

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 20.09.06.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.03.08 Bulletin 08/12.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT
Société anonyme — FR et COMMISSARIAT A L'ENER-
GIE ATOMIQUE — FR.

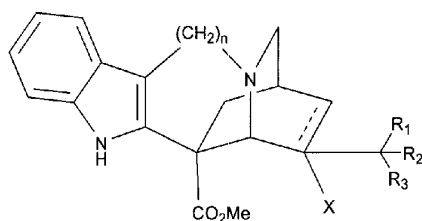
72 Inventeur(s) : MOISAN LIONEL, COMESSE SEBAS-
TIEN et GIOVANELLI EMERSON.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54 DERIVES FLUORES DE CATHARANTHINE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME
PRECURSEURS D'ALCALOIDES DIMERES DE VINCA.

57 Les dérivés fluorés de catharanthine selon l'invention
répondent à la formule générale I :



I

- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment les uns
des autres un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe
méthyle, à la condition toutefois que l'un au moins des radi-
caux R₁ et R₂ représente un atome de fluor, et
n = 1 ou 2.

dans laquelle :

- la ligne en pointillée exprime la possibilité de la présen-
ce d'une double liaison lorsque la substitution -X est absen-
te ou bien d'une simple liaison lorsque -X désigne une
substitution pour un groupement :

- OR,
- NR'R'',
- SR, ou

• un atome d'halogène avec R, R' et R'' désignant indé-
pendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou
un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₆.



1

La présente invention concerne des dérivés fluorés de catharanthine, leur préparation et leur utilisation comme précurseurs d'alcaloïdes dimères de Vinca fluorés, et en particulier de la vinflunine.

5 La vinflunine 1 est un agent anticancéreux à large spectre développé par les laboratoires Pierre Fabre. Cette molécule est un analogue fluoré de la Navelbine® 5 qui est le médicament de référence pour le traitement des cancers du sein et des bronches. La structure de la vinflunine est très proche de celle
10 de la Navelbine® dont elle ne diffère que par la présence d'un groupement gem-difluoré en C_{20'}, et par l'absence de la double liaison C_{3'}-C_{4'}. La vinflunine 1 (Javlor®) est le composé fluoré le plus actif découvert au cours de ces dernières années. Il est actuellement en phase III d'essais cliniques dans le traitement
15 des cancers du sein, de la vessie et du poumon et s'annonce aujourd'hui comme la molécule la plus prometteuse issue de la famille des alcaloïdes de *Vinca*.

La vinflunine est préparée industriellement à partir du précurseur anhydrovinblastine 4 qui est obtenu par le couplage
20 de deux sous unités : catharanthine 2 et vindoline 3 qui sont directement extraites des feuilles de pervenche de Madagascar (Schéma 1).

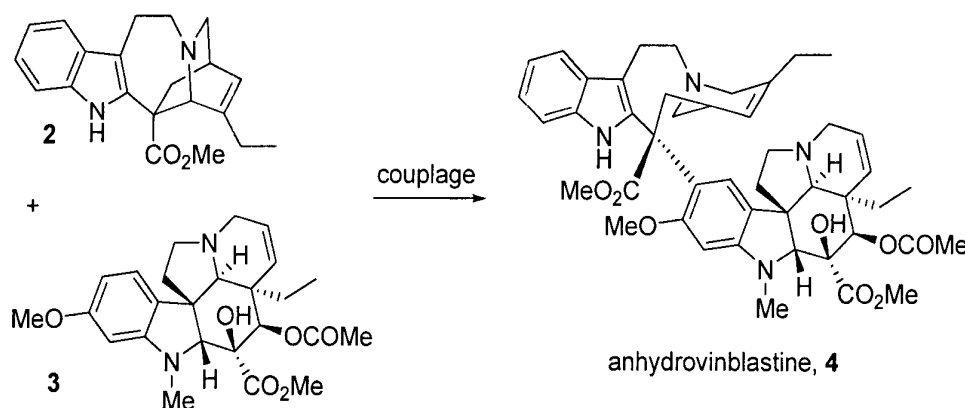


Schéma 1

L'anhydrovinblastine 4 peut ensuite être transformée en Navelbine® 5 par contraction de cycle ou en vinflunine 1 par introduction de deux atomes de fluor sur la chaîne latérale du fragment "nord" suivie d'une contraction de cycle (Schéma 2).

5 Cette opération de fluoration s'opère en milieu superacide (HF-SbF₅) en présence de CCl₄. Le procédé est particulièrement drastique, conduisant à une dégradation partielle de l'alcaloïde dimérique 4 et donc à une diminution du rendement chimique global de la transformation. La gem-difluoruration en 20' procède

10 avec une réduction concomitante de l'insaturation 3'-4'. Le centre stéréogène formé en 4' est de configuration absolue (S).

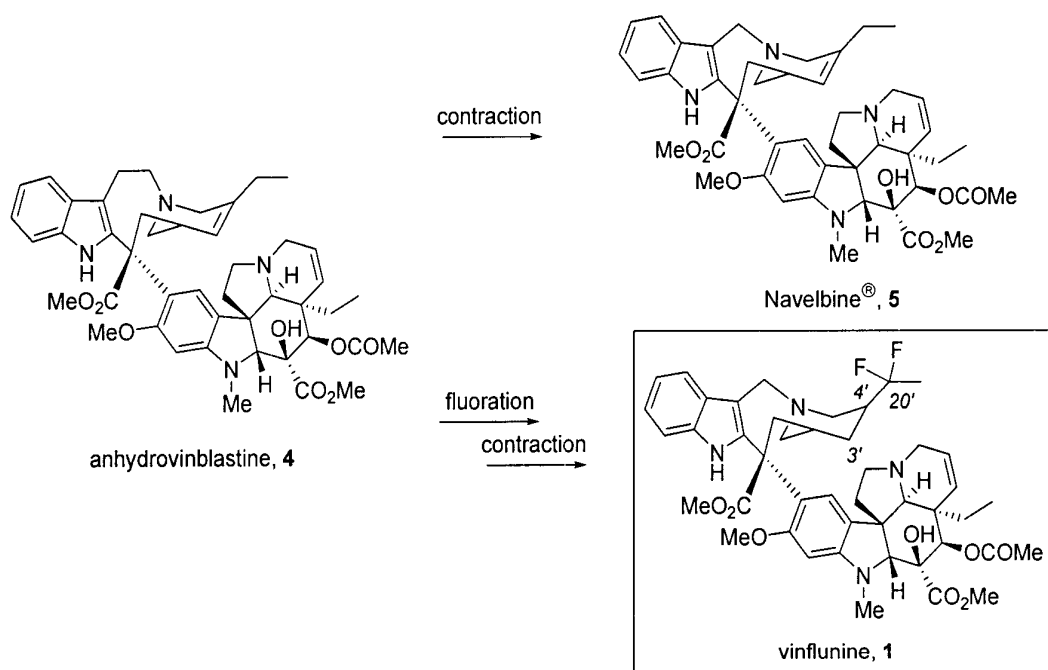


Schéma 2

15 Le rendement de l'étape de fluoruration de l'anhydrovinblastine 4 en milieu superacide est de l'ordre de 40 à 50%. L'anhydrovinblastine 4 est un produit à forte valeur ajoutée qui est par ailleurs l'intermédiaire clef dans la synthèse industrielle de la Navelbine® 5. L'étape de fluoruration

20 entraîne donc le sacrifice d'une quantité non négligeable de ce précieux intermédiaire. Cette situation risque de conduire à

terme à une forte augmentation de la demande en feuilles de Pervenche. Plusieurs stratégies sont donc à l'étude pour continuer le développement de la vinflunine 1 tout en assurant la production de la Navelbine®.

5 Partant du constat que la fluoration de l'anhydrovinblastine en milieu superacide ne modifie que son fragment "nord" qui est issu de la catharanthine, il a été préconisé, dans le cadre de la présente invention, une solution qui consiste à introduire les atomes de fluor directement sur le
10 squelette de la catharanthine 2. Cette approche présente plusieurs avantages : elle introduit le fluor en amont de la synthèse sur un produit à moins forte valeur ajoutée que l'anhydrovinblastine 4. Elle ne remet pas en cause le schéma de synthèse industriel puisqu'elle utilise également l'étape de
15 couplage biomimétique avec la vindoline 3. En effet, la difluoro-catharanthine 6 peut ensuite être couplée à la vindoline 3 pour obtenir la difluoro-anhydrovinblastine 7. Cette dernière est enfin convertie en deux temps en vinflunine 1, de manière bien connue de l'homme du métier, par une réaction de
20 contraction de cycle suivie d'une réaction de réduction de l'insaturation C_{3'}-C_{4'} (schéma 3).

