



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1997/12/29  
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1998/06/30  
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2003/04/29  
(30) Priorité/Priority: 1996/12/30 (96.16166) FR

(51) Cl.Int.<sup>6</sup>/Int.Cl.<sup>6</sup> C07D 471/04, A61K 31/54, A61K 31/47, A61K 31/535, A61K 31/495, A61K 31/496, A61K 31/5377, A61K 31/475, A61K 31/541, A61P 35/00

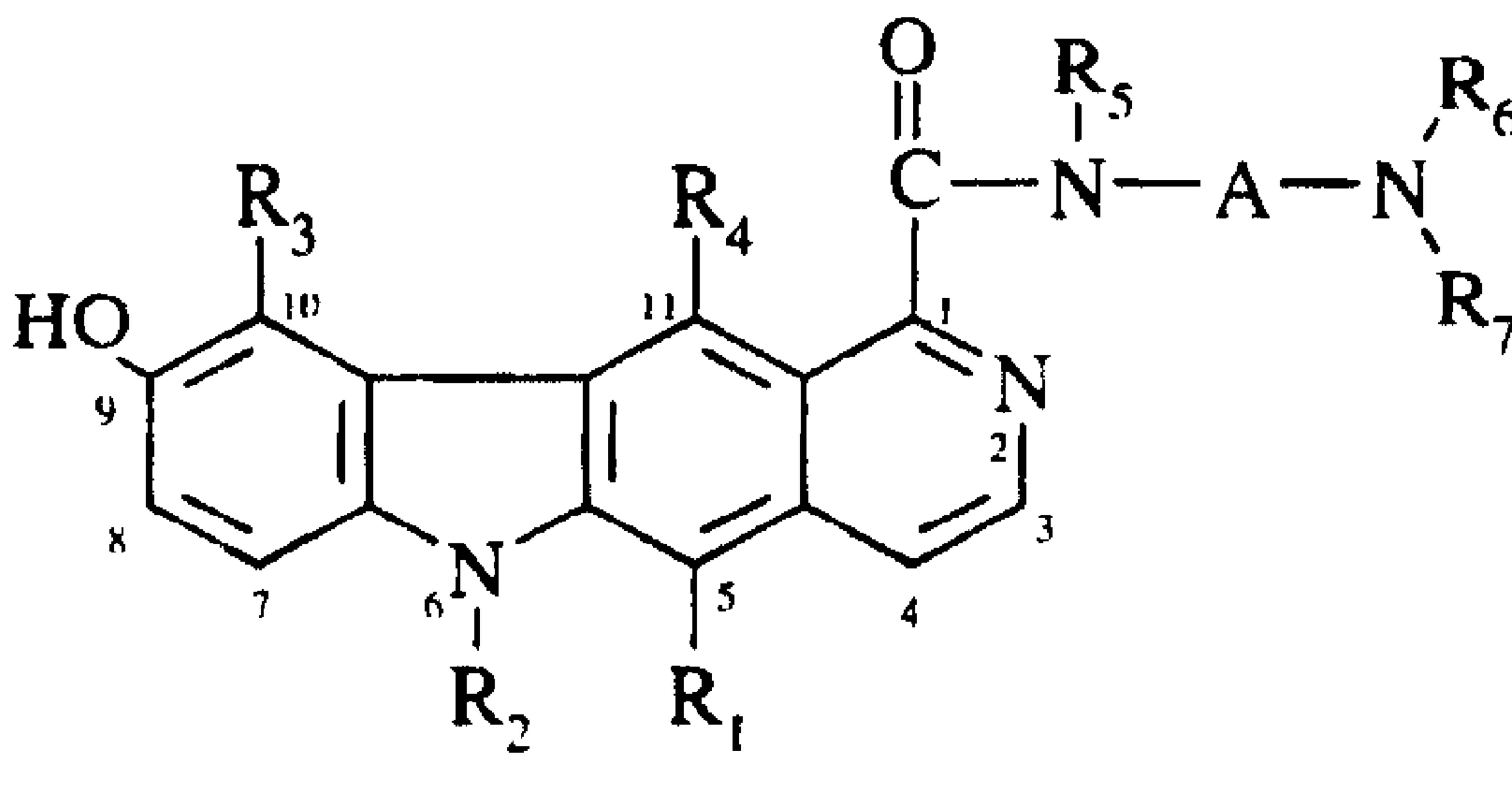
(72) Inventeurs/Inventors:  
GUILLONEAU, CLAUDE, FR;  
BISAGNI, EMILE, FR;  
CHARTRON, YVES, FR;  
ATASSI, GHANEM, FR;  
PIERRE, ALAIN, FR;  
LEONCE, STEPHANE, FR

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

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'ELLIPTICINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW ELLIPTICINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

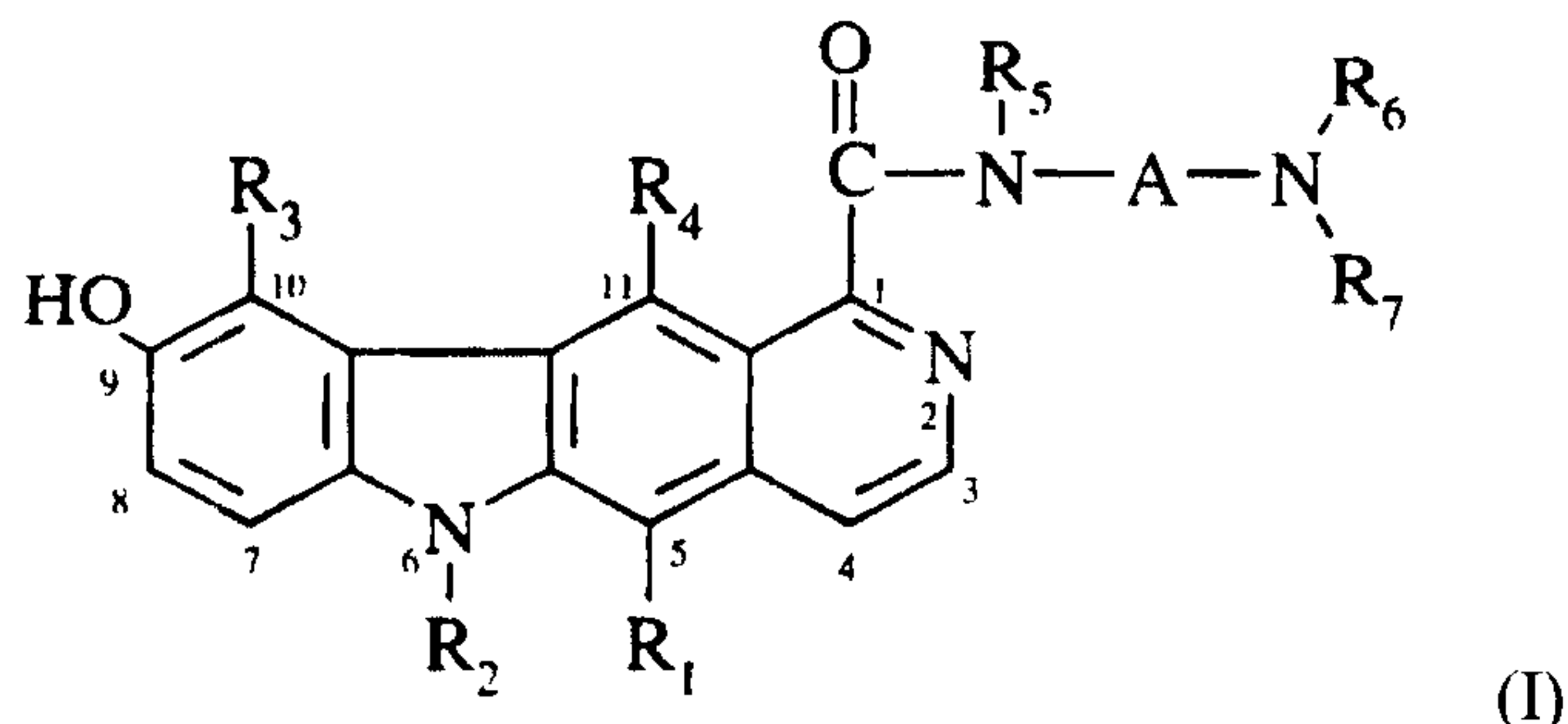


(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule: (voir formule I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alkyle; R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical; R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical alkényle; R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique, ou bien R<sub>6</sub> est lié à R<sub>5</sub> afin de former ensemble un pont-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- dans lequel m prend les valeurs 2 ou 3; et A représente une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone, sous réserve que A ne représente jamais une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire de 1 à 6 atomes de carbone lorsque simultanément R<sub>3</sub> prend la valeur hydrogène. L'invention vise également les isomères optiques des composés de formule (I), ainsi que leurs N-oxydes et sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles comme agents antitumoraux.

## Précis

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



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alkyle; R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical; R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical alkényle; R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique, ou bien R<sub>6</sub> est lié à R<sub>5</sub> afin de former ensemble un pont - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- dans lequel m prend les valeurs 2 ou 3; et A représente une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone, sous réserve que A ne représente jamais une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire de 1 à 6 atomes de carbone lorsque simultanément R<sub>3</sub> prend la valeur hydrogène. L'invention vise également les isomères optiques des composés de formule (I), ainsi que leurs N-oxydes et sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles comme agents antitumoraux.

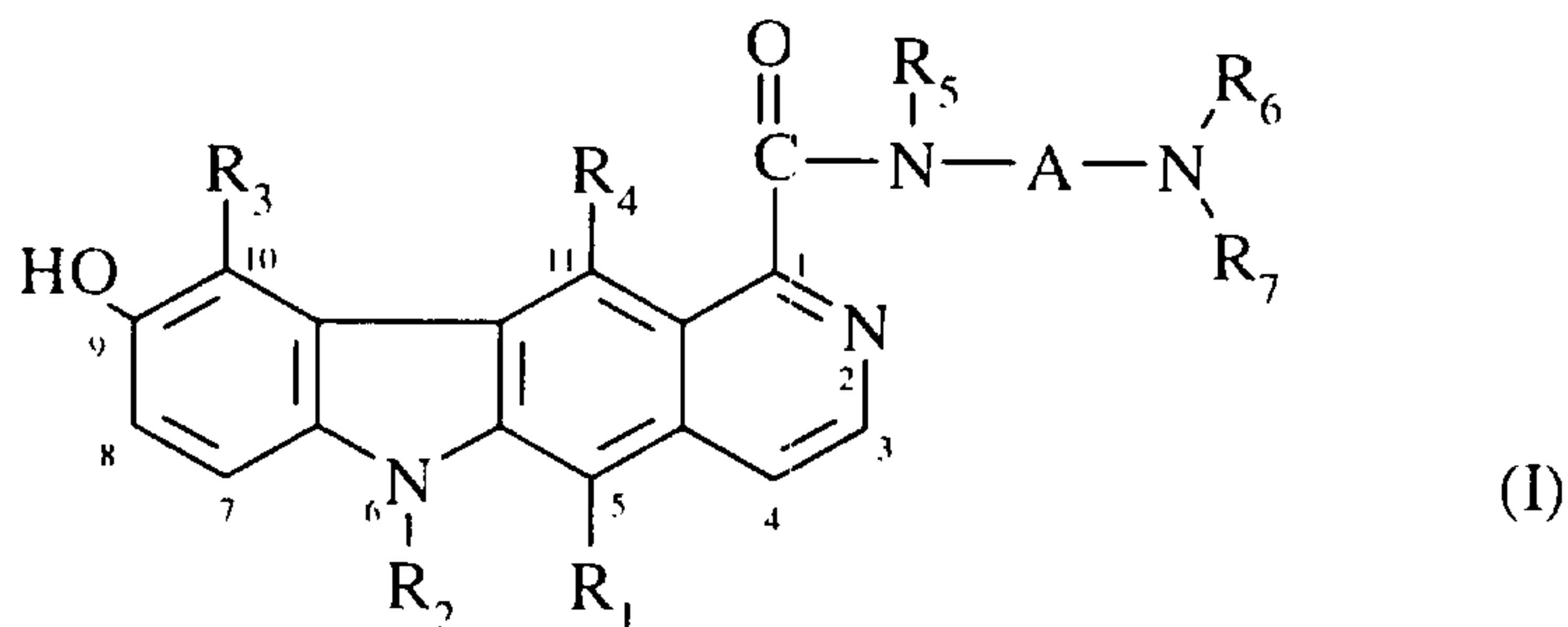
La présente invention concerne de nouveaux composés d'ellipticine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation thérapeutique intéressante grâce à leur activité antitumorale.

- 5 Des dérivés de l'ellipticine sont déjà connus pour leurs propriétés anticancéreuses. On peut citer à titre d'exemple le brevet EP 0 591 058 A1.

Les besoins de la thérapeutique exigent le développement constant de nouveaux anti-cancéreux dans le but d'obtenir des molécules à la fois plus actives et mieux tolérées.

- 10 La présente invention concerne des dérivés de l'ellipticine présentant notamment, par rapport aux composés de l'art antérieur, une plus grande cytotoxicité in vitro, ce qui laisse augurer d'une meilleure utilisation thérapeutique.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet des composés de formule générale I :



dans laquelle :

- 15 **R<sub>1</sub>** représente un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

**R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>**, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle en chaîne droite ou ramifiée ;

**R<sub>3</sub>** représente :

- 20 . un atome d'hydrogène,  
 . un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle en chaîne droite ou ramifiée, éventuellement substitué, sur le carbone relié au tétracycle, par un groupe di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, ou  
 . un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkényle ;

$R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, chacun en chaîne droite ou ramifiée, et

$R_6$  et  $R_7$  peuvent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés former un radical hétérocyclique de 5 à 6 chaînons, renfermant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote, oxygène et soufre, tel que par exemple les radicaux pyrrolyle, pyrolyne, pyrrolidinyne, imidazolyle, imidazolinyne, imidazolidinyne, oxazolyle, oxazolinyne, oxazolidinyne, pyridyle, pipéridinyne, morpholinyne, thiomorpholinyne, pipérazinyne, pyrazolyle, pyrazolinyne, pyrazolidinyne, pyridazinyne, pyrimidinyne et pyrazinyne et de plus  $R_6$  peut être lié à  $R_5$  afin de former ensemble un pont  $-(CH_2)_m-$  dans lequel  $m$  prend les valeurs 2 ou 3 ; et

