,33; H 4,47; N 12,04% T: C 48,37; H 4,56; N 12,02% (corrigé pour 0,4M % CH ₂ Cl ₂)
29 ^e	2,03(s, 3H), 2,15(sl, 1H), 2,75(sl, 1H), 3,14(t, 2H), 3,24(s, 3H), 3,24(sl, 1H), 3,60(d, 1H), 3,94(dt, 2H), 4,00(dd, 1H, 4,1 Hz, 11,2 Hz), 4,50(d, 1H, 12,7 Hz), 5,36(dd, 1H, 4,1 Hz, 10,3 Hz), 7,32(m, 1H), 8,53(m, 1H)	3460, 3360, 3290, 3105, 2940, 1715, 1635, 1555, 1340, 1060	C: C 44,51; H 3,97; N 13,25% T: C 44,56; H 3,93; N 12,85% (corrigé pour 0,5M % CH ₂ Cl ₂)
30 ^b	2,08(s, 3H), 2,18(m, 1H), 2,77(sl, 1H), 3,17(m, 3H), 3,24(s, 3H), 3,61(d, 1H, 12,4 Hz), 3,87(dt, 2H), 4,03(dd, 1H, 4,1 Hz, 11,1 Hz), 4,55(d, 1H, 12,7 Hz), 5,12(t, 1H), 5,42(dd, 1H, 4,2 Hz, 10,3 Hz), 7,33(dd, 1H, 4,8 Hz, 8,4 Hz), 7,85(t, 1H), 8,50(d, 1H, 8,2 Hz), 9,13(d, 1H, 4,8 Hz)	3460, 3350, 3280, 3065, 2930, 1720, 1630, 1550, 1335, 1060	C: C 45,72; H 4,26; N 14,22% T: C 45,72; H 4,39; N 14,31% (corrigé pour 0,5M % CH ₂ Cl ₂)

TABLEAU V (suite)

Composé (¹ H RMN pyridine δ , δ)	IR (KBr), ν max cm^{-1}	Analyse élémentaire ^a
---	--------------------------------------	----------------------------------

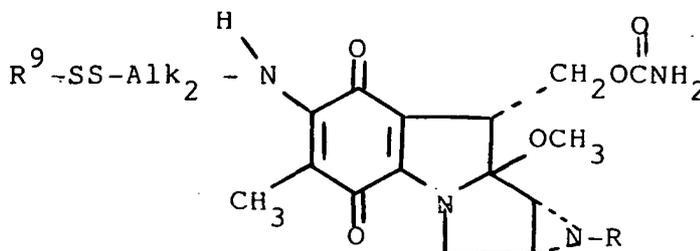
31 ^b	2,04(s, 3H), 2,04(sl, 1H), 2,76 (sl, 1H), 3,12(m, 3H), 3,22(s, 3H), 3,56(d, 1H, 14 Hz), 3,90(m, 3H), 4,48(d, 1H, 14 Hz), 5,00(t, 1H, 12,0 Hz), 5,36(ddd, 1H, 4,3 Hz, 12,0 Hz), 7,92(d, 1H, 10,0 Hz), 8,52(ddd, 1H, 4 Hz, 10 Hz), 9,52 (d, 1H, 4 Hz)	3465, 3345, 3280, 3060, 2930, 1720, 1630, 1585, 1555, 1340, 1055	C : C 46,18; H 4,29; N 14,43% T : C 46,19; H 4,32; N 13,91% (corrigé pour 0,4M % CH ₂ Cl ₂)
-----------------	---	--	--

- Spectre RMN à 100 MHz
- Spectre RMN à 90 MHz
- Préparé par acylation du composé 5 au moyen d'anhydride acétique et de pyridine
- C = calculé, T = trouvé
- Spectre RMN à 360 MHz