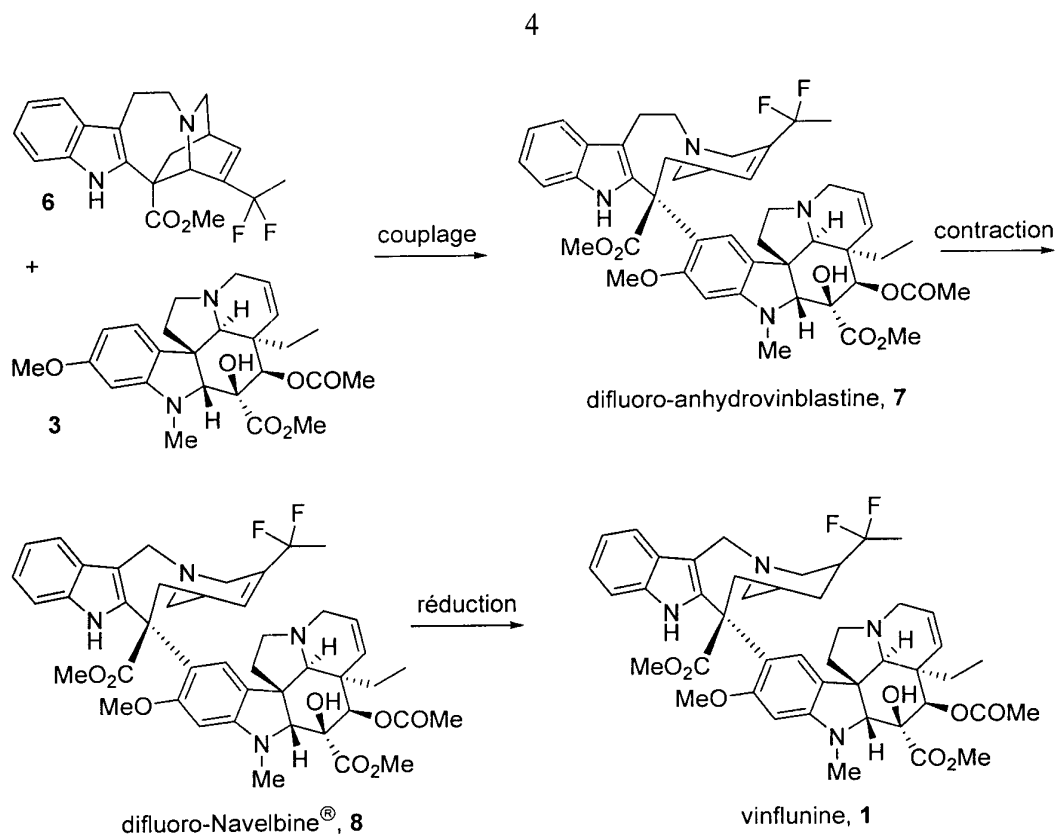
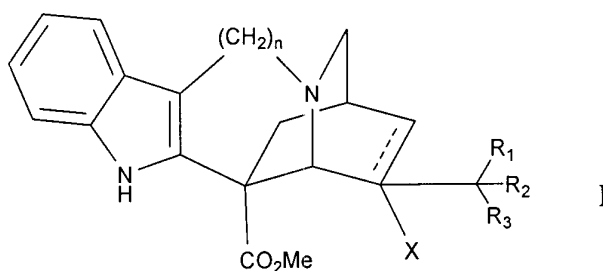


Schéma 3

Cette approche permet par ailleurs d'accéder à d'autres
 5 dérivés difluorés originaux (difluoro-anhydrovinblastine 7,
 difluoro-Navelbine[®] 8) qui ne sont pas accessibles en conditions
 conventionnelles superacides. Ces molécules sont d'autant plus
 intéressantes que l'étude de la relation structure activité a
 montré que la région 4' et 20' des alcaloïdes de *Vinca* est
 10 fortement liée à leur activité anti-tumorale. De plus, le
 couplage d'intermédiaires de synthèse (et dérivés) de la
 catharanthine fluorée permet également de produire d'autres
 dérivés fluorés originaux d'alcaloïdes dimères de *Vinca*.

Ainsi, la présente invention concerne des dérivés fluorés
 15 de catharanthine répondant à la formule générale I :

5



dans laquelle :

- la ligne en pointillée exprime la possibilité de la présence d'une double liaison lorsque la substitution -X est absente ou bien d'une simple liaison lorsque -X désigne une substitution pour un groupement :
 - OR,
 - NR'R'',
 - SR, ou
 - un atome d'halogène avec R, R' et R'' désignant indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₆,
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe méthyle, à la condition toutefois que l'un au moins des radicaux R₁ et R₂ représente un atome de fluor, et
- n = 1 ou 2.

La présente invention concerne également l'utilisation de ces
20 dérivés fluorés comme intermédiaires de synthèse utiles dans la
préparation d'alcaloïdes dimériques de Vinca fluorés, en
particulier comme partenaires réactionnels dans des réactions de
couplage avec la vindoline ou bien avec un dérivé de la
vindoline. En particulier, on obtiendra la vinflunine par
25 couplage de la vindoline et de la difluoro-catharanthine
conduisant à la difluoro-anhydrovinblastine qui, à son tour,
sera soumise à une réaction de contraction de cycle suivie d'une
réaction de réduction de la double liaison endocyclique en
position C_{3'} - C_{4'}.

L'introduction des atomes de fluor sur la catharanthine 2 pouvait être envisagée via oxydation la chaîne latérale de la catharanthine et fluoration. Des essais d'oxydation directe de la chaîne latérale n'ont cependant pas permis d'obtenir la catharanthine oxydée 9 avec des rendements qui soient satisfaisants.

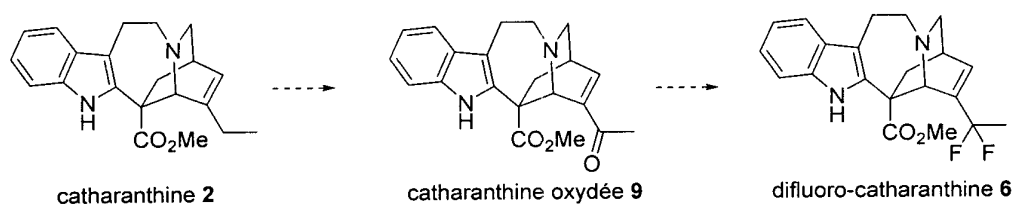


Schéma 4

10

L'activation de la chaîne latérale a néanmoins pu être réalisée par isomérisation de la double liaison endocyclique vers la position exocyclique avant aménagement fonctionnel. La réaction d'isomérisation de 2 en 10 est réalisée sous pression partielle d'hydrogène en présence de palladium sur charbon. Le noyau indole est ensuite protégé sous la forme d'un carbamate de méthyle 11 et l'azote tertiaire sous la forme d'un amide 12.