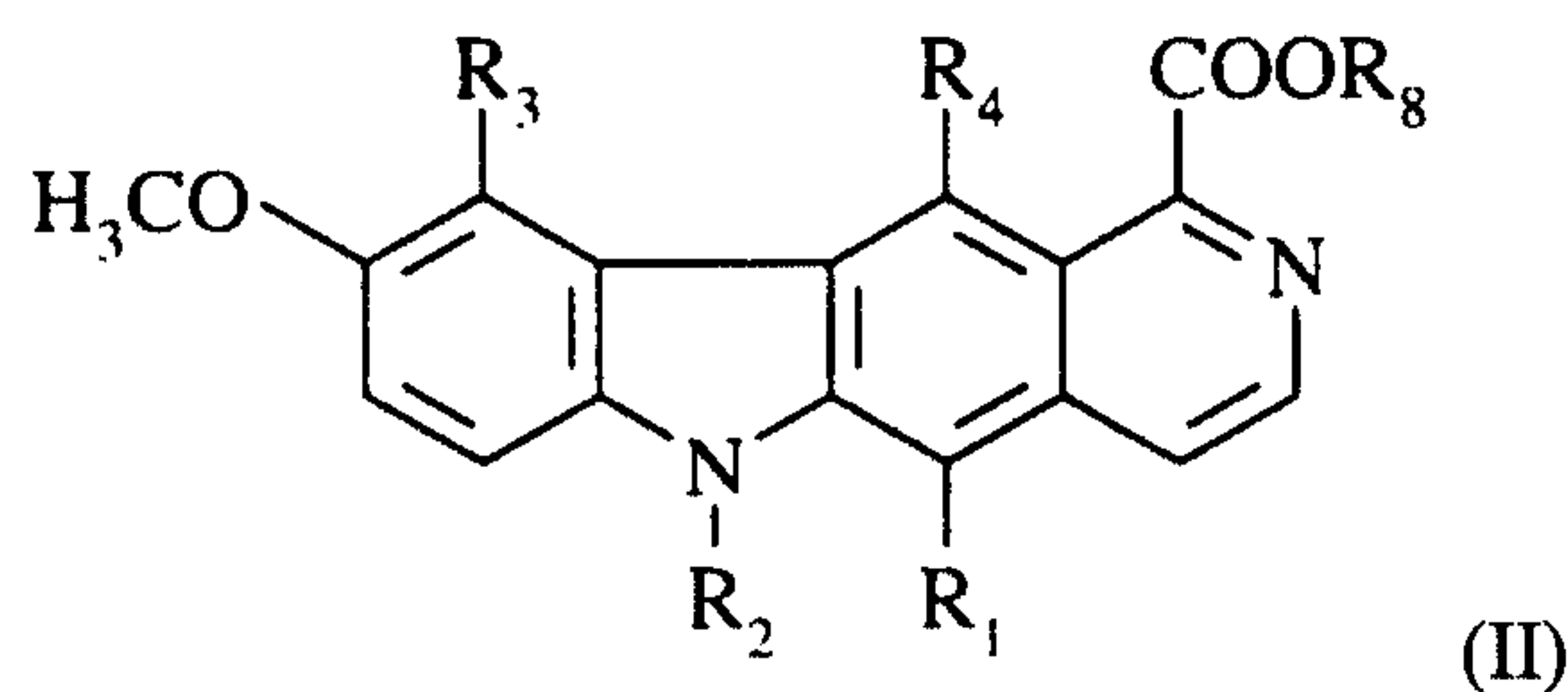
A représente une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone,

à condition toutefois que A ne représente jamais une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire de 1 à 6 atomes de carbone lorsque simultanément  $R_3$  prend la valeur hydrogène ;

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

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que l'on fait réagir:

. un composé de formule II

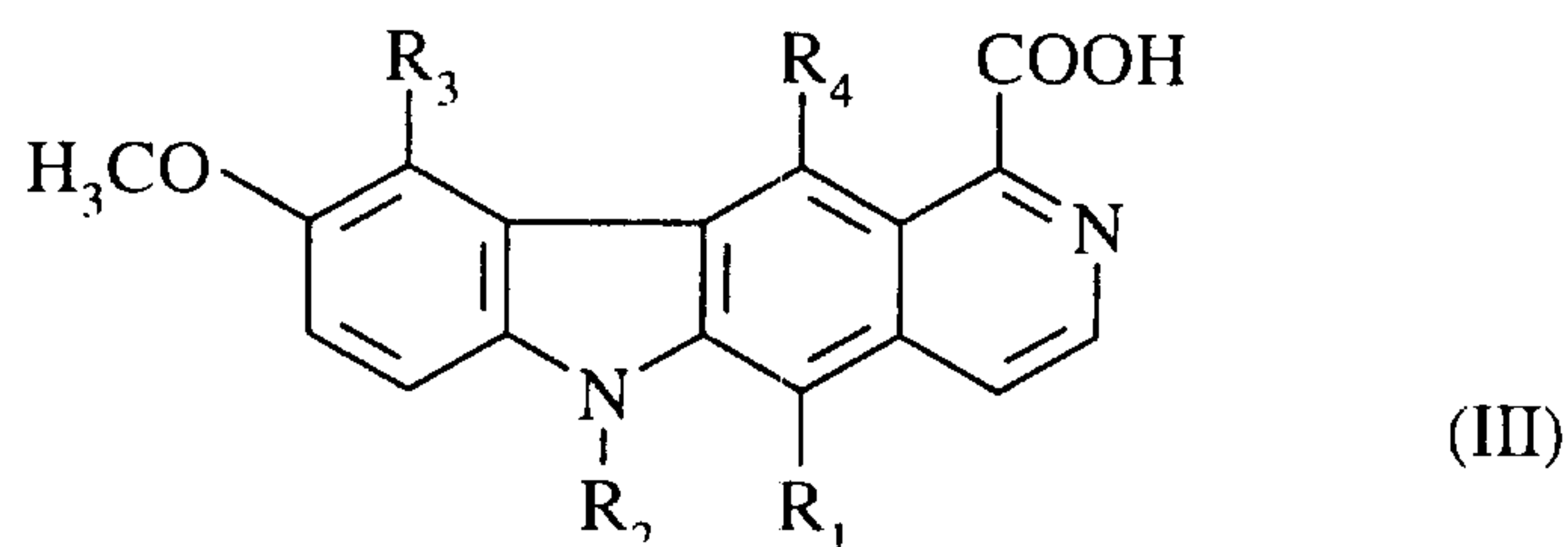


dans laquelle

- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations précédemment définies et,
- $R_8$  représente un radical ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle en chaîne linéaire ou ramifiée,

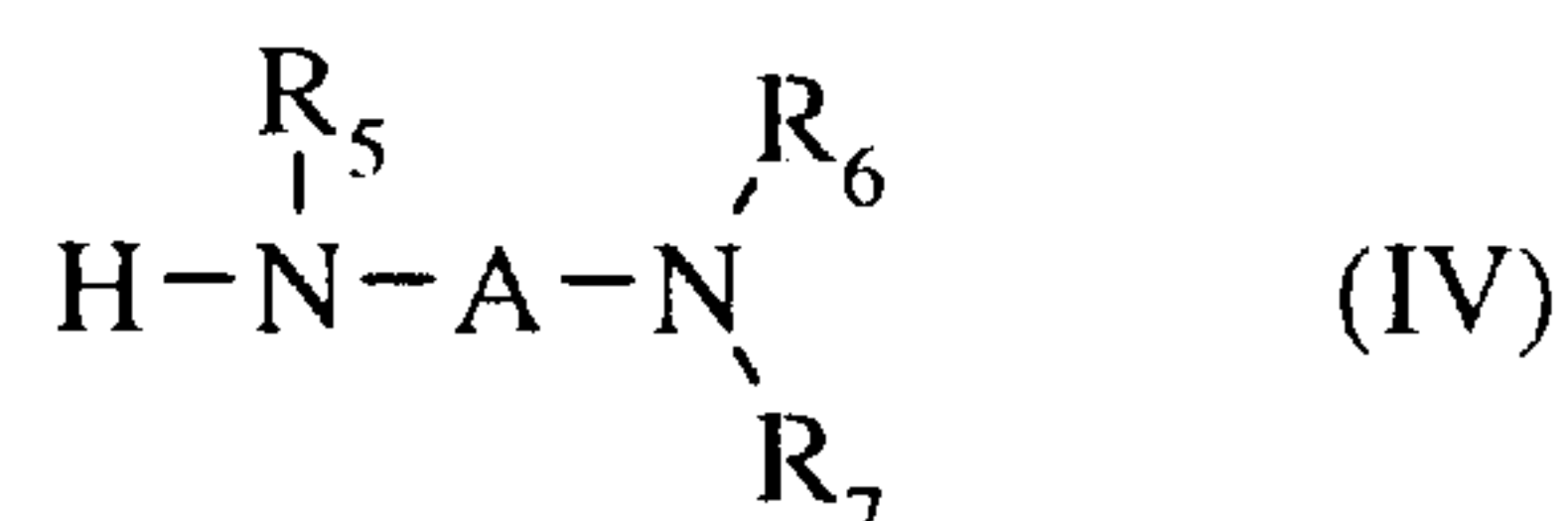
avec un hydracide, tel que par exemple l'acide chlorhydrique, ou avec un agent alcalin, tel que par exemple l'hydroxyde de sodium,

. pour obtenir un composé de formule III :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations précédemment définies,

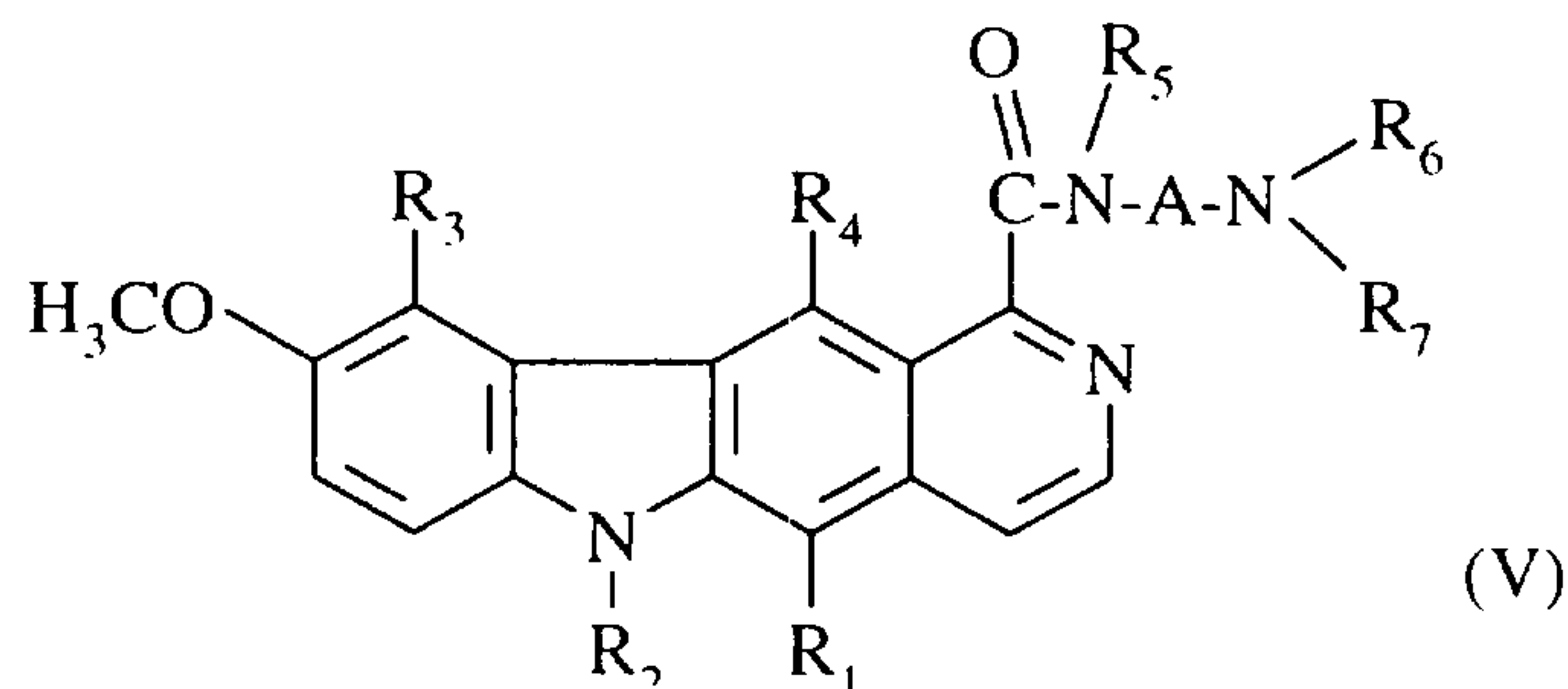
. que l'on fait réagir avec un composé de formule IV :



5

dans laquelle  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $A$  ont les significations précédemment définies,

. pour obtenir un composé de formule V :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , et  $A$  ont les significations précédemment  
10 définies,

. lequel est déméthylé au moyen d'un acide de Lewis, tel que par exemple le tribromure de bore,

pour donner le composé correspondant de formule I.

15 La saponification des composés II avec un agent alcalin tel que l'hydroxyde de sodium est réalisée avantageusement en opérant dans un solvant tel que l'éthanol aqueux.

La réaction du composé de formule III avec une amine de formule IV peut être effectuée avantageusement en présence d'un agent de couplage peptidique tel que le dicyclohexyl carbodiimide dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, ou en présence de

l'anhydride cyclique de l'acide 1-propanephosphonique (qui est un réactif commercial) dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, selon la technique décrite par H. WISSMANN et H.J. KLEINER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 133-134, (1980), ou en présence de l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino phosphonium qui est un produit commercial, selon la technique décrite par J. COSTE, D. LE NGUYEN et B. CASTRO, *Tetrahedron Letter*, 31, 2, 205-208, (1990).

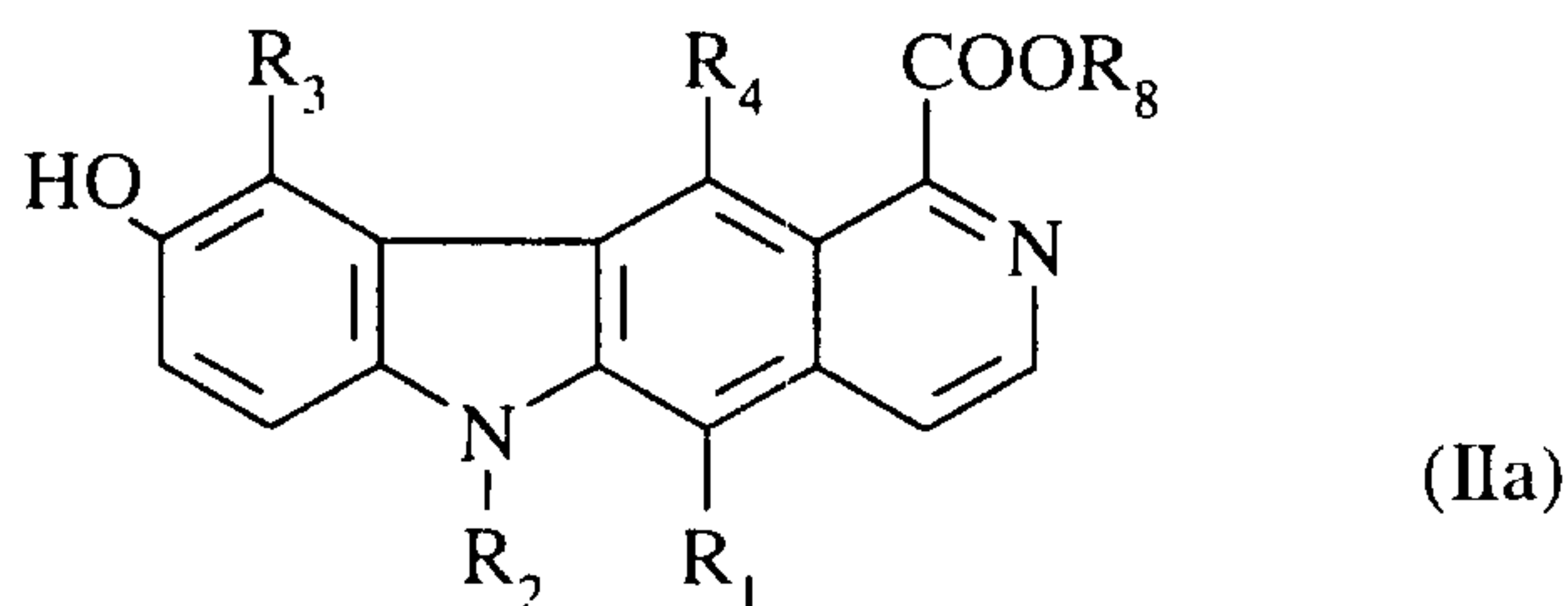
La déméthylation des composés de formule V peut s'effectuer de façon adéquate en présence d'un acide de Lewis tel que le tribromure de bore dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le toluène pour conduire aux composés de formule I.

10 Selon les valeurs prises par les variables  $R_1$  à  $R_7$ , les composés de formule I peuvent également être préparés selon d'autres variantes qui font toutes partie de la présente invention.