RE V E N D I C A T I O N S

1 - Composé de formule:



où Alk_2 représente un radical alcoylène en chaîne droite ou ramifiée comptant 2 à 6 atomes de carbone portant éventuellement un radical R^7 où les atomes de soufre et d'azote qui lui sont unis et le radical R^7 éventuel qui lui est uni par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote sont unis à des atomes de carbone différents de Alk_2 ,

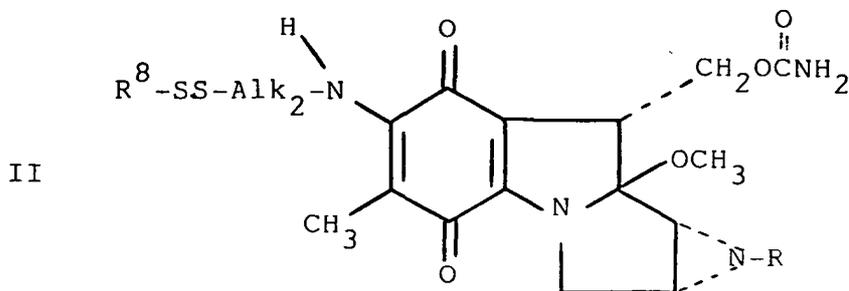
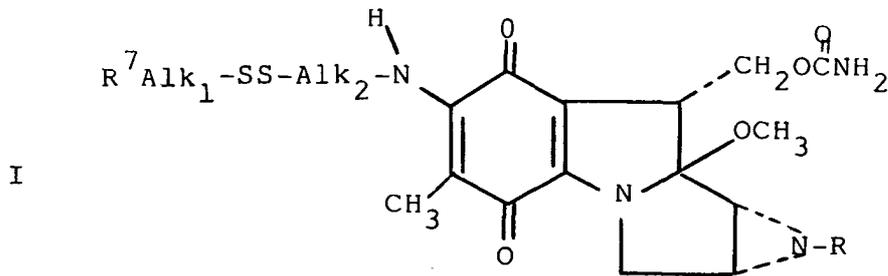
R représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur, alcanoylo inférieur, benzoylo ou benzoylo substitué dont le substituant est un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino ou nitro,

R^7 représente un radical hydroxyle, halo, amino, alcoylamino ou dialcoylamino comptant 1 à 12 atomes de carbone, alcanoylamino, benzoylamino ou benzoylamino A-substitué, naphtoylamino ou naphtoylamino A-substitué, cycloalcoyle ou cycloalcoyle A-substitué comptant chacun 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcénylo ou cycloalcénylo A-substitué comptant chacun 5 à 8 chaînons de cycle, phénylo ou phénylo A-substitué, naphtyle ou naphtyle A-substitué, un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux hétéroaromatiques et hétéroalicycliques comptant 1 ou 2 cycles, 3 à 8 chaînons de cycle dans chaque cycle et 1 à 4 hétéroatomes choisis entre l'oxygène, l'azote et le soufre, un radical alcoxy ou alkylthio comptant chacun 1 à 6 atomes de carbone, carboxyle, alcoycarboxyle comptant 1 à 7

atomes de carbone, phénoxy-carbonyle ou phénoxy-carbo-
nyle A-substitué, phénoxy ou phénoxy A-substitué,
naphtoxy ou naphtoxy A-substitué, alcoxy-carbonyl-
amino comptant 2 à 6 atomes de carbone, guanidino,
uréido (-NHCONH₂), N-alcoyluréylène (-NHCONH-alcoyle)
comptant 2 à 7 atomes de carbone, N³-haloalcoyluréy-
lène comptant 3 à 7 atomes de carbone, N³-haloalcoyl-
N³-nitrosouréylène comptant 3 à 7 atomes de carbone
et dialcoylaminocarbonyle comptant 3 à 13 atomes de
carbone, où le substituant A est choisi parmi un ou
deux radicaux alcoyle inférieur, alcanoyle inférieur,
alcoxy inférieur, halo, amino, hydroxyle et nitro, et
R⁹ représente un radical organique.