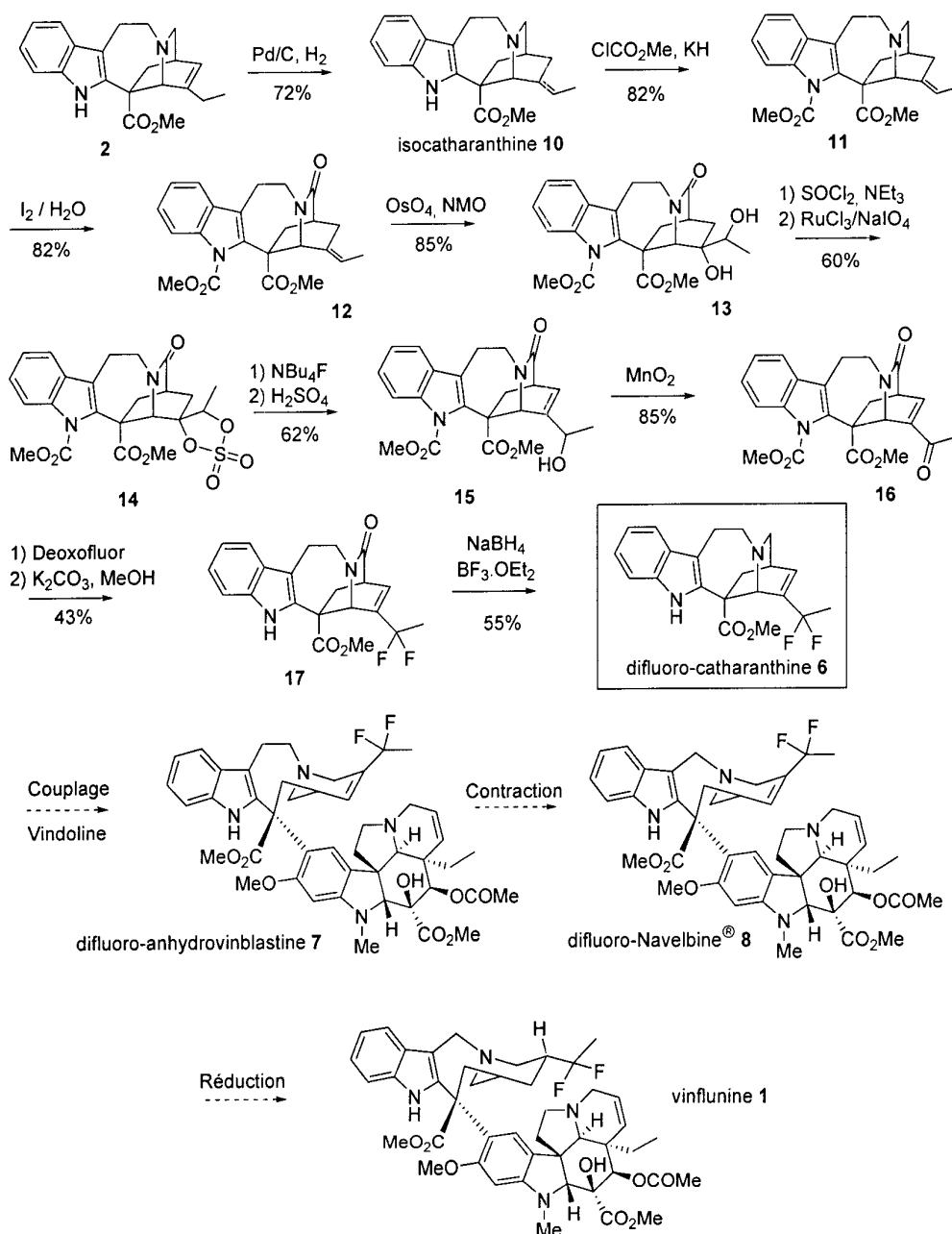


Schéma 5

La double liaison de **12** est ensuite dihydroxylée par OsO_4 et le diol résultant **13** est activé en deux temps sous la forme d'un sulfate cyclique **14**. L'alcool allylique **15** est obtenu par action de fluorure de tétrabutylammonium suivi d'un traitement à l'acide sulfurique. La fonction alcool est alors oxydée par MnO_2 et l'énone résultante **16** est difluorée par action du DeoxofluorTM

(trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)aminosulfure). Le groupement protecteur de l'indole (carbamate) est éliminé par l'action de carbonate de potassium dans le méthanol. Le groupement amide de 17 est enfin réduit pour conduire à la difluoro-catharanthine 6.

5 Cette dernière peut, au même titre que la catharanthine d'origine naturelle, être couplée à la vindoline pour fournir l'analogue fluoré de l'anhydrovinblastine (7) qui, après contraction de cycle, conduit à l'analogue fluoré de la Navelbine® (8). Enfin, une réduction sélective de l'insaturation
10 du fragment nord conduit à la vinflunine 1.

Des intermédiaires de synthèse de la difluoro-catharanthine 6 peuvent être valorisés par des aménagements fonctionnels qui ne conduisent pas à la difluoro-catharanthine mais à des analogues structuraux. Ces analogues peuvent, au même titre que
15 la catharanthine d'origine naturelle, être couplés à la vindoline pour conduire aux alcaloïdes dimères fluorés correspondants.

Ainsi, au départ de l'intermédiaire 13, une oxydation de la fonction alcool secondaire permet d'accéder à la cétone 18. Une
20 fluoration du cétoalcool 18 par du DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) génère le difluoro-alcool 19. Ce dernier pourrait, après les étapes de déprotections usuelles (→ 20) être couplé à la vindoline pour former l'analogue difluoré 21 de la vinblastine qui est également un alcaloïde aux propriétés
25 anticancéreuses remarquables (Schéma 6).

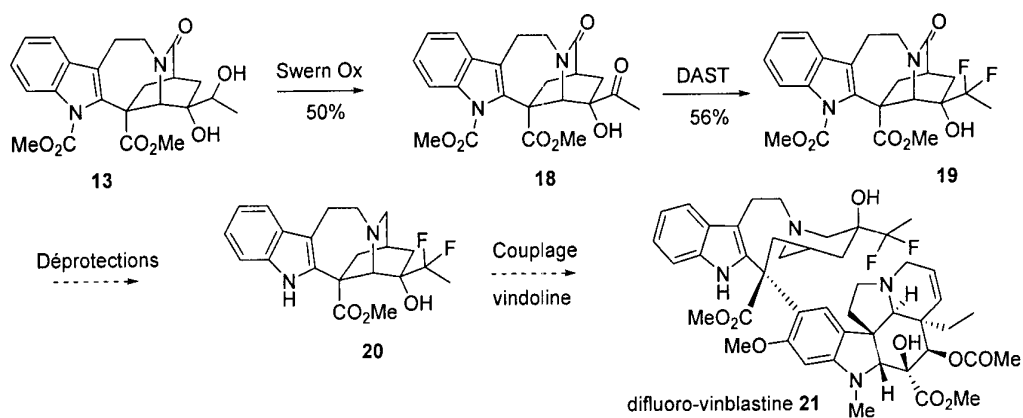


Schéma 6

Enfin, l'introduction d'un seul atome de fluor sur le squelette de la catharanthine est possible à partir de l'intermédiaire 15 (Schéma 7). Lorsque ce dernier est traité par du DAST, il se forme le produit de mono-fluoruration de la chaîne latérale (22). Comme déjà évoqué ci-dessus, ce produit conduit à la monofluoro-anhydrovinblastine 24 et à la monofluoro-Navelbine® 25 qui peut conduire à l'analogue monofluoré de la vinflunine par une étape supplémentaire de réduction de la double liaison.

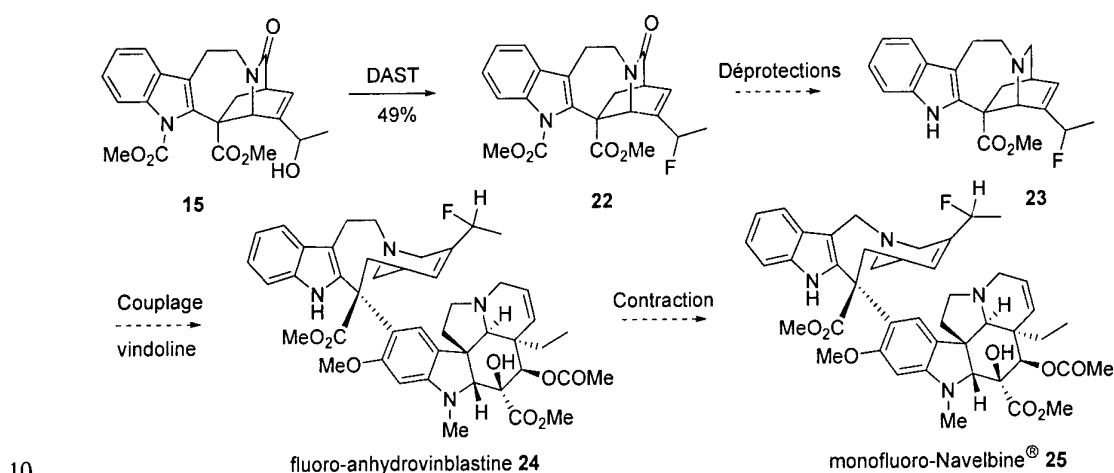


Schéma 7

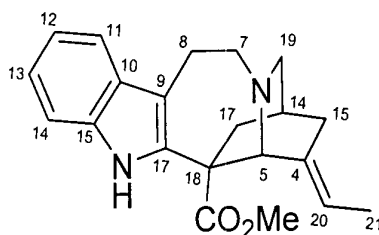
Il apparaît que la présente invention offre une stratégie alternative à la synthèse classique de la vinflunine, permettant la mise en oeuvre d'un procédé plus efficace et donc plus économique. Par ailleurs, l'utilisation d'intermédiaires fluorés de catharanthine selon l'invention, par exemple : la catharanthine mono-fluorée 23 et la difluorohydroxycatharanthine 20, dans des réactions de couplage avec la vindoline 3, permet la préparation de nouveaux alcaloïdes dimériques à potentialité anti-cancéreuse. D'autres analogues structuraux spécifiques de la Navelbine® et de la vinflunine peuvent être facilement accessibles par cette voie.