Ainsi, la présente invention a aussi pour objet le procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que :

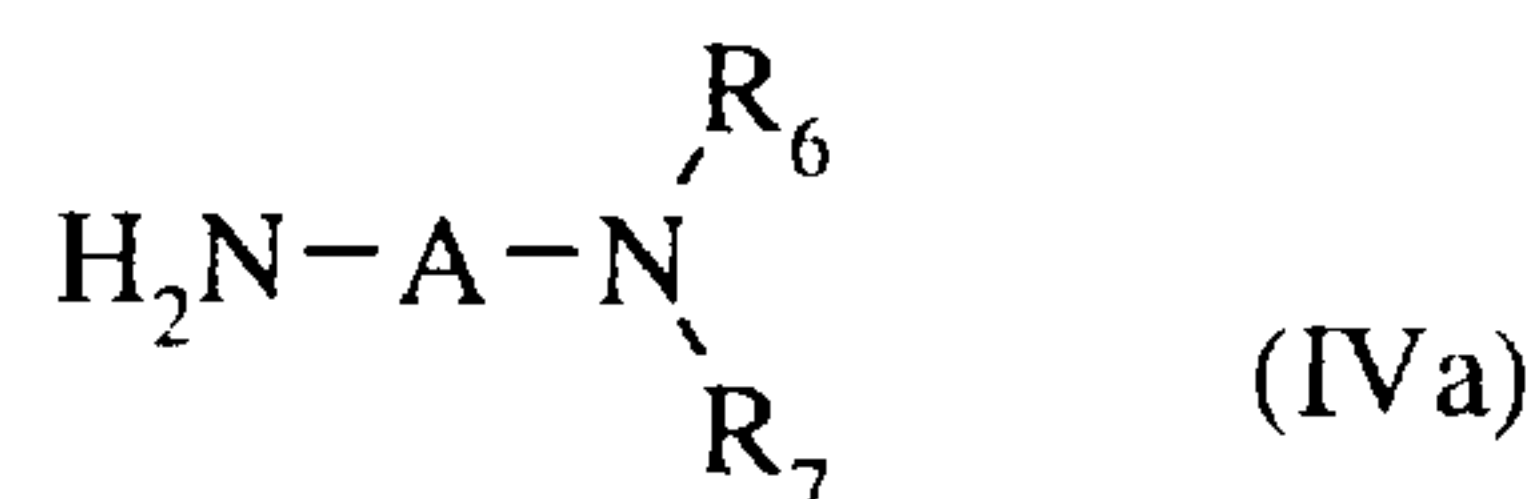
a) soit l'on fait réagir :

15 . un composé de formule IIa :



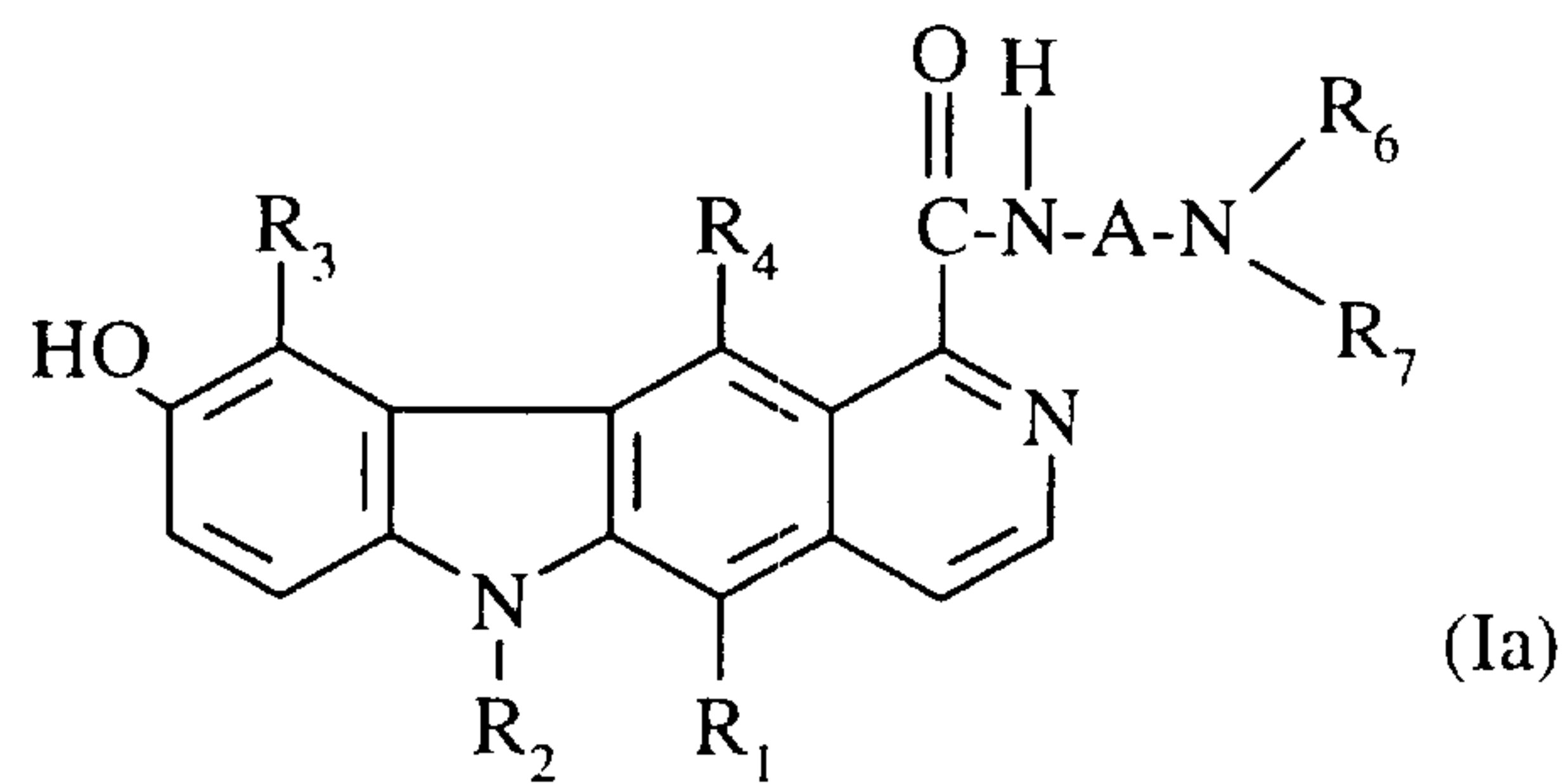
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , et  $R_8$  ont les significations précédemment définies,

. avec un composé de formule IVa :



20 dans laquelle  $R_6$ ,  $R_7$  et A ont les significations précédemment définies,

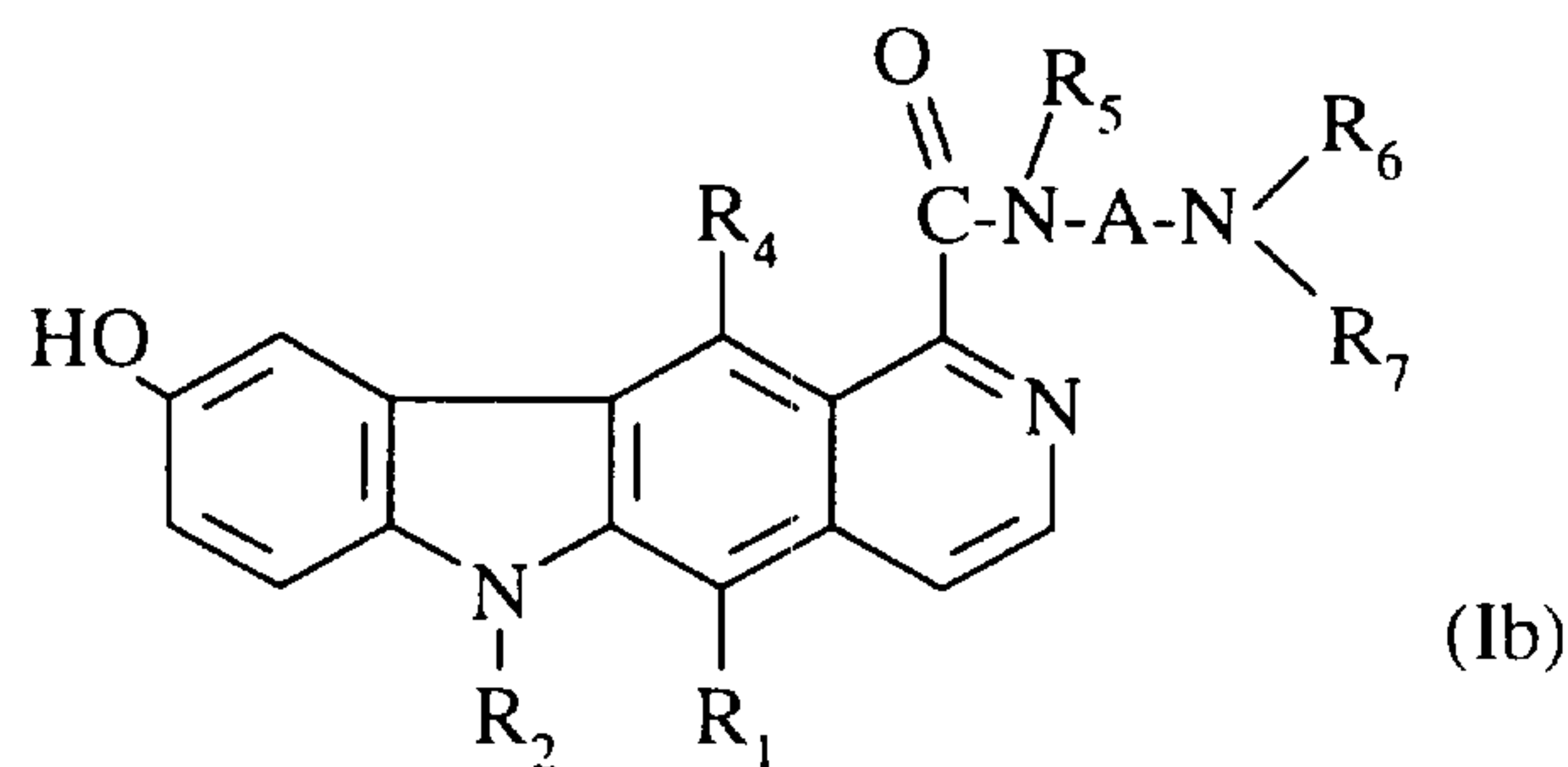
. pour obtenir un composé de formule Ia :



dans laquelle  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7$  et  $A$  ont les significations précédemment définies,

b) soit l'on fait réagir :

. un composé de formule Ib :

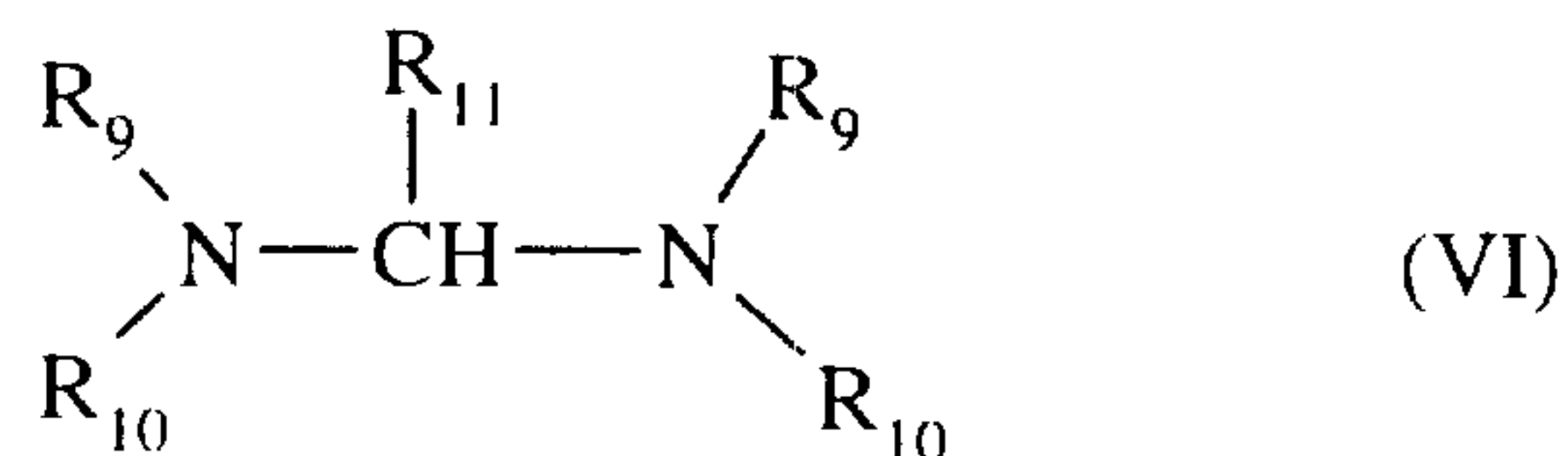


5

dans laquelle :

-  $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7$  et  $A$  ont les significations précédemment définies,

. soit avec un composé de formule VI :



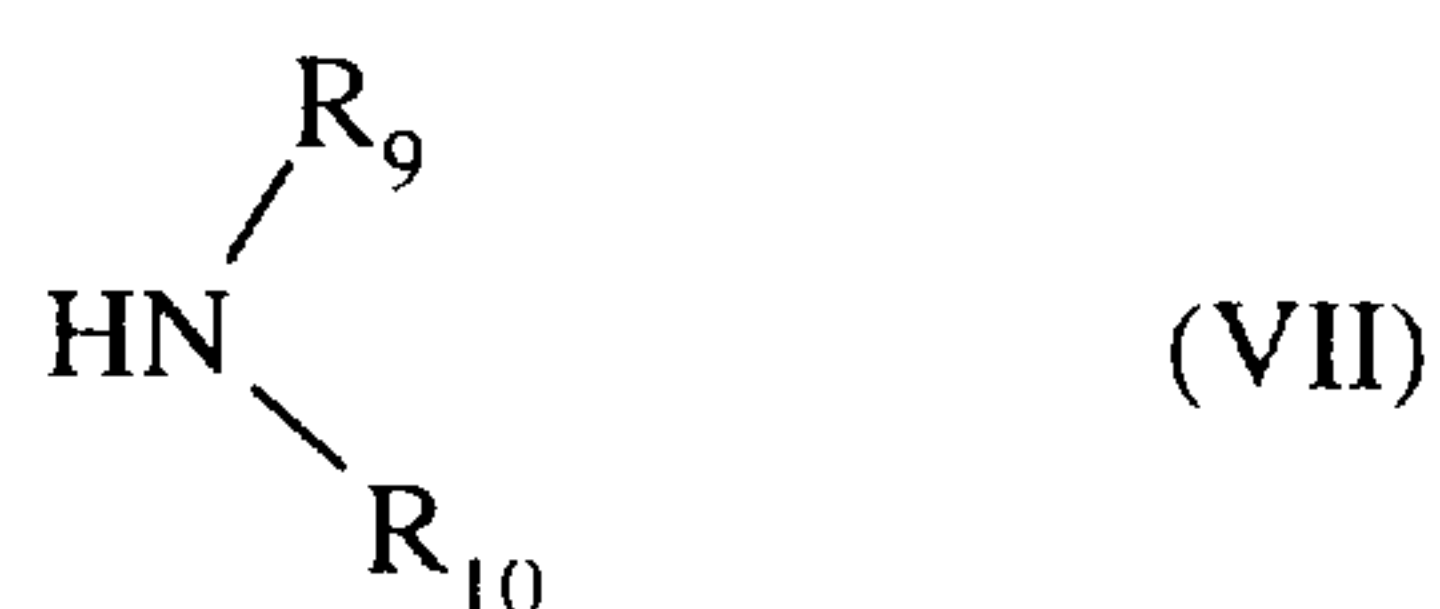
10

dans laquelle :

-  $R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical ( $C_1-C_6$ ) alkyle linéaire ou ramifié, et