2 - Composé de formule I ou de formule

II



où Alk₁ représente un radical alcoylène en chaîne droite
ou ramifiée comptant 1 à 6 atomes de carbone lorsque



R^7 lui est uni par un atome de carbone qu'il comprend et comptant 2 à 6 atomes de carbone lorsque R^7 lui est uni par un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote qu'il comprend et R^7 et -SS- sont dans ce cas unis à des atomes de carbone différents,

Alk_2 représente un radical alcoylène en chaîne droite ou ramifiée comptant 2 à 6 atomes de carbone portant éventuellement un radical R^7 où les atomes de soufre et d'azote qui lui sont unis et le radical R^7 éventuel qui lui est uni par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote sont unis à des atomes de carbone différents de Alk_2 ,

Alk_1 et Alk_2 peuvent contenir une double liaison,

R représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur, alcanoylo inférieur, benzoylo ou benzoylo substitué dont le substituant est un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino ou nitro,

R^7 représente un radical hydroxyle, halo, amino, alcoylamino ou dialcoylamino comptant 1 à 12 atomes de carbone, alcanoylamino, benzoylamino ou benzoylamino A-substitué, naphtoylamino ou naphtoylamino A-substitué, cycloalcoyle ou cycloalcoyle A-substitué comptant chacun 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcényle ou cycloalcényle A-substitué comptant chacun 5 à 8 chaînons de cycle, phényle ou phényle A-substitué, naphtylo ou naphtylo A-substitué, un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux hétéroaromatiques et hétéroalicycliques comptant 1 ou 2 cycles, 3 à 8 chaînons de cycle dans chaque cycle et 1 à 4 hétéroatomes choisis entre l'oxygène, l'azote et le soufre, un radical alcoxy ou alcoylthio comptant chacun 1 à 6 atomes de carbone, carboxyle, alcoxycarboxyle comptant 1 à 7 atomes de carbone, phénoxcarboxyle ou phénoxcarboxyle A-substitué, phénoxy ou phénoxy A-substitué, naphtoxy ou naphtoxy A-substitué, alco-



xy-carbonylamino comptant 2 à 6 atomes de carbone, guanidino, uréido ($-\text{NHCONH}_2$), N-alcoyluréylène ($-\text{NHCONH-alcoyle}$) comptant 2 à 7 atomes de carbone, N^3 -haloalcoyluréylène comptant 3 à 7 atomes de carbone, N^3 -haloalcoyl- N^3 -nitrosouréylène comptant 3 à 7 atomes de carbone et dialcoylaminocarbonyle comptant 3 à 13 atomes de carbone, où le substituant A est choisi parmi un ou deux radicaux alcoyle inférieur, alcanoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino, hydroxyle et nitro, et

R^8 représente un radical alcoyle comptant 1 à 12 atomes de carbone, alcényle ou alcynyle comptant chacun 3 à 12 atomes de carbone, cycloalcoyle comptant 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcoyle A-substitué comptant 3 à 8 chaînons de cycle, cycloalcényle comptant 5 à 8 chaînons de cycle, phényle, phényle A-substitué, naphthyle, naphthyle A-substitué, un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux hétéroaromatiques et hétéroalicycliques comptant 1 ou 2 cycles, 3 à 8 chaînons de cycle dans chaque cycle et 1 à 4 hétéroatomes choisis entre l'oxygène, l'azote et le soufre, où le substituant A est choisi parmi un ou deux radicaux alcoyle inférieur, alcanoyle inférieur, alcoxy inférieur, halo, amino, hydroxyle et nitro, et R^8 et l'atome de soufre adjacent constituent ensemble un radical S-cystéinyle, lequel radical S-cystéinyle peut être estérifié, salifié ou uni dans une liaison peptidique.

3 - Composé suivant la revendication 2 de formule I, où Alk_2 représente un radical éthylène et R représente un atome d'hydrogène.