Tous les modes de préparation et schémas réactionnels décrits ci-dessus ont été détaillés dans le cas de la préparation de dérivés fluorés de catharanthine répondant à la formule générale (I) dans laquelle $n = 2$. Tous les dérivés

correspondants répondant à la formule générale (I) dans laquelle $n = 1$ peuvent être obtenus aisément par un procédé de contraction du cycle correspondant au niveau du pont Nord de la catharanthine, par des techniques bien connues de l'homme du
 5 métier et en particulier celles décrites par Andriamialisoa, R.Z. ; Langlois, N. ; Langlois Y. ; Potier P. Tetrahedron, 1980, 36, 3053-3060.

La présente invention sera décrite plus en détail à l'aide des exemples de préparation mentionnés ci-après à titre
 10 illustratif des principales étapes conduisant aux dérivés fluorés de catharanthine, et en particulier à la 20,20-difluoro-catharanthine.

Isocatharanthine (10)



15

A une suspension de palladium (10% en masse) sur charbon (5,7 g, 5,4 mmol, 0,2 équiv.) préalablement activé par de l'hydrogène dans du MeOH (150 mL) est ajoutée la (+)-
 20 catharanthine 2 (9,0 g, 26,8 mmol, 1 équiv.) en solution dans le MeOH (100 mL). Le mélange réactionnel est placé sous pression réduite en hydrogène (0,3 bar), puis isolé et laissé sous agitation réduite à température ambiante. La réaction est suivie par RMN ^1H jusqu'à disparition du produit de départ (environ 2
 25 h). Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur celite 545, puis recristallisé dans le MeOH pour conduire au composé 10 (6,5 g, 19,3 mmol, 72%) sous la forme de cristaux translucides.

Formule brute : $C_{21}H_{24}N_2O_2$

$M = 336 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,35$ (Hexane/ AcOEt 3/7)

$F = 78^\circ\text{C}-81^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) : 8,08 (sl, 1H, NH) ; 7,53 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, H-11) ; 7,26 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, H-14) ; 7,22-7,10 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,48-5,32 (m, 1H, H-20) ; 4,05 (s, 1H, H-5) ; 3,73 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,62-3,46 (m, 1H, H-7) ; 3,44-3,24 (m, 2H, H-7 et H-8) ; 3,18-3,10 (m, 1H, H-19) ; 3,08-2,92 (m, 2H, H-19 et H-8) ; 2,88-2,74 (m, 1H, H-1) ; 2,44-2,26 (m, 2H, H-3) ; 2,20-2,08 (m, 1H, H-2) ; 1,90-1,78 (m, 1H, H-1) ; 1,62 (d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 3H, H-21).

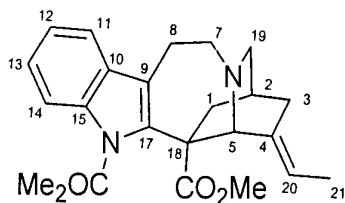
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 175,2 ; 137,7 ; 135,9 ; 129,5 ; 122,6 ; 120,1 ; 119,4 ; 119,0 ; 111,2 ; 111,1 ; 64,2 ; 56,1 ; 53,8 ; 53,3 ; 51,1 ; 38,0 ; 30,3 ; 27,9 ; 22,0 ; 13,4.

IR (film) : 3368, 2916, 2855, 1714, 1461, 1264, 740 cm^{-1} .

SM (ESI TOF) : 337 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100).

$[\alpha]_D^{20} = + 35$ ($c = 2,3$; CHCl_3)

N_a -carbométhoxyisocatharanthine (11)



20

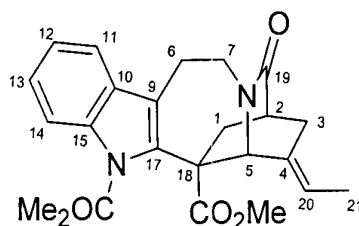
A une suspension d'hydrure de potassium (0,72 g, 6,3 mmol, 1,5 équiv.) dans du THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte à 0°C une solution de 10 (1,35 g, 4 mmol, 1 équiv.) dans du THF (20 mL). Après 30 minutes sous agitation à 0°C , est ajouté goutte-à-goutte du chloroformate de méthyle (0,5 mL, 6,3 mmol, 1,5 équiv.). Après 1 h sous agitation à 0°C , le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 18 h. Une solution aqueuse de K_2CO_3 saturée (10 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3×20 mL), les phases organiques sont collectées, séchées sur

30

Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie sur silice (Eluant : CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour conduire à 11 (1,3 g, 3,3 mmol, 82%) sous la forme d'un solide blanc.

- 5 Formule brute : C₂₃H₂₆N₂O₄ M = 394 g.mol⁻¹
 Rf = 0,4 (CH₂Cl₂/MeOH 94/6)
 F = 62°C-64°C
 RMN ¹H (CDCl₃) : 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-11) ; 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-14) ; 7,38-7,16 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,32-5,18 (m, 1H, H-20) ; 4,06 (s, 1H, H-5) ; 3,86 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,68 (m, 1H, H-7) ; 3,54 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,40-3,12 (m, 2H, H-7 et H-8) ; 2,99 (m, 1H, H-19) ; 2,86 (m, 1H, H-19) ; 2,80-2,65 (m, 2H, H-8 et H-1) ; 2,44 (d, J = 16 Hz, 1H, H-3) ; 2,30 (d, J = 16 Hz, 1H, H-3) ; 2,06 (m, 1H, H-2) ; 1,76 (d, J = 14Hz, 1H, H-1) ;
 15 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H, H-21).
 RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,4 ; 151,8 ; 138,1 ; 135,8 ; 129,5 ; 124,6 ; 122,7 ; 119,7 ; 118,2 ; 115,5 ; 60,6 ; 57,9 ; 54,1 ; 53,0 ; 52,0 ; 37,5 ; 29,7 ; 27,9 ; 21,8 ; 12,6.
 SM (ESI TOF) : 395 [M+H⁺] (100).
 20 SMHR (TOF MS ES+) :
 Valeur calculée pour C₂₃H₂₇N₂O₄ 395,1971
 Valeur trouvée 395,1956
 [α]_D²⁰ = + 48 (c = 1,0 ; CHCl₃)

- 25 N_a-carbométhoxy-19-oxoisocatharanthine (12)



- A 5 mL d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ (675 mg, 6,4 mmol, 9,3 équiv.) est ajoutée une solution de 11 (270 mg, 0,69 mmol, 1
 30 équiv.) dans le THF (10 mL). De l'iode (800 mg, 3,2 mmol, 4,6

équivalent.) en solution dans le THF (12 mL) est additionnée goutte à goutte à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 18 heures. Puis une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ (15 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 30 minutes. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du CH₂Cl₂ (3×20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie sur silice (Eluant : CH₂Cl₂/MeOH 98/2) pour conduire à 12 (230 mg, 0,56 mmol, 82%) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute : C₂₃H₂₄N₂O₅

M = 408 g.mol⁻¹

R_f = 0,4 (CH₂Cl₂/MeOH 94/6)

F = 94°C-96°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,04-7,97 (m, 1H, H-11) ; 7,52-7,43 (m, 1H, H-14) ; 7,36-7,21 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,53-5,41 (m, 1H, H-20) ; 4,66 (s, 1H, H-5) ; 4,32-4,17 (m, 1H, H-7) ; 3,93 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,28-3,15 (m, 3H, H-7 et H-8) ; 2,97 (dd, J = 14 Hz et J = 1,8 Hz, 1H, H-1) ; 2,84-2,76 (m, 1H, H-2) ; 2,56-2,48 (m, 2H, H-3) ; 2,00-1,89 (m, 1H, H-1) ; 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H, H-21).