-  $R_{11}$  représente un radical de formule :  $C_nH_{2n+1}$  dans laquelle  $n$  représente zéro ou un nombre entier de 1 à 5 inclus,

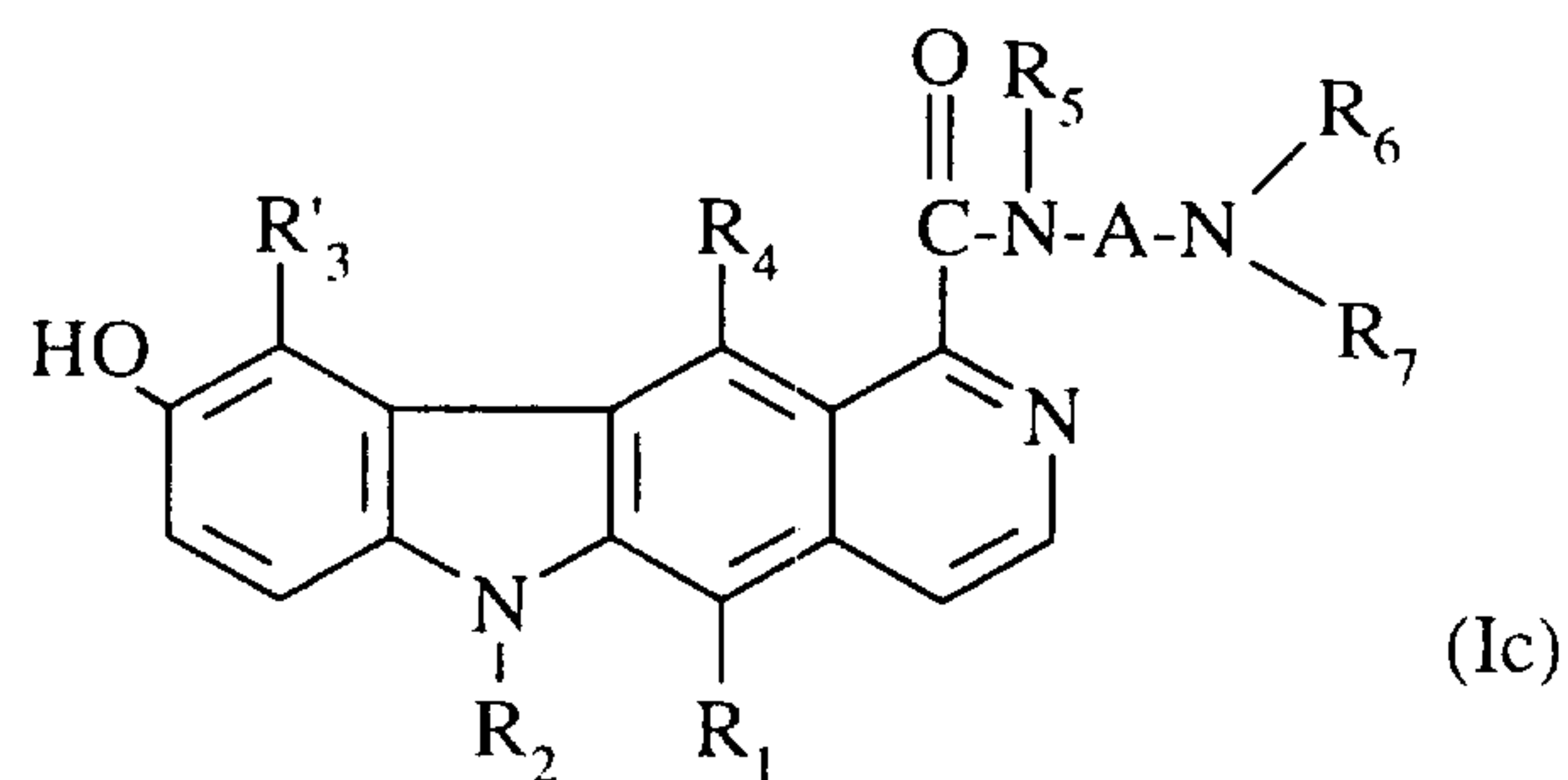
15 . soit avec un composé de formule VII :



dans laquelle  $R_9$  et  $R_{10}$  ont les significations précédemment définies,

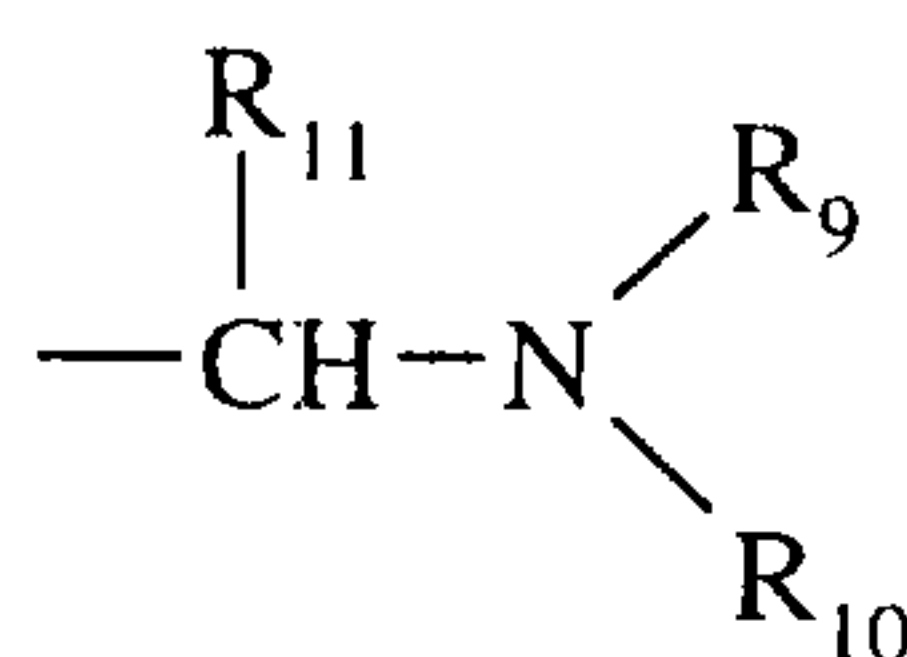
en présence d'un aldéhyde contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

pour obtenir un composé de formule Ic :



5 dans laquelle :

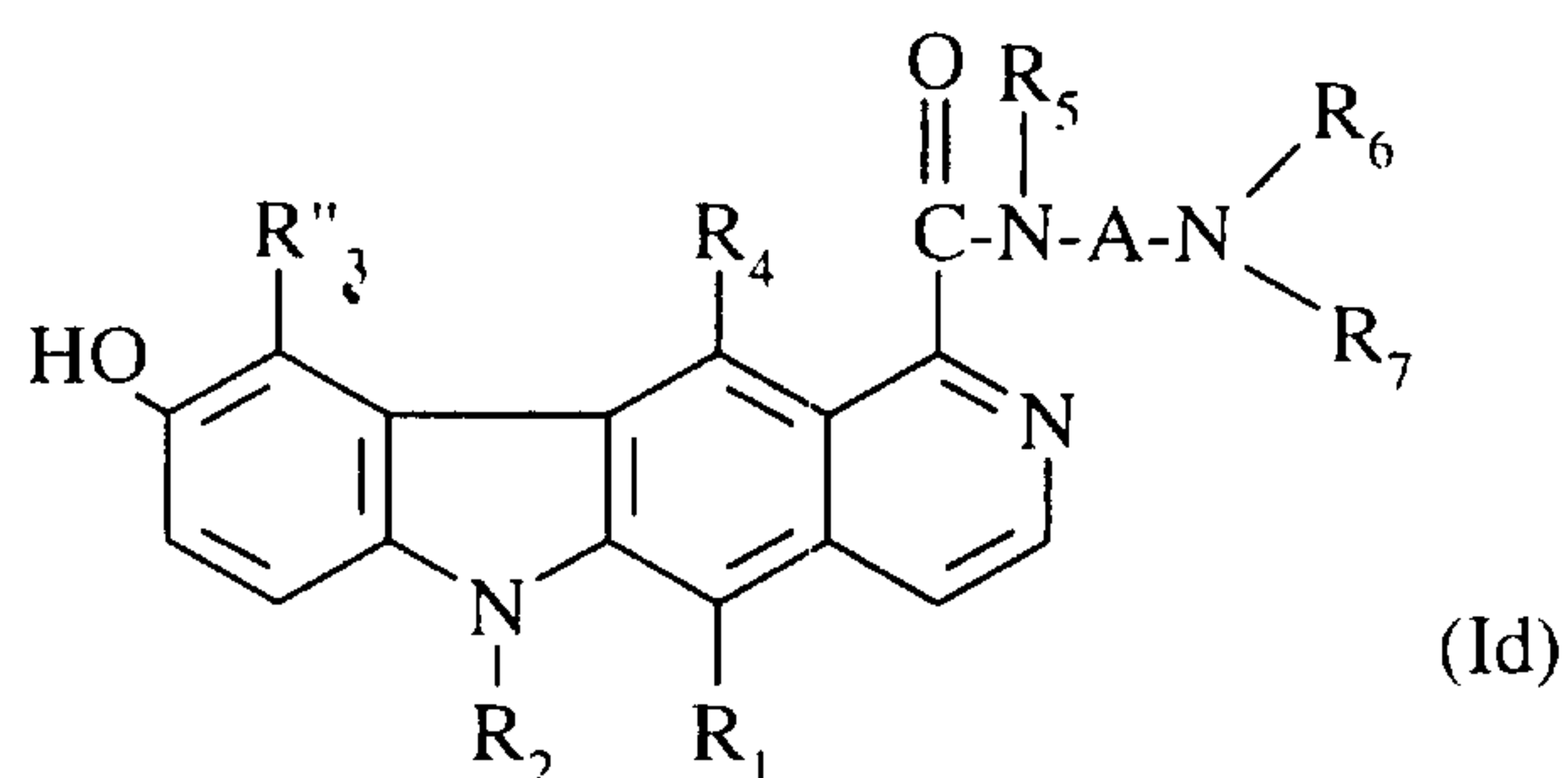
- $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7$  et A ont les significations précédemment définies et,
- $R'_3$  représente : un radical ( $C_1-C_6$ ) alkyle substitué, sur le carbone relié au tétracycle, par un groupe di ( $C_1-C_6$ ) alkylamino (c'est-à-dire un radical :



10 dans lequel  $R_9, R_{10}$  et  $R_{11}$  ont les significations précédemment définies) ;

c) soit l'on fait réagir :

- . un composé de formule Ic précédemment définie,
- . avec de l'hydrogène,
- . pour obtenir un composé de formule Id :



15

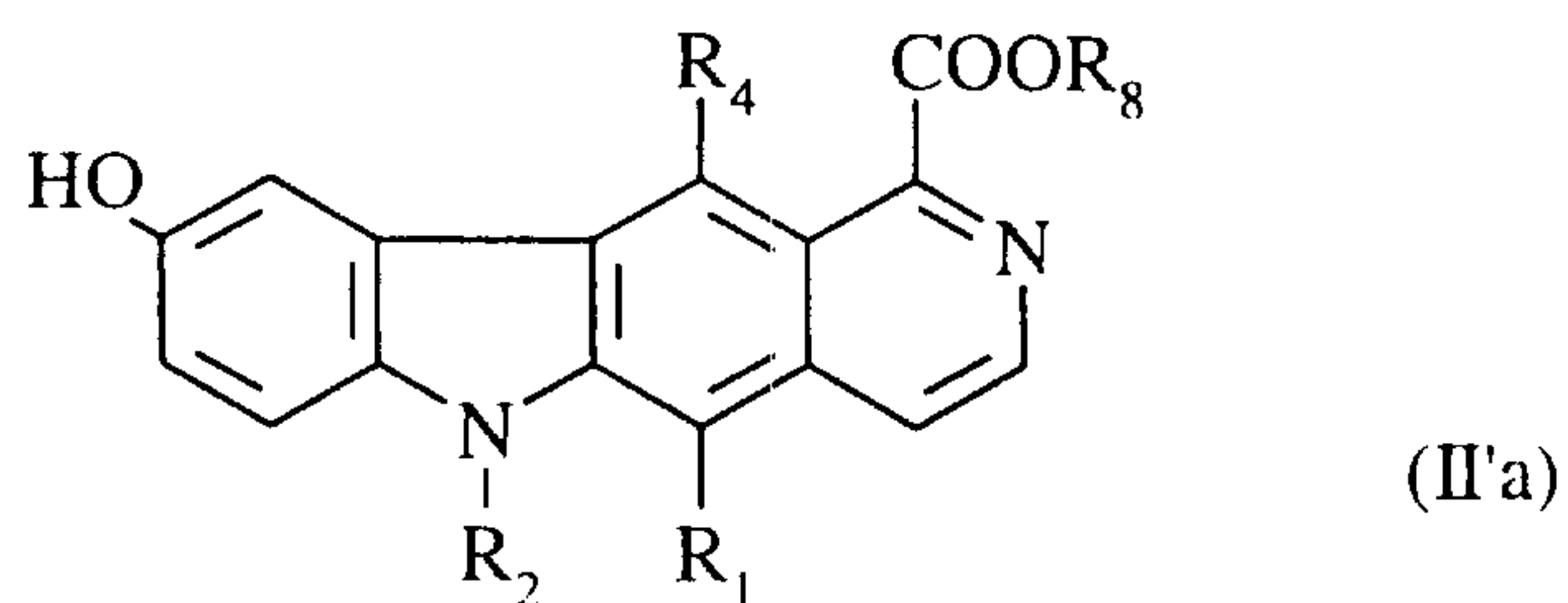
dans laquelle :

- $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7$  et A ont les significations précédemment définies et

- R<sup>3</sup> un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle (soit le radical -CH<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> dans lequel R<sub>11</sub> à la signification précédemment définie) ;

d) soit l'on fait réagir

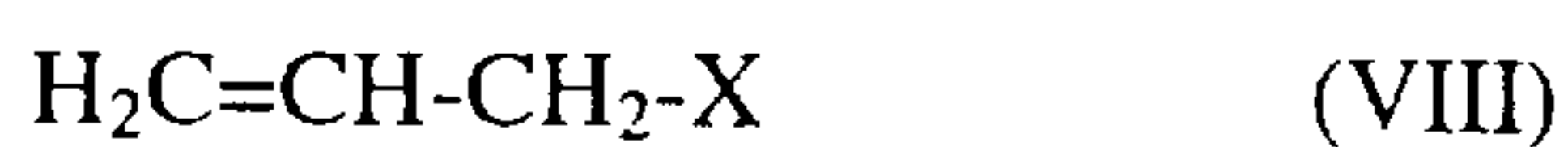
. un composé de formule II'a :



5

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations précédemment définies,

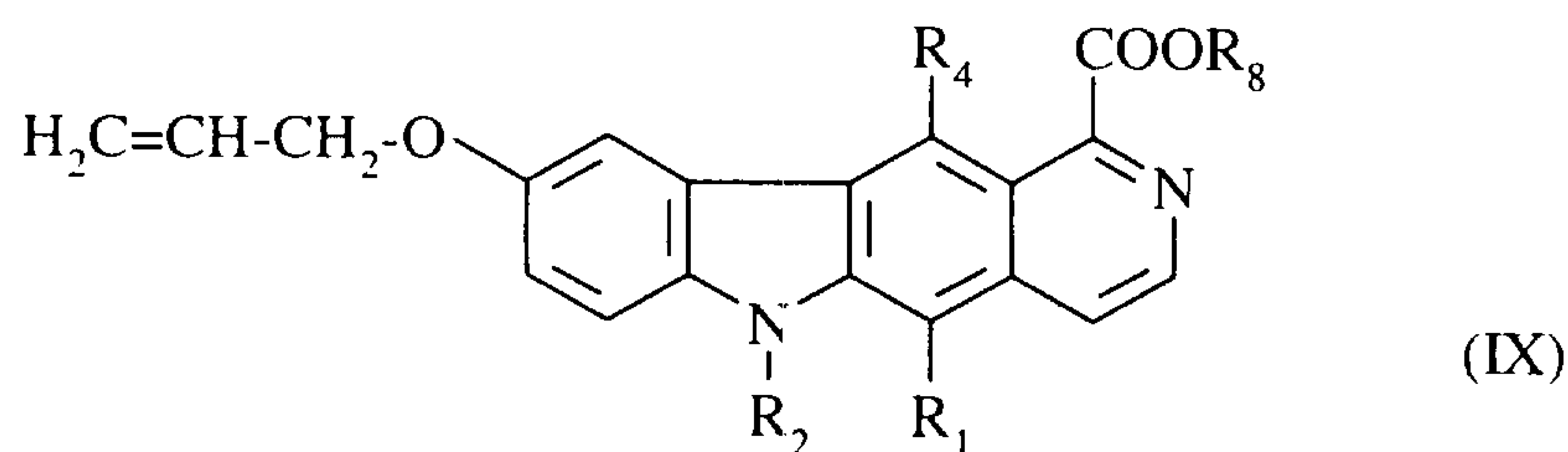
. avec un composé de formule VIII :



dans laquelle :