4 - Composé suivant la revendication 3, où Alk_1 représente un radical éthylène.

5 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(2-aminoéthyl-dithio)éthylamino]-9a-



méthoxymitosane.

6 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(2-acétylaminoéthylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

7 - Composé suivant la revendication 2 de formule II, où Alk_2 représente un radical éthylène et R représente un atome d'hydrogène.

8 - Composé suivant la revendication 7 où R^8 représente un radical alcoyle.

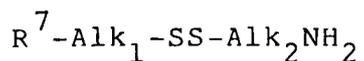
9 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(octylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

10 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(n-butylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

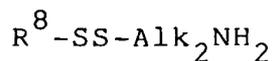
11 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(benzylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

12 - Procédé pour inhiber la croissance d'une tumeur chez un mammifère, caractérisé en ce qu'on administre par voie systémique à un mammifère porteur d'une tumeur un composé suivant la revendication 2 en une dose sensiblement non toxique anti-tumorale efficace.

13 - Procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on met 1 à 4 proportions moléculaires d'une amine de formules III ou IV

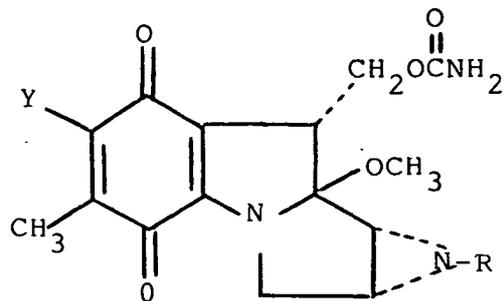


III



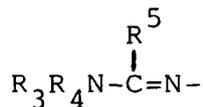
IV

en contact avec 1 proportion moléculaire d'un mitosane de formule V



V

où R , R^7 , R^8 , Alk_1 et Alk_2 sont tels que définis dans la revendication 2 et Y représente un radical alcoxy inférieur comptant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule VI



VI

où R^5 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur, phényle, alcoyl(inférieur)phényle, alcoxy(inférieur)phényle, halophényle, aminophényle ou nitrophényle,

R^3 et R^4 représentent indépendamment un radical alcoyle inférieur ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont unis un radical pyrrolidine, 2- ou 3-alcoyl(inférieur)pyrrolidine, pipéridine, 2-, 3- ou 4-alcoyl(inférieur)pipéridine, 2,6-dialcoyl(inférieur)pipéridine, pipérazine, pipérazine 4-substituée (dont le substituant en position 4 est un radical alcoyle ou carboalcoxy comptant chacun 1 à 8 atomes de carbone, phényle, méthylphényle, méthoxyphényle, halophényle, nitrophényle ou benzyle), azépine, 2-, 3-, 4- ou 5-alcoyl(inférieur)azépine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine-1-oxyde ou thiomorpholine-1,1-dioxyde, étant entendu que chacun des radicaux alcoyle inférieur, alcanoylé inférieur et alcoxy inférieur précités compte

1 à 6 atomes de carbone

dans des conditions de réaction, dans un liquide organique inerte à l'égard de la réaction, à une température d'environ -15 à +50°C pendant une durée suffisante pour la formation d'une quantité appréciable du produit de formule I ou de formule II.

14 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(phényldithio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

15 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(2-hydroxyéthylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

16 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(2-pyridylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

17 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(4-méthoxyphényldithio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

18 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(4-nitrophényldithio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

19 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(2-nitrophényldithio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

20 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(2,4-dinitrophényldithio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

21 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(3-nitro-2-pyridylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

22 - Composé suivant la revendication 2, qui est le 7-[2-(5-nitro-2-pyridylthio)éthylamino]-9a-méthoxymitosane.

Bruxelles, le 10 avril 1984

P.Pon.de: BRISTOL-MYERS COMPANY

OFFICE KIRKPATRICK - G.C.PLUCKER