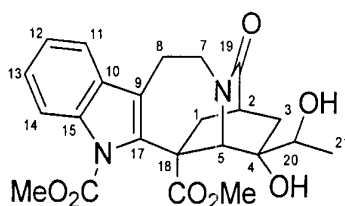
RMN ¹³C (CDCl₃) : 174,6 ; 172,0 ; 151,6 ; 136,4 ; 135,1 ; 132,5 ; 129,2 ; 124,9 ; 122,8 ; 120,9 ; 118,1 ; 117,0 ; 115,6 ; 61,5 ; 60,1 ; 58,7 ; 53,2 ; 52,1 ; 40,3 ; 38,9 ; 37,2 ; 28,5 ; 21,2 ; 20,8 ; 13,9 ; 13,1.

SM (ESI TOF) : 409 [M+H⁺] (100); 817 [2M+H⁺] (34).

[α]_D²⁰ = + 255 (c = 0,4 ; CHCl₃)

(4*R*, 20*R*)-N_a-carbométhoxy-3-hydro-4,20-dihydroxy-19-

oxocatharanthine (13)



A une solution de 12 (1,26 g, 3,08 mmol, 1 équiv.) dans un mélange acétone/eau (8/1) (27 mL) à 0°C sont ajoutés OsO₄ en solution dans le *t*-BuOH (2,5%, 1,9 mL, 0,154 mmol, 0,05 équiv.), puis par portion sur 15 minutes NMO (0,72 g, 6,2 mmol, 2 équiv.). Après 15 minutes à 0°C, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 18 h. La réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (15 mL) et d'eau (15 mL) et laissée sous agitation pendant 20 minutes. Le mélange réactionnel est extrait avec du CH₂Cl₂ (4×30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie sur silice (Eluant : CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour conduire à 13 (1,16 g, 2,61 mmol, 85%) sous forme d'un solide blanc.

Formule brute : C₂₃H₂₆N₂O₇ M = 442 g.mol⁻¹

R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

F = 102°C-104°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-11) ; 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-14) ; 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 4,77 (s, 1H, H-5) ; 4,30-4,18 (m, 1H, H-7) ; 4,05-3,93 (m, 1H, H-20) ; 3,92 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,63 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,34-3,08 (m, 3H, H-7 et H-8) ; 2,88 (dd, *J* = 14,0 Hz *J* = 1,8 Hz, 1H, H-1) ; 2,65-2,60 (m, 1H, H-2) ; 2,02-1,74 (m, 3H, H-1 et H-3) ; 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-21).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 174,1 ; 172,5 ; 151,7 ; 135,3 ; 129,0 ; 125,1 ; 123,0 ; 118,2 ; 117,2 ; 115,6 ; 69,8 ; 59,2 ; 55,9 ; 53,4 ; 53,3 ; 52,9 ; 42,1 ; 38,5 ; 37,5 ; 36,7 ; 21,1 ; 17,8.

IR (pastille KBr) : 3402, 2954, 1741, 1657, 1458, 760 cm⁻¹

SM (ESI TOF) : 443 [M+H⁺] (11); 465 [M+Na⁺] (100); 907 [2M+Na⁺] (36).

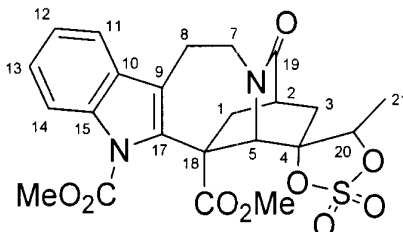
SMHR (TOF MS ES+) :

Valeur calculée pour C₂₃H₂₆N₂O₇Na 465,1638

Valeur trouvée 465,1631

$$[\alpha]_D^{20} = + 97 \text{ (c = 0,5 ; CHCl}_3\text{)}$$

(4*R*, 20*R*)-*N*_a-carbométhoxy-3-hydro-4,20-dihydroxysulfate-19-oxocatharanthine (14)



5

- A une solution du diol 13 (200 mg, 0,45 mmol, 1 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (5 mL) à 0°C sont ajoutés de la triéthylamine (0,15 mL, 1,04 mmol, 2,3 équiv.) puis, goutte-à-goutte, du chlorure de thionyle (43 µL, 0,59 mmol, 1,3 équiv.). Après 30 min à 0°C la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée en NaCl (5 mL) et d'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3×10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide.
- Le brut est alors directement placé dans un mélange de 7,5 mL CH₃CN et 6,5 mL H₂O et est mis sous forte agitation. Du RuCl₃ (5 mg, 0,023 mmol, 0,05 équiv.) et du NaIO₄ (242 mg, 1,13 mmol, 2,5 équiv.) sont alors additionnés successivement et après 1h30 de l'Et₂O (12 mL) est additionné. L'agitation est maintenue 10 min.
- La phase aqueuse est extraite par 3×10 mL Et₂O puis les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (30 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (30 mL) et une solution saturée en NaCl (30 mL). La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Une purification par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 98/2) conduit à 14 (137 mg, 0,27 mmol, 60%) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute : C₂₃H₂₄N₂O₉S

M = 504 g.mol⁻¹

R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

F = 140°C-142°C

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-11) ; 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-14) ; 7,37-7,30 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,12 (s, 1H, H-5) ; 4,75 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, H-20) ; 4,24-4,13 (m, 1H, H-5) ; 3,99 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,68 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,53-3,47 (m, 1H, H-7) ; 3,35-2,95 (m, 2H, H-8) ; 2,97 (dd, $J = 14,0$ Hz et $J = 1,6$ Hz, 1H, H-1) ; 2,90-2,85 (m, 1H, H-2) ; 2,45-2,38 (m, 2H, H-3) ; 2,02-1,96 (m, 1H, H-1) ; 1,64 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, H-21).

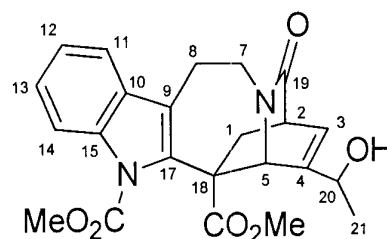
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 173,2 ; 171,5 ; 152,4 ; 136,1 ; 134,8 ; 129,3 ; 125,6 ; 123,5 ; 118,8 ; 117,5 ; 116,0 ; 94,8 ; 84,9 ; 56,9 ; 55,1 ; 54,0 ; 53,4 ; 40,9 ; 38,4 ; 37,7 ; 32,3 ; 21,2 ; 15,8.

IR (pastille KBr) : 1735, 1687, 1459, 1382, 1215, 904 cm^{-1} .

SM (ESI TOF) : 505 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100); 1009 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ (13).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +165$ ($c = 0,3$; CHCl_3)

15 (20R)-N_a-carbométhoxy-20-hydroxy-19-oxocatharanthine (15)



A une solution du sulfate 14 (1,59 g, 3,16 mmol, 1 équiv.) dans le THF (25 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution de NBu_4F (1M dans le THF, 6,3 mL, 6,3 mmol, 2 équiv.). Après 18h sous agitation à température ambiante, une solution de H_2SO_4 2M dans le THF (37 mL) et 3,7 mL d'eau sont ajoutés. Après 48h sous agitation à température ambiante, une solution saturée en NaHCO_3 est ajoutée (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×50 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous vide. Le brut est par chromatographie sur silice et 15 (828 mg, 1,95 mmol, 62%) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

$M = 424 \text{ g.mol}^{-1}$

30 $R_f = 0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

F = 188°C-190°C

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-11) ; 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-14) ; 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 6,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H, H-3) ; 5,24 (d, J = 1,7Hz, 1H, H-5) ; 4,41-4,33
 5 (m, 1H, H-20) ; 4,17-4,03 (m, 1H, H-7) ; 3,94 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,57 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,47-3,17 (m, 4H, H-8, H-2 et H-7) ; 2,88 (dd, J = 14,0 Hz et J = 1,8 Hz, 1H, H-1) ; 2,02 (dd, J = 14,0 Hz et J = 1,8 Hz, 1H, H-1) ; 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 3H, H-21).

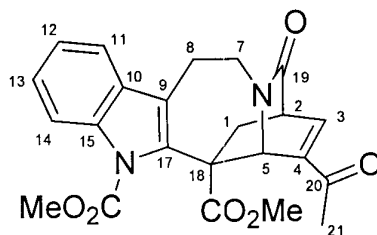
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 174,1 ; 173,8 ; 152,0 ; 145,3 ; 136,6 ; 135,3 ;
 10 129,3 ; 128,5 ; 125,1 ; 123,1 ; 118,4 ; 116,7 ; 115,8 ; 67,1 ; 58,0 ; 54,3 ; 53,6 ; 52,8 ; 44,0 ; 40,7 ; 38,4 ; 21,3 ; 21,1.