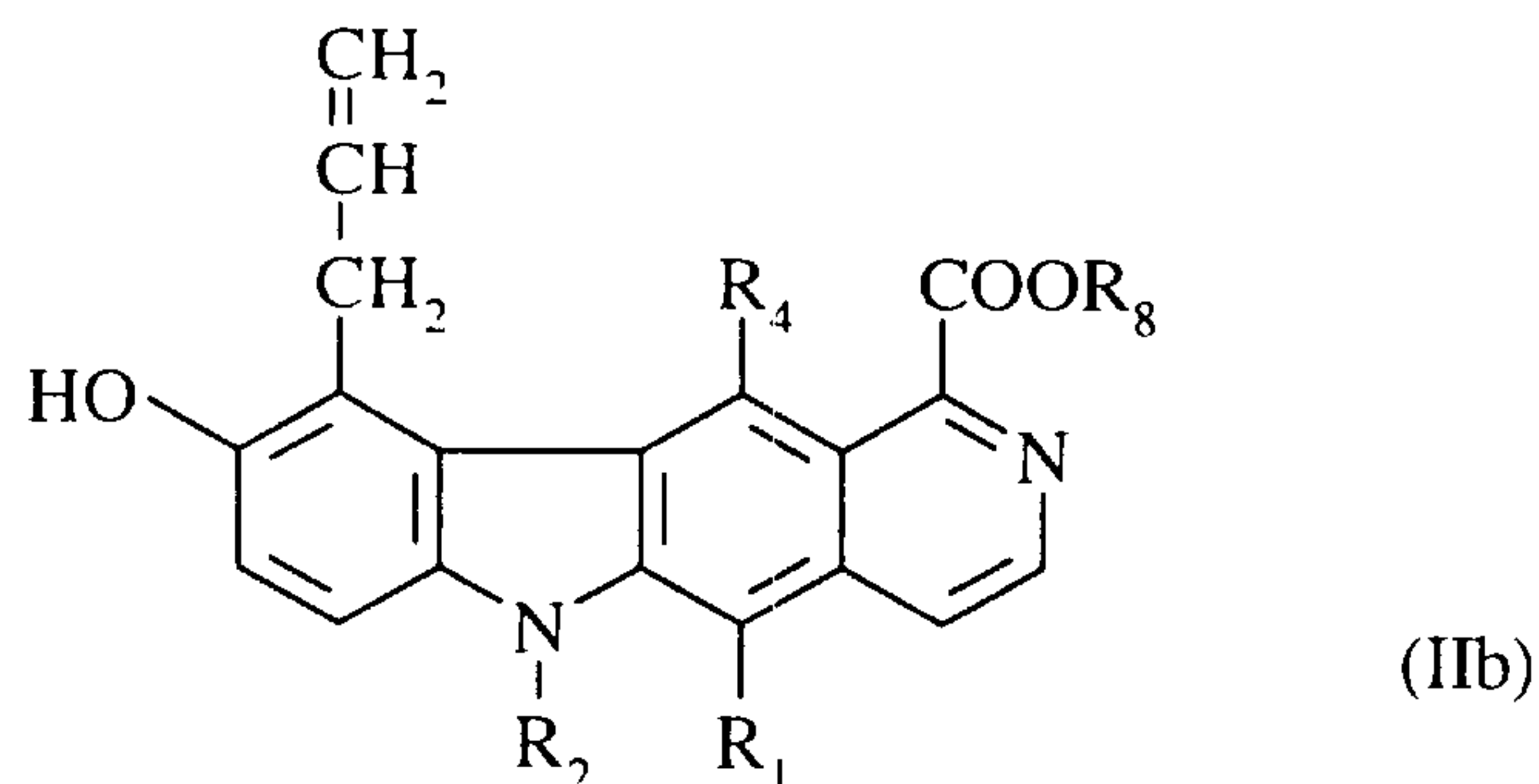
10 - X représente un groupe nucléofuge tel que par exemple un atome d'halogène ou un groupe alkylsulfonate ou arylsulfonate ;

. pour obtenir un composé de formule IX :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations précédemment définies,

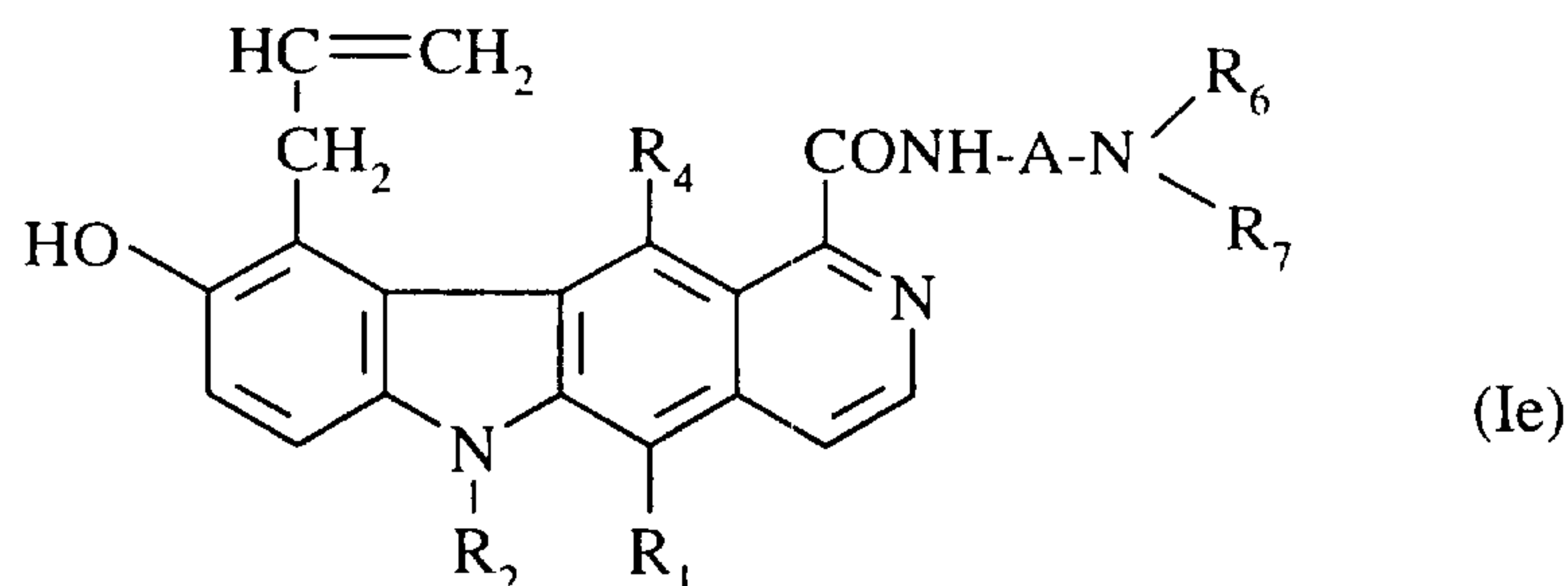
15 . lequel par réarrangement thermique (transposition allylique) conduit au composé de formule IIb :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_8$  ont les significations précédemment définies,

. que l'on fait réagir avec une amine de formule IVa telle que précédemment définie,

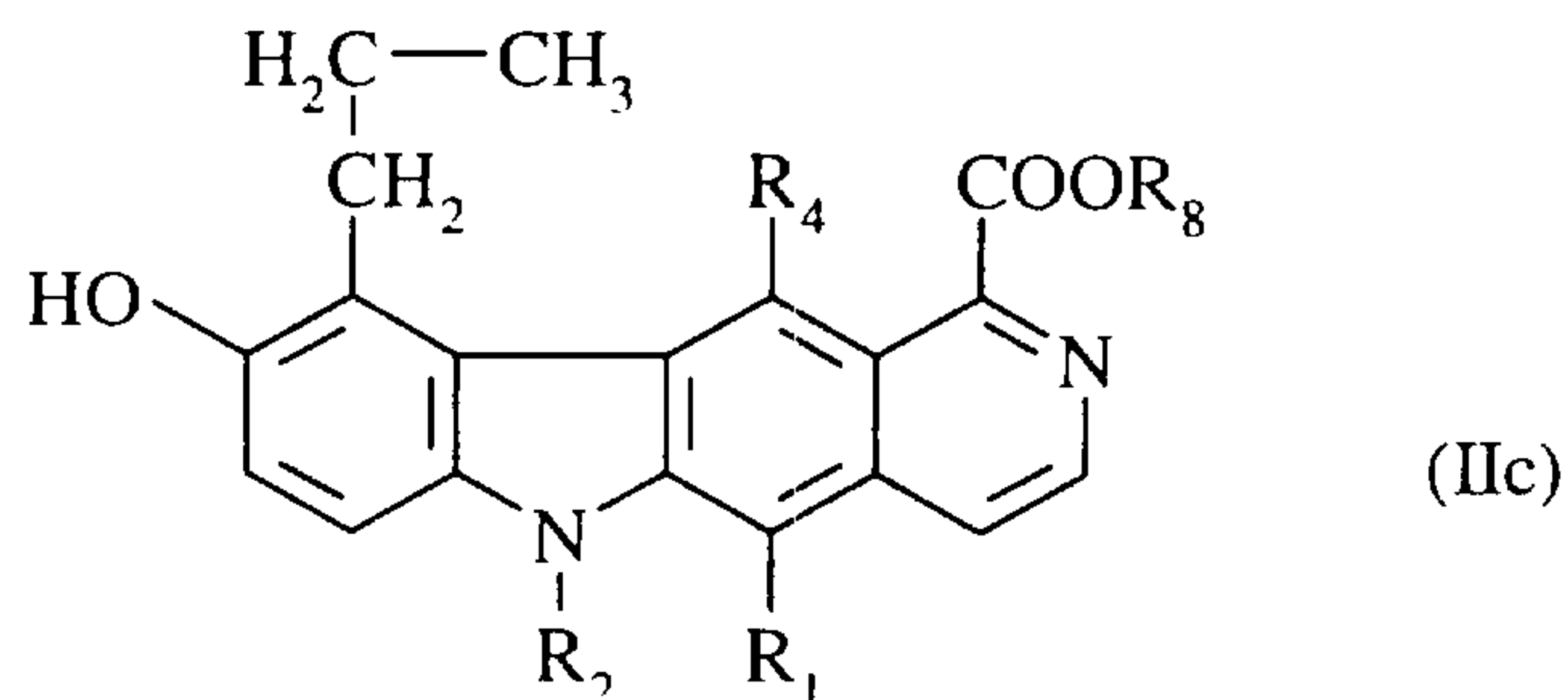
. pour obtenir un composé de formule Ie :



(Ie)

5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $A$  ont les significations précédemment définies ;

e) soit l'on hydrogène un composé de formule IIb précédemment définie pour obtenir un composé de formule IIc :

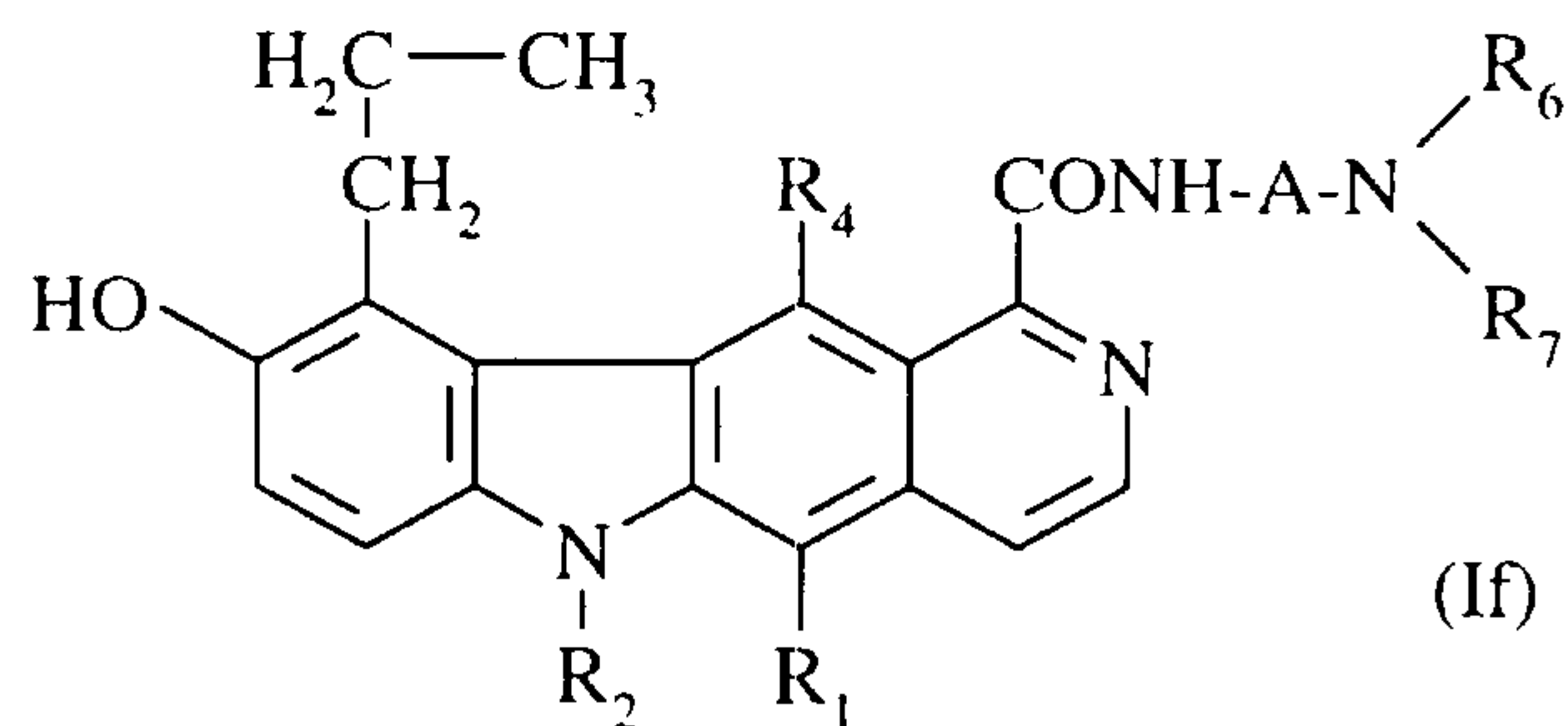


(IIc)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_8$  ont les significations précédemment définies,

10 . que l'on fait réagir avec une amine de formule IVa telle que précédemment définie,

. pour obtenir un composé de formule If :



(If)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $A$  ont les significations précédemment définies.

Les composés de formule IIa, IIb et IIc appartiennent à l'ensemble des composés de formule II, de même que l'ensemble des composés de formule IVa fait partie de l'ensemble des composés de formule IV.