IR (pastille KBr) : 3414, 2944, 1743, 1653, 1458, 1437, 1327, 1242, 754 cm^{-1} .

SM (ESI TOF) : 447 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ (100); 871 $[2\text{M}+\text{Na}^+]$ (64).

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +181$ (c = 0,7 ; CHCl_3)

Na -carbométhoxy-19,20-dioxocatharanthine (16)



20 Une solution de l'alcool allylique 15 (100 mg, 0,236 mmol, 1 équiv.) dans 8 mL de dichlorométhane est refroidie à 0°C. 140 mg de dioxyde de manganèse activé (16 mmol, 70 équiv.) y sont additionnés en une seule fois. La suspension noire obtenue est agitée à 0°C pendant 1h30 sous atmosphère d'azote puis ramenée à
 25 température ambiante.

Le mélange réactionnel est filtré sur de la célite 545 lavée ensuite abondamment à l'aide de dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour conduire à l'énone 16 (85 mg, 0,201 mmol, 85%) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute : $C_{23}H_{22}N_2O$ 6M = 422 g.mol⁻¹

Rf = 0,4 (EtOAc)

F = 108°C-110°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-11) ; 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-14) ; 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H, H-3) ; 7,37-7,23 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-5) ; 4,18-4,02 (m, 1H, H-7) ; 3,91 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,65 (m, 1H, H-2) ; 3,49 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,48-3,34 (m, 1H, H-8) ; 3,32-3,16 (m, 2H, H-7 et H-8) ; 2,82 (dd, J = 12,8 Hz et J = 2,4 Hz, 1H, H-1) ; 2,35 (s, 3H, H-21) ; 2,07 (dd, J = 13,4 Hz et J = 3,0 Hz, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 193,3 ; 172,2 ; 171,6 ; 151,9 ; 143,6 ; 142,3 ; 135,8 ; 135,3 ; 129,2 ; 125,2 ; 123,1 ; 118,4 ; 117,0 ; 115,8 ; 57,3 ; 53,5 ; 52,6 ; 52,5 ; 45,5 ; 41,3 ; 37,4 ; 24,6 ; 20,9.

IR (pastille KBr) : 1740, 1668, 1252, 751 cm⁻¹.

SM (ESI TOF) : 423 [M+H⁺] (10); 445 [M+Na⁺] (100); 867 [2M+Na⁺] (32).

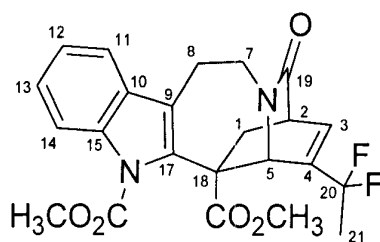
SMHR (TOF MS ES+) :

Valeur calculée pour $C_{23}H_{22}N_2O_6Na$	445,1376
---	----------

Valeur trouvée	445,1357
----------------	----------

$[\alpha]_D^{20} = +183$ (c = 1,8 ; CHCl₃)

20,20-difluoro-19-oxocatharanthine (17)

Fluoration : N_a-carbométhoxy-20,20-difluoro-19-oxocatharanthine

25

L'énone 16 (300 mg, 0,71 mmol, 1 équiv.) est mise en solution dans le Deoxofluor™ (3 mL, 16,4 mmol, 23 équiv.). Trois gouttes d'éthanol sont alors additionnées et le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 80°C pendant 24 h. 0,6

30

mL de Deoxofluor™ (3,3 mmol, 5 équiv.) et deux gouttes d'éthanol sont encore ajoutées et l'agitation est poursuivie à cette température pendant 48 h supplémentaires (la réaction est suivie par RMN ^1H jusqu'à disparition du produit de départ). Le milieu réactionnel est dilué dans 200 mL de dichlorométhane et 100 mL d'une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 sont alors additionnés. Le mélange est laissé 15 min sous agitation à température ambiante, puis la phase aqueuse est extraite par 3×50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié par deux filtrations sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 et $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{AcOEt}$ 6/4) et le résidu engagé dans l'étape suivante.

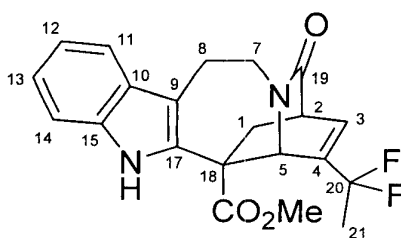
Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_2$

$M = 444 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,3$ (Hexane/AcOEt 40/60)

RMN ^1H (CDCl_3) : 8,01-7,99 (m, 1H, H-11) ; 7,53-7,47 (m, 1H, H-14) ; 7,38-7,28 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 6,87-6,77 (m, 1H, H-3) ; 5,36 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H-5) ; 4,20-4,03 (m, 1H, H-7) ; 3,93 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,61-3,54 (m, 1H, H-2) ; 3,57 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,45-3,20 (m, 3H, H-8 et H-7) ; 2,93-2,83 (m, 1H, H-1) ; 2,09-1,98 (m, 1H, H-1) ; 1,81 (dd, $J = 18 \text{ Hz}$, $J = 18 \text{ Hz}$, 3H, H-21).

Déprotection de l'indole : 20,20-difluoro-19-oxocatharanthine (17)



A une solution de la difluoro-catharanthine protégée précédente dans 100 mL de méthanol sont ajoutés en une seule fois 2 g de carbonate de potassium (14,5 mmol) et la suspension est agitée à température ambiante pendant 18 h. 50 mL d'eau sont alors ajoutés au milieu réactionnel devenu limpide et le mélange est extrait par 3×50 mL de dichlorométhane. Les phases

organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est précipité dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3 pour conduire à 17 (118 mg, 0,307 mmol, 43% sur deux étapes) sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

$M = 386 \text{ g.mol}^{-1}$

Rf = 0,3 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

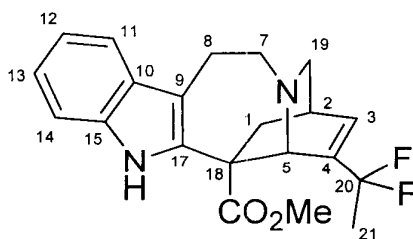
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,95 (s, 1H, NH) ; 7,52 (d, $J = \text{Hz}$, 1H, H-11) ; 7,26 (d, $J = \text{Hz}$, 1H, H-14) ; 7,16-7,11 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 6,83 (m, 1H, H-3) ; 5,55 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H, H-5) ; 4,24 (m, 1H, H-7) ; 3,67 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,58 (m, 1H, H-2) ; 3,36-3,24 (m, 3H, H-8 et H-7) ; 2,82 (dd, $J = 13 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, H-1) ; 2,27 (dd, $J = 13 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, H-1) ; 1,82 (dd, $J = 18 \text{ Hz}$, $J = 18 \text{ Hz}$, 3H, H-21).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 172,8 ; 171,6 ; 139,5 (t, $J = 30 \text{ Hz}$) ; 135,8 ; 135,2 (t, $J = 9 \text{ Hz}$) ; 133,8 ; 127,7 ; 122,4 ; 119,7 ; 119,1 (t, $J = 233 \text{ Hz}$) ; 118,4 ; 110,6 ; 108,8 ; 56,3 ; 53,6 ; 53,0 ; 44,0 ; 42,8 ; 35,6 ; 22,4 (t, $J = 28 \text{ Hz}$) ; 20,7.

$[\alpha]_D^{20} = +155$ (c = 0,4 ; CHCl_3).

20

20,20-difluorocatharanthine (6)



A une solution de 17 (140 mg, 0,36 mmol, 1 équiv.) dans 50 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés en une fois 360 mg de borohydrure de sodium (9,5 mmol, 26,5 équiv.). La suspension obtenue est refroidie à 0°C et placée sous agitation et atmosphère d'azote. 1,9 mL (14,6 mmol, 40,5 équiv.) d'éthérate diéthylique de trifluoroborane sont additionnés goutte-à-goutte puis le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 3h. Le solvant est évaporé sous vide et remplacé

par 30 mL de méthanol auxquels sont ajoutés 6 mL d'eau et 4,5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. L'ensemble est mis sous agitation à température ambiante pour 15h. Le méthanol est évaporé et remplacé par 20 mL de dichlorométhane. Le milieu est
 5 neutralisé par addition de 40 mL d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis extrait par 3x20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, sont concentrées sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH
 10 98/2) aboutit à 74 mg (0,2 mmol, 55%) de 6 sous la forme d'un solide blanc.

Formule brute : C₂₁H₂₂F₂N₂O₂

M = 372 g.mol⁻¹

Rf = 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

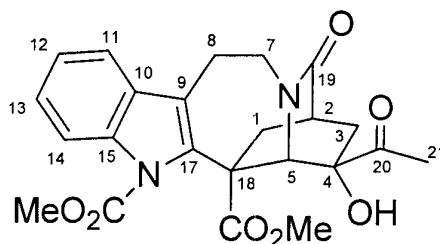
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,68 (s, 1H, NH) ; 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11) ; 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-14) ; 7,20 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, H-13) ; 7,14 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, H-12) ; 6,61 (m, 1H, H-3) ; 4,64 (d, J = 2 Hz, 1H, H-5) ; 3,72 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,63 (ddd, J = 14 Hz, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-7) ; 3,43 (ddd, J = 14 Hz, J = 5 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-7) ; 3,32 (ddd, J = 17 Hz, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-8) ; 3,01 (ddd, J = 17 Hz, J = 5 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-8) ; 2,88 (m, 3H, H-2 et H-19) ; 2,81 (dd, J = 13 Hz, J = 2 Hz, 1H, H-1) ; 1,84 (dd, J = 18 Hz, J = 18 Hz, 3H, H-21) ; 1,81 (d, J = 13 Hz, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,4 ; 143,3 (t, J = 28 Hz) ; 136,1 ; 135,3 ; 132,1 (t, J = 9 Hz) ; 128,8 ; 122,1 ; 119,7 (t, J = 232 Hz) ; 119,4 ; 118,3 ; 110,6 ; 110,4 ; 57,0 ; 55,3 ; 52,7 ; 52,3 ; 47,0 ; 37,0 ; 30,8 ; 22,6 (t, J = 28 Hz) ; 21,6.

SM (ESI TOF) : 353 [M-HF+H⁺] (6) ; 373 [M+H⁺] (100).

[α]_D²⁰ = + 43 (c = 0,4 ; CHCl₃).

(4R)-N_a-carbométhoxy-3-hydro-4-hydroxy-19,20-dioxocatharanthine
(18)



5 A une solution de chlorure d'oxalyle (0,56 mL, 6,47 mmol, 2,2 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (25 mL) maintenue à -65°C (température interne) est ajouté goutte à goutte du DMSO (1,15 mL, 16,2 mmol, 5,5 équiv.) en solution dans CH₂Cl₂ (0,850 mL). Le mélange est agité pendant 20 min, puis une solution du diol 13 (1,3 g, 2,94
10 mmol, 1 équiv.) dans du CH₂Cl₂ (25 mL) est additionnée goutte à goutte en contrôlant la température entre -60°C et -65°C. Après 45 min d'agitation, de la triéthylamine (3,7 mL, 26,5 mmol, 9,0 équiv.) est ajoutée, puis la température du mélange est ramenée à l'ambiante sur une période de 45 min. De l'eau (20 mL) et de
15 la saumure (10 mL) sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est extrait avec du CH₂Cl₂ (3×50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : CH₂Cl₂/MeOH 97/3) pour conduire au céto-alcool 18 (647
20 mg, 1,47 mmol, 50%) sous la forme d'un solide blanc et 13 (520 mg, 1,17 mmol, 40%).

Formule brute : C₂₃H₂₄N₂O₇

M = 440 g.mol⁻¹

F = 123°C-125°C

R_f = 0,2 (AcOEt)

25 RMN ¹H (CDCl₃) : 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-11) ; 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-14) ; 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,16 (sl, 1H, OH) ; 5,04 (s, 1H, H-5) ; 4,23-4,04 (m, 1H, H-7) ; 3,91 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,48 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,41-3,35 (m, 2H, H-7 et H-8) ; 3,35-3,11 (m, 1H, H-8) ; 2,85 (dd, J = 14,0 Hz et J = 1,8
30 Hz, 1H, H-1) ; 2,79-2,71 (m, 1H, H-2) ; 2,59 (d, J = 14,0 Hz,

1H, H-3) ; 2,25 (s, 3H, H-21) ; 2,26-2,15 (m, 1H, H-3) ; 1,91-1,79 (m, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 204,5 ; 174,3 ; 173,0 ; 151,9 ; 137,1 ; 135,0 ; 129,3 ; 125,1 ; 123,1 ; 118,4 ; 116,6 ; 115,8 ; 57,6 ; 54,9 ; 53,5 ; 52,7 ; 42,1 ; 38,9 ; 38,6 ; 34,9 ; 24,7 ; 21,2.

IR (pastille KBr) : 3270, 2953, 1732, 1652, 1461, 759, 747 cm^{-1} .

SM (ESI TOF) : 441 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100).

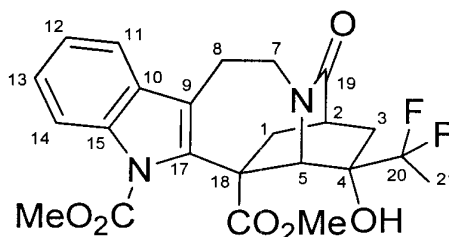
SMHR (TOF MS ES+) :

Valeur calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ 463,1481

10 Valeur trouvée 463,1472

$[\alpha]_D^{20} = +121$ ($c = 0,4$; CHCl_3)

(4R)-N_a-carbométhoxy-20,20-difluoro-3-hydro-4-hydroxy-19-oxocatharanthine (19)



15

A une solution de céto-alcool 18 (44 mg, 0,1 mmol, 1 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (1 mL) à -78°C est ajouté le DAST (67 μL , 0,5 mmol, 5 éq). Le mélange réactionnel est ensuite
20 laissé sous agitation à température ambiante pendant 18h. Puis une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10% (5 mL) est additionnée goutte à goutte à 0°C , le mélange est laissé 15 min sous agitation à température ambiante, puis la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3×10 mL). Les phases organiques sont
25 rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié par chromatographie sur silice (Eluant : Hexane/AcOEt 6/4) pour conduire à 19 (26 mg, 0,056 mmol, 56%).

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$

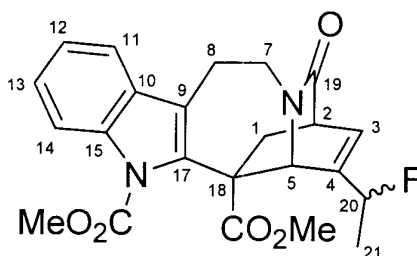
$M = 462 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,3$ (EtOAc)

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-11) ; 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-14) ; 7,36-7,26 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 5,74 (s, 1H, H-5) ; 4,21-4,05 (m, 1H, H-7) ; 3,97 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,66 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,30-3,15 (m, 4H, H-8, H-7 et H-1) ; 2,73 (m, 1H, H-2) ; 2,62-2,52 (m, 1H, H-1) ; 2,15-2,05 (m, 1H, H-3) ; 1,83 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-1) ; 1,66 (dd, $J = 19$ Hz, $J = 19$ Hz, 3H, H-21).

SM (ESI TOF) : 485 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ (100).

10 N_a -carbométhoxy-20-fluoro-19-oxocatharanthine (22)



A une solution de DAST (8 μL , 0,06 mmol, 1,2 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (0,1 mL) est ajouté l'alcool allylique 15 (20 mg, 0,05 mmol, 1 équiv.) dans du CH_2Cl_2 (0,7 mL). Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 15 min. Puis une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 (2 mL) est additionnée goutte à goutte à 0°C , le mélange est laissé 15 min sous agitation à température ambiante, puis la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 $\times$ 2 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide. Le brut est alors purifié sur plaque préparative de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) pour conduire à 22 (10 mg, 0,023 mmol, 49%) sous la forme de deux épimères A et B (solide blanc).

25 Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5$ $M = 426 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

RMN ^1H (CDCl_3) : 8,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-11) ; 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-14) ; 7,35-7,20 (m, 2H, H-12 et H-13) ; 6,53-6,48 (m, 1H, H-3) ; 5,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H A, H-5) ; 5,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H B, H-5) ; 4,98 (dq, $J = 47,6\text{Hz}$ et $J = 6,1$ Hz, 1H, H-

20) ; 4,20-4,04 (m, 1H, H-7) ; 3,93 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,59 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,53-3,48 (m, 1H, H-7) ; 3,43-3,19 (m, 3H, H-8 et H-2) ; 2,89-2,77 (m, 1H, H-1) ; 1,90 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H, H-1) ; 1,51 (dd, $J = 23,8$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H A, H-21) ; 1,46 (dd, $J =$
 5 23,8 Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H B, H-21).