5 Les composés de formule Ia, Ib, Ic, Id, Ie et If sont tous inclus dans l'ensemble des composés de formule I.

Il est particulièrement avantageux de faire réagir un composé de formule IIa avec un composé de formule IVa, soit en utilisant un excès du composé de formule IVa, soit en opérant dans un solvant adéquate tel que par exemple un alcool à bas point d'ébullition ou un solvant aprotique comme le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane, à une température comprise entre 80 à  
10 150°C.

La réaction d'un composé de formule Ib avec un composé de formule VI peut être effectuée dans un solvant étheré tel que le dioxane en présence d'un agent acide tel que l'acide acétique.

La réaction d'un composé de formule Ib avec un composé de formule VII s'effectue selon la technique décrite dans Organic Syntheses, Collective Volume IV, p 626.

15 L'hydrogénation catalytique des composés de formule Ic, pour obtenir les composés de formule Id, peut être effectuée en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le palladium sur charbon, le palladium sur sulfate de baryum ou l'hydroxyde de palladium sur charbon, éventuellement en présence d'un acide, par exemple en présence d'acide chlorhydrique dans un solvant à bas point d'ébullition, ou dans l'acide acétique.

20 La réaction des composés de formule II'a et VIII peut s'effectuer dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, l'acétone ou la pyridine, en présence ou non d'un accepteur d'hydracide tel qu'un carbonate alcalin comme le carbonate de potassium ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la diméthylaminopyridine.

La réaction de réarrangement allylique du composé de formule IX peut s'effectuer de façon  
25 adéquate dans un solvant aprotique à haut point d'ébullition tel que par exemple la diéthylamine ou le 1,2-dichlorobenzène, à la température d'ébullition du solvant utilisé.

L'hydrogénation catalytique du composé de formule IIb, pour obtenir un composé de formule IIc, peut être effectuée dans un alcool à bas point d'ébullition comme par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 20 et 60°, sous une pression de  $1.10^5$  à  $5.10^5$  Pa, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que par exemple le palladium sur charbon ou le nickel de Raney.

Les méthodes de préparation des composés de formule II et IIa sont décrites dans le brevet EP-0591058 A1.

Les composés de formule IV sont soit des produits commerciaux soit des composés facilement accessibles par les méthodes classiques utilisées en chimie organique.

Les composés de formule I ainsi préparés peuvent être purifiés soit par chromatographie sous faible pression (chromato-flash) sur silice (AMICON\* 35-70 $\mu$ ) en utilisant comme éluant par exemple l'acétate d'éthyle, un mélange de dichlorométhane et de méthanol, en présence ou non d'ammoniaque, soit par recristallisation desdits composés ou de leurs sels dans un solvant usuel tel que par exemple l'éthanol, l'eau ou le diméthylformamide.

Les composés de formule I peuvent être éventuellement séparés en leurs isomères optiques et transformés, le cas échéant, en N-oxyde ou sel d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Certains composés de formule I renferment un ou plusieurs carbone asymétrique et de ce fait donnent des énantiomères ou des diastéréoisomères qui font également partie de la présente invention.

Les composés de la présente invention présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes, notamment une excellente cytotoxicité in vitro et une bonne activité antitumorale, ce qui, ajouté au fait que ces composés sont particulièrement bien tolérés permet leur utilisation dans le traitement des cancers.

\* Marque de commerce

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de la présente invention mélangé ou associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiques ou véhicules inertes non toxiques.

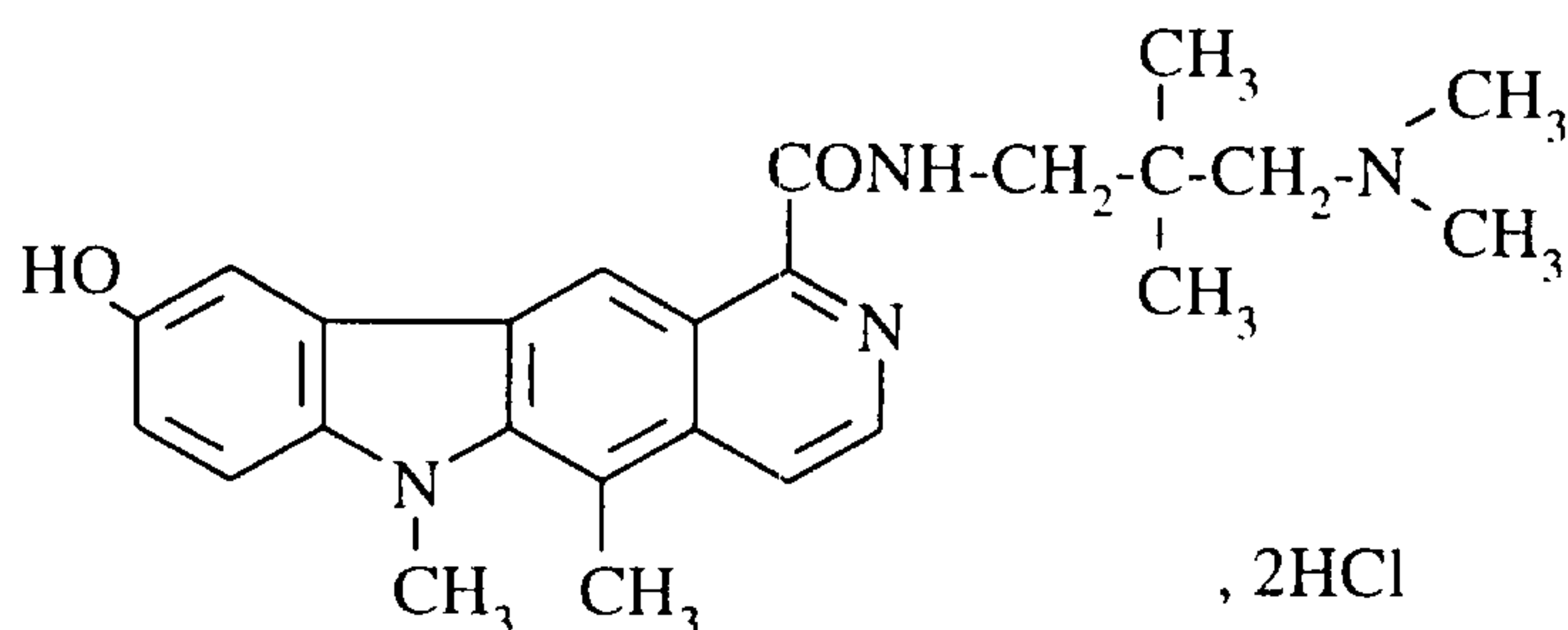
Ces compositions pharmaceutiques sont généralement présentée sous forme dosée convenant pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale et notamment les comprimés, dragées, gélules, suppositoires et solutions injectables ou buvables.

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et les traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour en une ou plusieurs administrations.

Les exemples suivants illustrent la présente invention, les points de fusion étant déterminés à la platine chauffante de Kofler (K) ou au tube capillaire (cap).

### Exemple 1

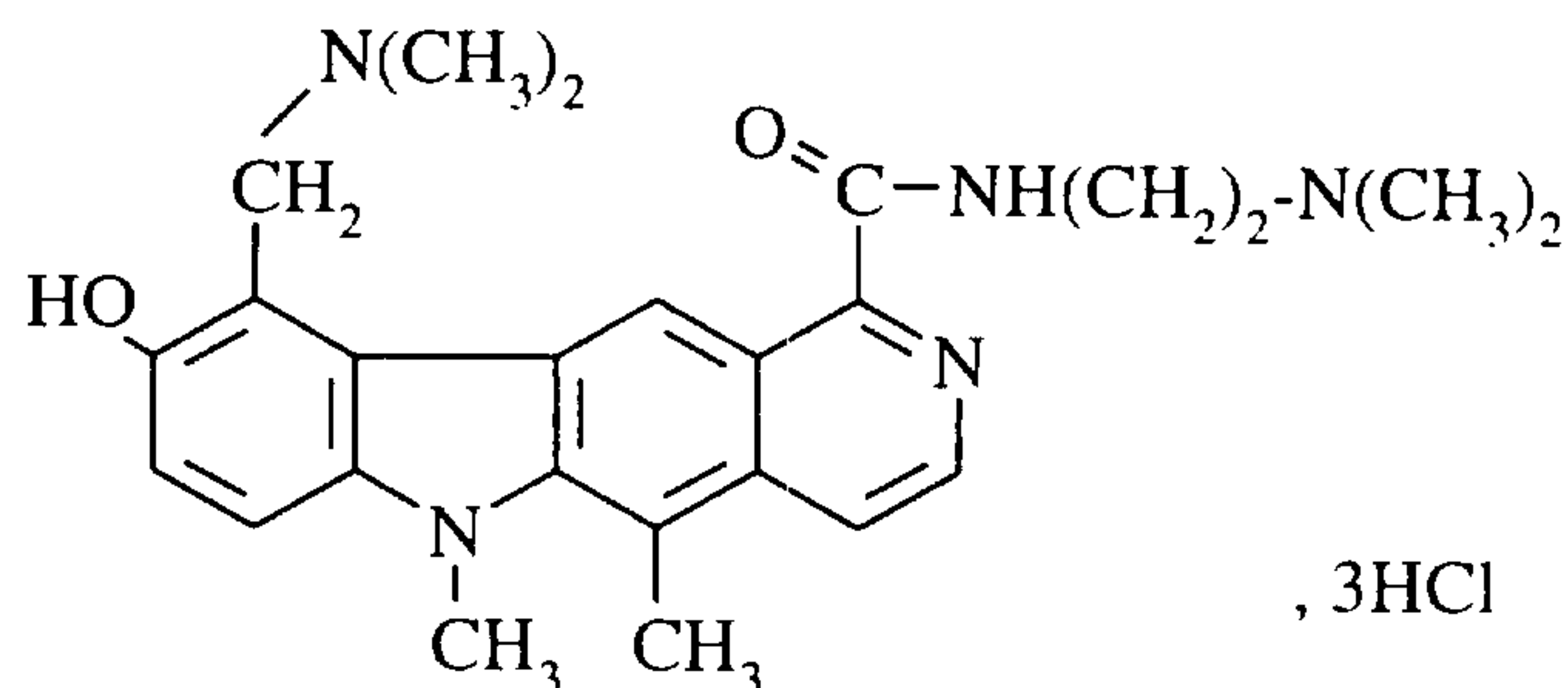
Le dichlorhydrate de 1-[(3-diméthylamino-2,2-diméthylpropyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-6H-pyrido[4,3-b]carbazole



On agite à 130 °C pendant 20 heures 8 g de 1-(méthoxycarbonyl)-5,6-diméthyl-9-hydroxy-6H-pyrido[4,3-b]carbazole dans 120 ml de N,N,2,2-tétraméthyl-1,3-propanediamine. On concentre à sec sous vide de pompe à palettes et on chromatographie le résidu (empaté sur 40 g de silice) sur 720 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (90-10). On concentre à sec les fractions pures et le résidu est mis en suspension dans 60 ml d'éthanol. On ajoute 20 ml d'éthanol chlorhydrique, observe une dissolution puis une cristallisation. On essore et sèche à 50 °C sous 66,6 Pa. On obtient 1 g de produit souhaité, PF(cap) : 275-280 °C. Rendement : 10 %.

### Exemple 2

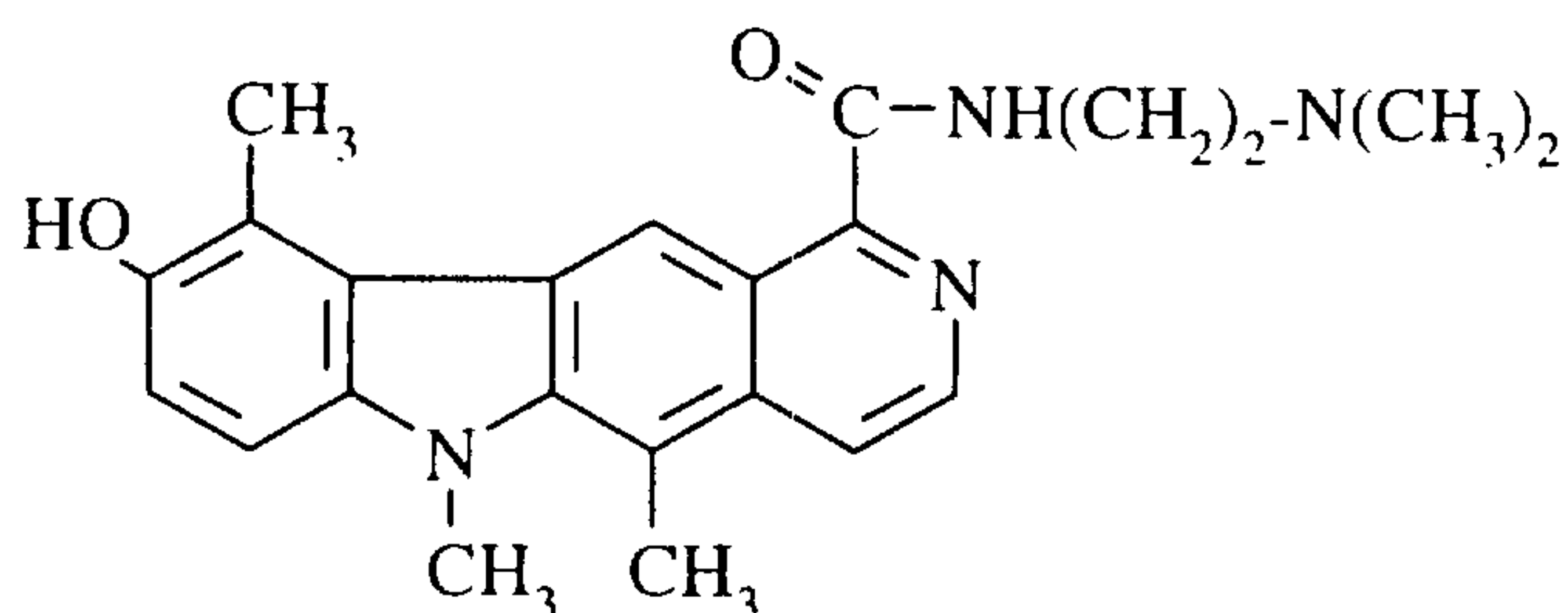
Trichlorhydrate de 1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-diméthylaminométhyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole.



On porte au reflux pendant 30 minutes 0,9 g de 1-[(2-diméthylamino éthylaminocarbonyl)-  
 5 5,6-diméthyl-9-hydroxy-6H-pyrido[4,3-b]carbazole, 3,25 g de NNN'N'-tétraméthylamino  
 méthane, 0,3 ml d'acide acétique et 72 ml de dioxane. On concentre à sec. On reprend dans  
 l'eau, neutralise par de l'ammoniaque concentrée et extrait au dichlorométhane en ajoutant de  
 l'éthanol jusqu'à dissolution complète. La phase organique est séchée sur sulfate de  
 magnésium puis évaporée à sec. On agite le résidu dans l'éther éthylique, essore et reprend  
 10 dans l'éthanol. On ajoute de l'éthanol chlorhydrique jusqu'à pH < 3. On essore l'insoluble que  
 l'on lave à l'éthanol, à l'éther, et que l'on sèche à 50 °C sous vide. On obtient 1,04 g de produit  
 souhaité, PF(K) : > 250 °C. Rendement : 80 %.

### Exemple 3

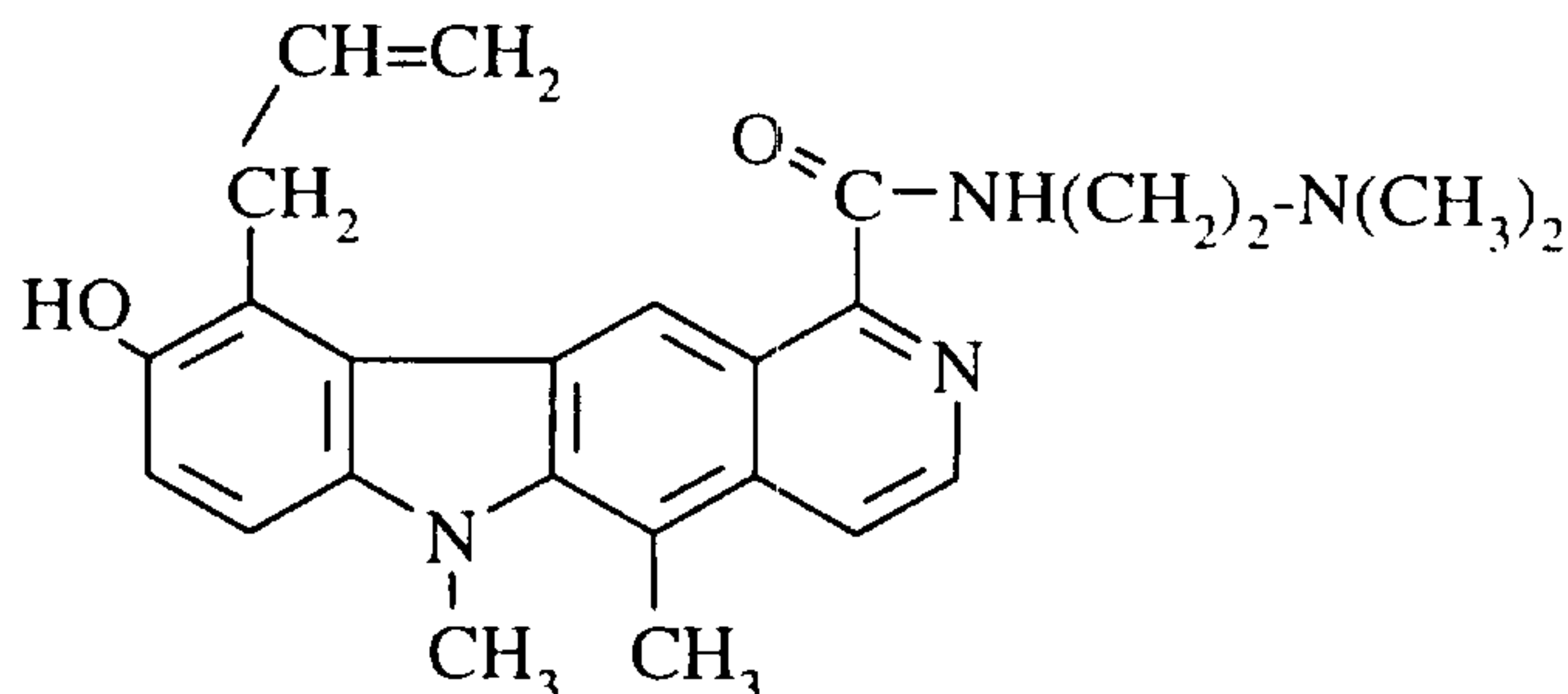
1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6,10-triméthyl-9-hydroxy-6H-pyrido[4,3-b]  
 15 carbazole



on hydrogène 2,6 g de 1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-  
 diméthylaminométhyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole dans 1,2 l d'éthanol en présence de 2,2 g de  
 Palladium sur charbon à 10 % à 30 °C pendant 4 heures (temps à partir duquel le produit de  
 20 départ est devenu nettement minoritaire) sous une pression de  $1.10^5$  Pa d'hydrogène. On filtre  
 et lave le précipité avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol. Les filtrats joints sont  
 concentrés à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant d'abord avec un mélange  
 de dichlorométhane et d'éthanol puis avec un mélange dichlorométhane, éthanol et  
 triéthylamine. On obtient 0,23 g de produit souhaité, PF(K) : 170 °C. Rendement : 10 %.

**Exemple 4**

1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-allyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole

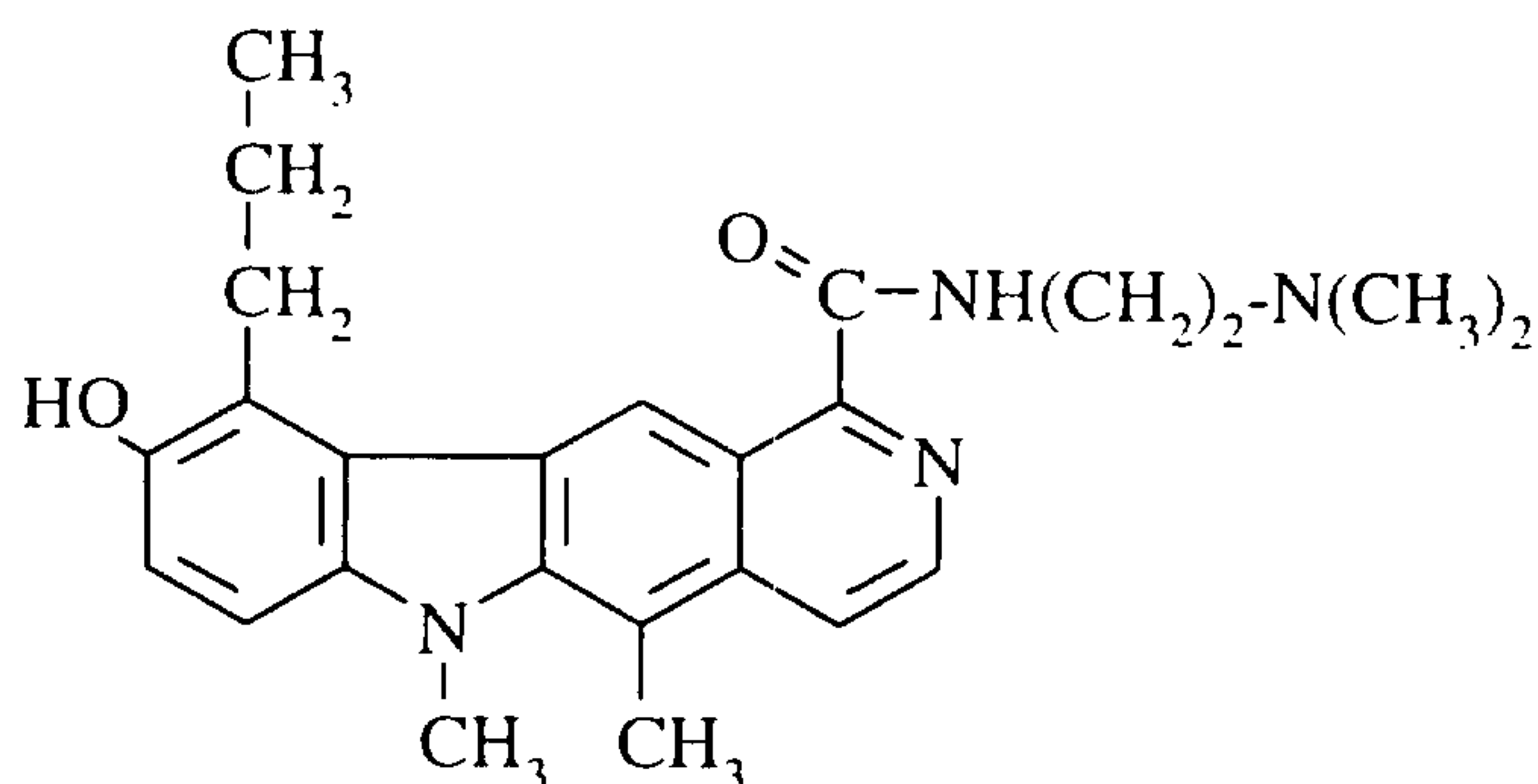


- 5 On dissous 2 g de 1-éthoxycarbonyl-5,6-diméthyl-9-allyloxy-6H-pyrido[4,3-b]carbazole dans 80 ml de 1,2-dichlorobenzène et on porte au reflux pendant 10 heures. On refroidit et on observe une précipitation. On essore et chromatographie le précipité sur silice en éluant d'abord avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol. On obtient 1,27 g de 1-éthoxycarbonyl-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-allyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole.

La transformation de ce composé en 1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-allyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole a été réalisée en appliquant la méthode décrite dans l'exemple 1 avec un rendement de 75 %, PF(K) : 222 °C.

**Exemple 5**

- 15 1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-propyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole.



- 20 On hydrogène 0,7 g de 1-éthoxycarbonyl-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-allyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole dans 200 ml d'éthanol en présence de 0,3 g de Palladium sur charbon à 10 % à 40 °C sous une pression d'hydrogène de  $1.10^5$  Pa pendant 30 minutes. On filtre, lave à l'éthanol le catalyseur et concentre à sec les filtrats joints. On chromatographie le résidu sur

silice en éluant d'abord avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (98-2). On obtient 0,362 g de 1-éthoxycarbonyl-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-propyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole. Rendement : 51 %.

La transformation de ce composé en 1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5,6-diméthyl-9-hydroxy-10-propyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole a été réalisée en appliquant la méthode décrite dans l'exemple 1 avec un rendement de 69 %, PF(K) : 211 °C.

### **Exemple 6 : ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

#### Etude de cytotoxicité

Quatre lignées cellulaires ont été utilisées :

- 10 - 1 leucémie murine L 1210,
  - 1 carcinome pulmonaire humain, A 549,
  - 1 carcinome épidermoïde humain, KB-3-1,
  - la lignée résistante correspondante, KB-A1, dont la résistance multidrogue a été induite par l'adriamycine (ADR).
- 15 Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH = 7,4.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques. Les cellules sont ensuite incubées pendant 2 jours (L 1210) et 4 jours (A 549, KB-3-1, KB-A1).

- 20 Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (Carmichael J., DeGraff W.G., Gazdar A.F., Minna J.D. and Mitchell J.R., Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay : assessment of chemosensitivity testing, *Cancer Res.*, 47, 936-942, 1987).

25 Les résultats sont exprimés en IC50, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Les résultats obtenus sur les lignées utilisées sont rassemblés dans le tableau ci-après.

A titre d'exemple sont répertoriés ci-après les résultats obtenus avec le composé de l'exemple 3 particulièrement représentatif de l'invention et l'Adriamycine (ADR) pris comme produit de

référence.

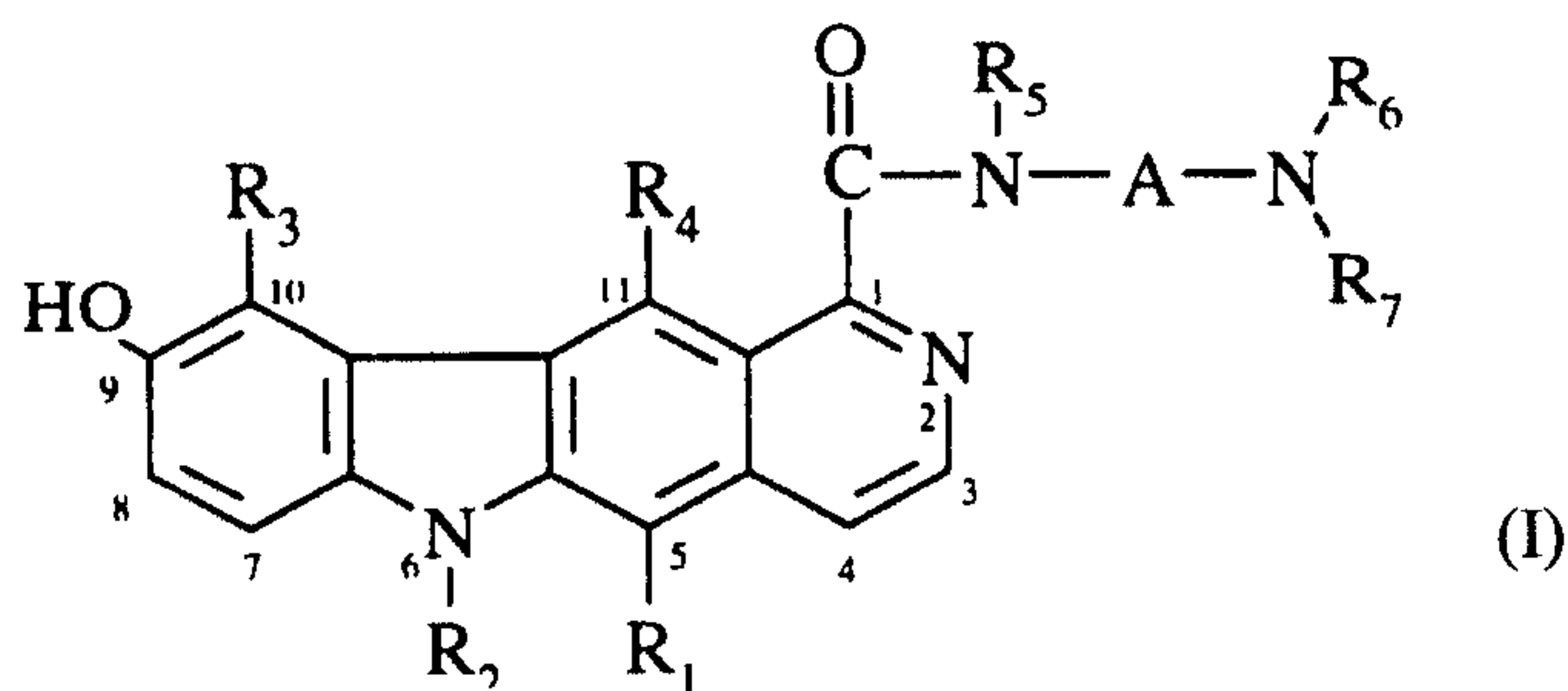
Composés testés	IC50,(nM)			
	L 1210	A 549	KB-3-1	KB-A1
Exemple 3	3,5	6,5	6,3	329,1
ADR	24,3	39,8	18,1	6746

La cytotoxicité du composé de l'exemple 3 est supérieure à celle de l'adriamycine sur les 4 lignées testées. Ce composé et tous les autres composés de la présente invention peuvent donc être utilisés avec succès contre des tumeurs résistantes à l'adriamycine et présentant le

5 phénotype de résistance multidrogue.