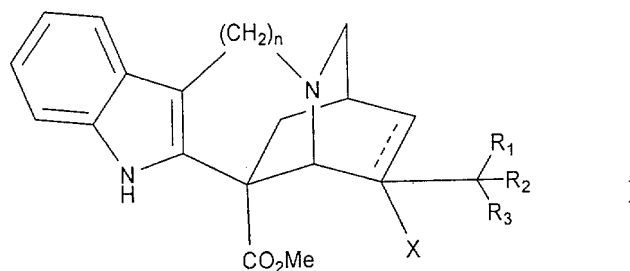
RMN ¹³C (CDCl₃) : 173,5 ; 171,8 ; 171,6 ; 151,9 ; 142,1 ; 141,9 ; 136,5 ; 136,4 ; 135,3 ; 130,0 ; 129,3 ; 125,1 ; 123,1 ; 118,3 ; 116,8 ; 115,8 ; 87,7 (d, $J = 161$ Hz) ; 87,6 (d, $J = 161$ Hz) ; 57,9 ; 57,7 ; 55,2 ; 54,7 ; 53,4 ; 53,3 ; 52,6 ; 44,3 ; 41,1 ;
 10 40,9 ; 40,6 ; 38,7 ; 37,4 ; 29,6 ; 21,5 ; 21,1 ; 19,1 (d, $J = 23$ Hz) ; 18,4 (d, $J = 23$ Hz).

SM (ESI TOF) : 465 [M + K⁺] (100), 891 [2M + K⁺] (33).

Ainsi, la 20,20-difluoro-catharanthine (6), la (4R)-N_a-
 15 carbométhoxy-20,20-difluoro-3-hydro-4-hydroxy-19-oxocatharanthine (19) après déprotections et la N_a-carbométhoxy-20-fluoro-19-oxocatharanthine (22) après déprotections, peuvent être couplées, de manière en soi bien connue dans l'état de la technique, avec la vindoline, puis soumis à une réaction de
 20 contraction de cycle et le cas échéant à une réduction de la double liaison endocyclique C3'-C4', afin de conduire respectivement à la vinflunine (1), à la difluoro-vinblastine (21) et à la mono-fluoro-Navelbine[®] (25), qui à son tour peut être soumise à une étape supplémentaire de réduction de la
 25 double liaison pour conduire à l'analogue monofluoré de la vinflunine.

Revendications

1. Dérivés fluorés de catharanthine répondant à la formule générale I:



5

dans laquelle :

- la ligne en pointillée exprime la possibilité de la présence d'une double liaison lorsque la substitution -X est absente ou bien d'une simple liaison lorsque -X désigne une substitution pour un groupement :
- 10 - OR,
- NR'R'',
- SR, ou
- un atome d'halogène avec R, R' et R'' désignant indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou
- 15 un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₆,
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe méthyle, à la condition toutefois que l'un au moins des radicaux R₁
- 20 et R₂ représente un atome de fluor, et
- n = 1 ou 2.

2. La difluoro-catharanthine selon la formule de la revendication 1 dans laquelle la double liaison en
- 25 pointillée est présente, R₁ représente un groupe méthyle, R₂, R₃ représentent chacun un atome de fluor, et n = 2.

3. La monofluoro-catharanthine selon la formule de la revendication 1 dans laquelle la double liaison en
- 30 pointillée est présente, R₁, R₂ et R₃ représentent

respectivement un hydrogène, un fluor et un groupe méthyle,
et $n = 2$.

4. La difluorohydroxy-catharanthine selon la formule de la
revendication 1 dans laquelle la liaison en pointillé est
absente, -X représente le groupe -OH, R_1 est le groupe
méthyle, R_2 , R_3 représentent chacun un atome de fluor, et
 $n = 2$.
5. Utilisation d'un dérivé fluoré de catharanthine selon l'une
des revendications 1 à 4 comme intermédiaire de synthèse
utile dans la préparation d'alcaloïdes dimériques de *Vinca*
fluorés.
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce
que la préparation de l'alcaloïde dimérique implique une
réaction de couplage avec la vindoline ou bien avec un
dérivé de vindoline.
7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce
que l'on prépare la vinflunine par couplage de la vindoline
avec la difluoro-catharanthine conduisant à la difluoro-
anhydrovinblastine.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce
que la difluoro-anhydrovinblastine résultant dudit
couplage est soumise à une réaction de contraction de
cycle, suivie d'une réaction de réduction de la double
liaison endocyclique en position C_3 - C_4 .
9. Procédé de préparation d'un dérivé fluoré de catharanthine
de formule générale I, selon l'une des revendications 1 à
4, caractérisé en ce qu'il implique l'oxydation de la
chaîne latérale de la catharanthine préalablement à la
réaction de fluoration.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ladite oxydation est précédée par une étape d'activation de la chaîne latérale par isomérisation de la double
5 liaison endocyclique vers la position exocyclique par hydrogénation catalytique.
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ladite double liaison exocyclique est soumise à une
10 réaction de dihydroxylation, après protection des deux atomes d'azote, conduisant à la formation d'un diol.
12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le diol obtenu est activé sous la forme d'un sulfate cyclique, transformé en alcool allylique, puis oxydé en
15 l'énone correspondante qui est soumise à une réaction de difluoration, puis de déprotection de l'indole et de réduction du groupement amidique pour conduire à la difluoro-catharanthine.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 685866
FR 0608226

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 98/45301 A (PF MEDICAMENT [FR]; DUFLOS ALAIN [FR]; FAHY JACQUES [FR]; THILLAYE DU) 15 octobre 1998 (1998-10-15) * revendications 1-14 *	1-12	C07D471/22 C07D223/12 C07D211/70 C07D211/26 C07D209/14
A	WO 95/03312 A (PF MEDICAMENT [FR]; JACQUESY JEAN CLAUDE [FR]; FAHY JACQUES [FR]; BERR) 2 février 1995 (1995-02-02) * revendications 1-7 *	1-12	
A	FAHY J ET AL: "VINCA ALKALOIDS IN SUPERACIDIC MEDIA: A METHOD FOR CREATING A NEW FAMILY OF ANTITUMOR DERIVATIVES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 119, no. 36, 10 septembre 1997 (1997-09-10), pages 8576-8577, XP002072890 ISSN: 0002-7863 * le document en entier *	1-12	
A	JACQUESY ET AL: "Reactivity of Vinca alkaloids in superacid" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 127, no. 11, 16 septembre 2006 (2006-09-16), pages 1484-1487, XP005767837 ISSN: 0022-1139 * le document en entier *	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
14 mai 2007		Kyriakakou, Georgia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 685866
FR 0608226

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	JACQUESY J-C ET AL: "Fluorination in superacids: a novel access to biologically active compounds" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, ELSEVIER SEQUOIA, LAUSANNE, CH, vol. 114, no. 2, 28 avril 2002 (2002-04-28), pages 139-141, XP004351167 ISSN: 0022-1139 * le document en entier * -----	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
14 mai 2007		Kyriakakou, Georgia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0608226 FA 685866

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **14-05-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9845301 A	15-10-1998	AT 270297 T	15-07-2004
		AU 737549 B2	23-08-2001
		AU 7340898 A	30-10-1998
		BR 9807944 A	08-03-2000
		CA 2286560 A1	15-10-1998
		DE 69824840 D1	05-08-2004
		DE 69824840 T2	21-07-2005
		EP 0975640 A1	02-02-2000
		ES 2222588 T3	01-02-2005
		FR 2761990 A1	16-10-1998
		JP 2001518892 T	16-10-2001
		JP 2004277418 A	07-10-2004
		PT 975640 T	30-11-2004
		US 6127377 A	03-10-2000
WO 9503312 A	02-02-1995	AT 146477 T	15-01-1997
		AU 693460 B2	02-07-1998
		AU 7266694 A	20-02-1995
		BR 1100311 A3	31-08-1999
		DE 69401216 D1	30-01-1997
		DE 69401216 T2	03-07-1997
		DK 710240 T3	02-06-1997
		EP 0710240 A1	08-05-1996
		ES 2097659 T3	01-04-1997
		FR 2707988 A1	27-01-1995
		GR 3022659 T3	31-05-1997
		JP 9500634 T	21-01-1997
		JP 3606872 B2	05-01-2005
		NZ 269172 A	24-10-1997
		US 5620985 A	15-04-1997