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit:

1. Les composés de formule (I):



dans laquelle:

$R_1$  représente un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

$R_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle en chaîne droite ou ramifiée;

$R_3$  représente:

- . un atome d'hydrogène,
- . un radical ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle en chaîne droite ou ramifiée, éventuellement substitué, sur le carbone relié au tétracycle, par un groupe di( $C_1$ - $C_6$ )alkylamino, ou
- . un radical ( $C_2$ - $C_6$ )alkényle ;

$R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle chacun en chaîne droite ou ramifiée, ou

$R_6$  et  $R_7$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique de 5 à 6 chaînons, renfermant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre, ou bien

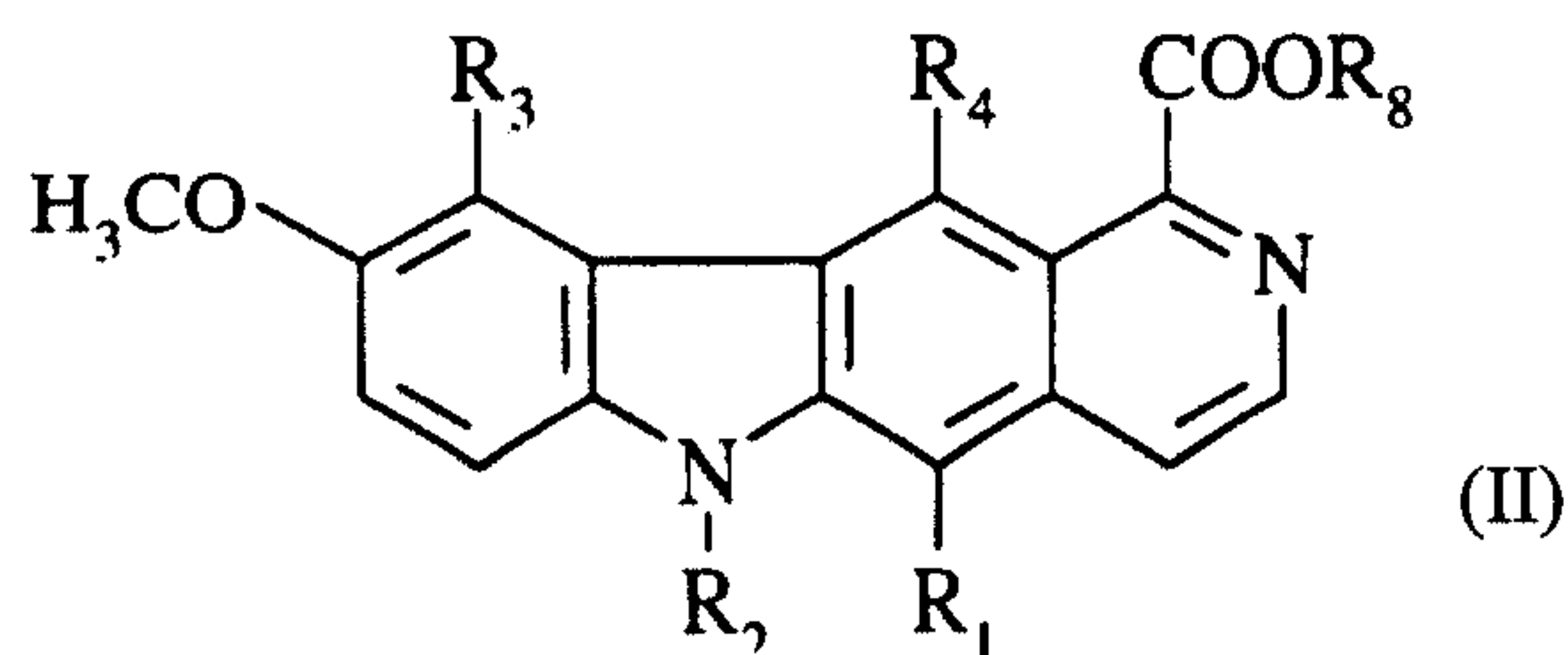
$R_6$  est lié à  $R_5$  afin de former ensemble un pont  $-(CH_2)_m-$  dans lequel  $m$  prend les valeurs 2 ou 3 ;  
et

A représente une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone, sous réserve que A ne représente jamais une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire de 1 à 6 atomes de carbone lorsque simultanément  $R_3$  prend la valeur hydrogène ;

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

2. Un composé de la revendication 1 qui est le 1-[(2-diméthylaminoéthyl)aminocarbonyl]-5, 6, 10-triméthyl-9-hydroxy-6H-pyrido[4,3-b]carbazole.

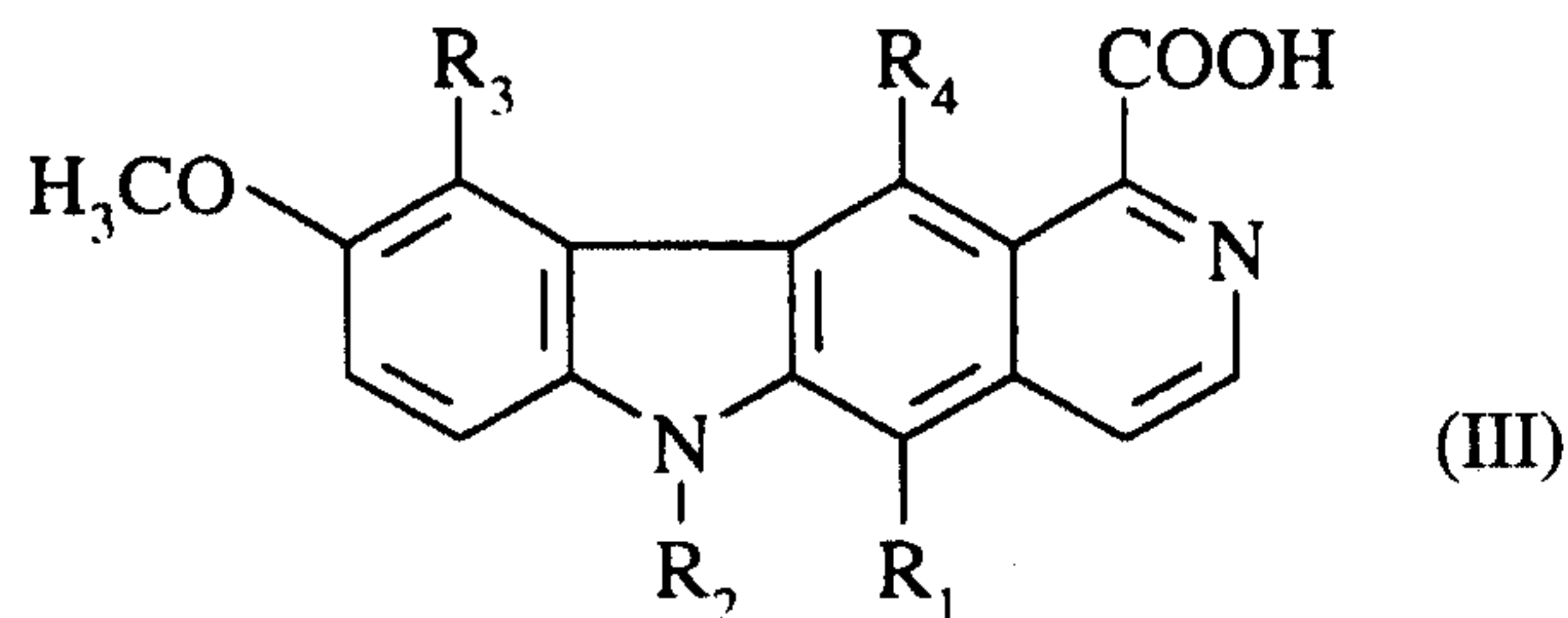
3. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II):



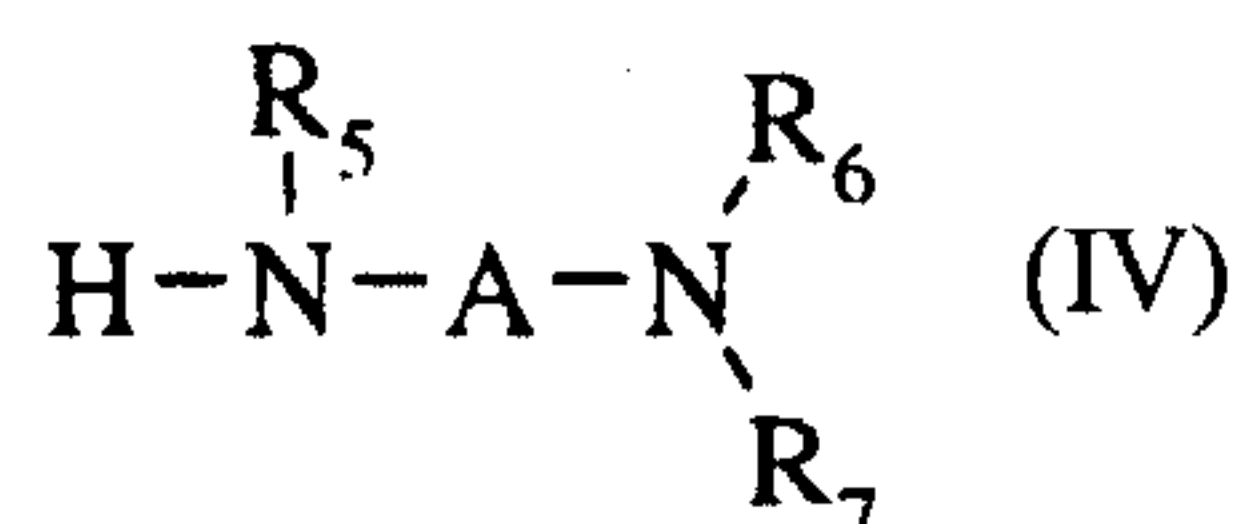
dans laquelle

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, et
- R<sub>8</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle en chaîne linéaire ou ramifiée,

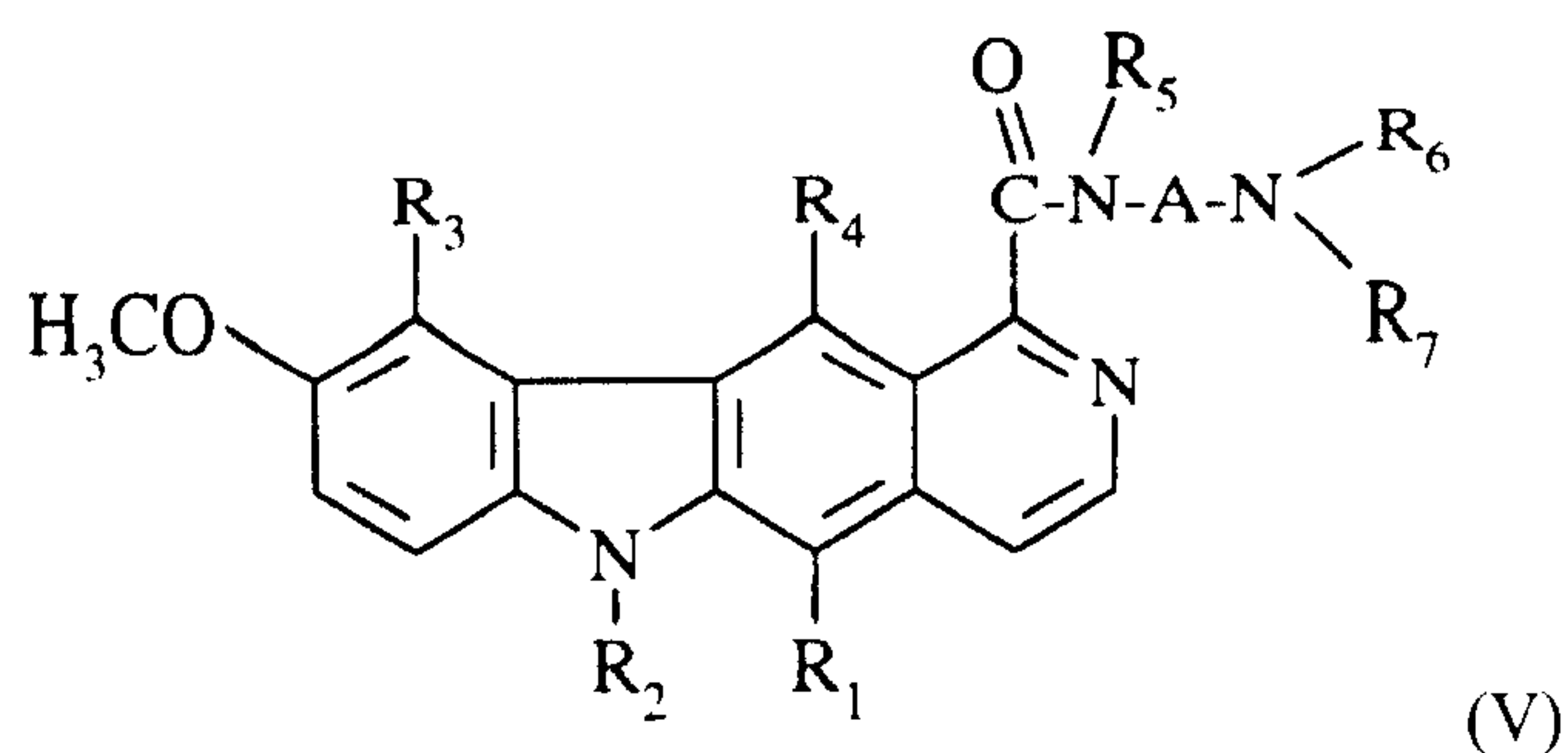
avec un hydracide ou un agent alcalin, pour obtenir un composé de formule (III):



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment, que l'on fait réagir avec un composé de formule (IV):



dans laquelle R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et A sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (V):

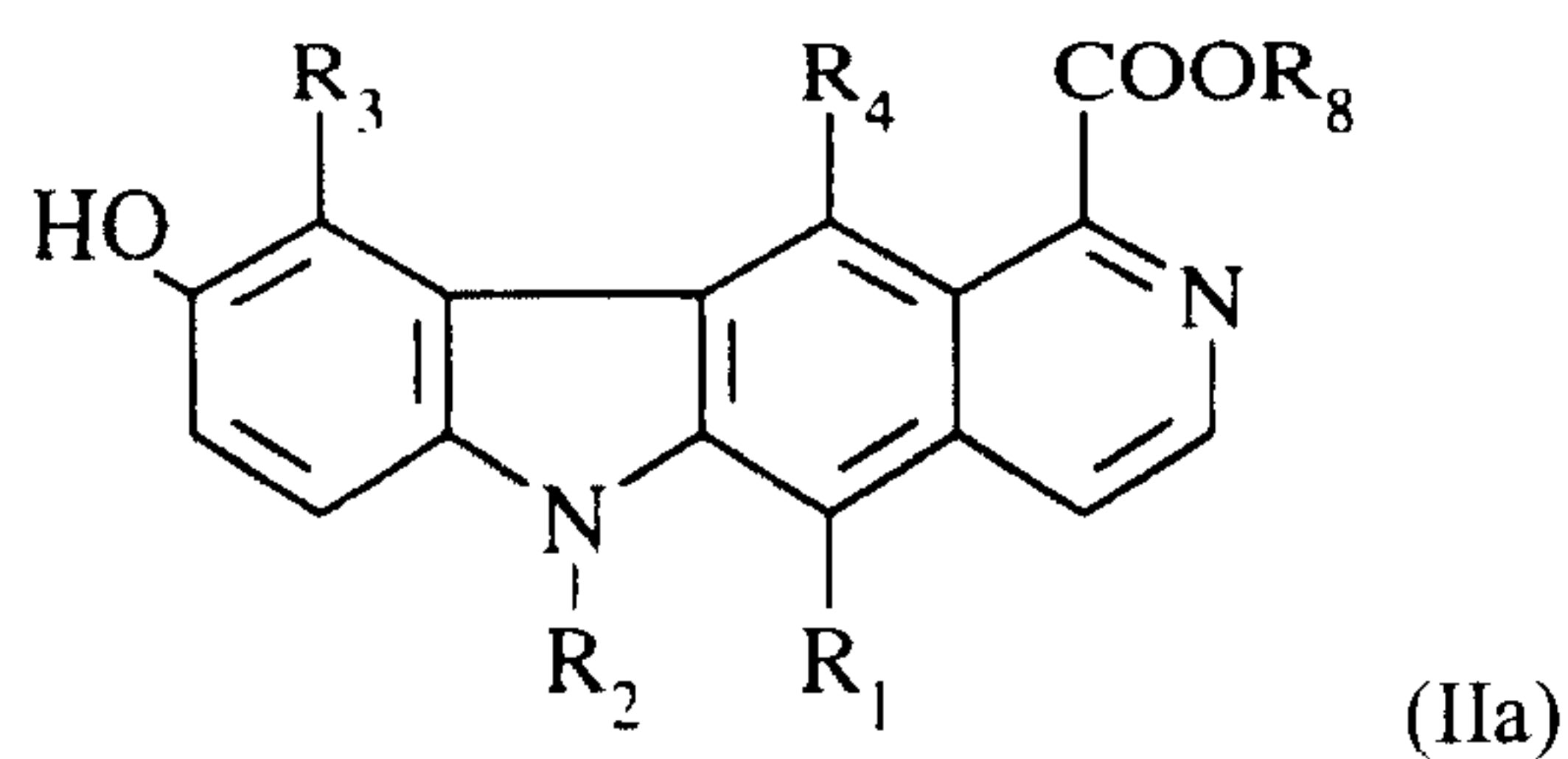


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , et  $A$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) qui est déméthylé au moyen d'un acide de Lewis, pour obtenir un composé correspondant de formule (I), dont on sépare éventuellement les isomères optiques et que l'on transforme, le cas échéant, en N-oxyde ou sel d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que:

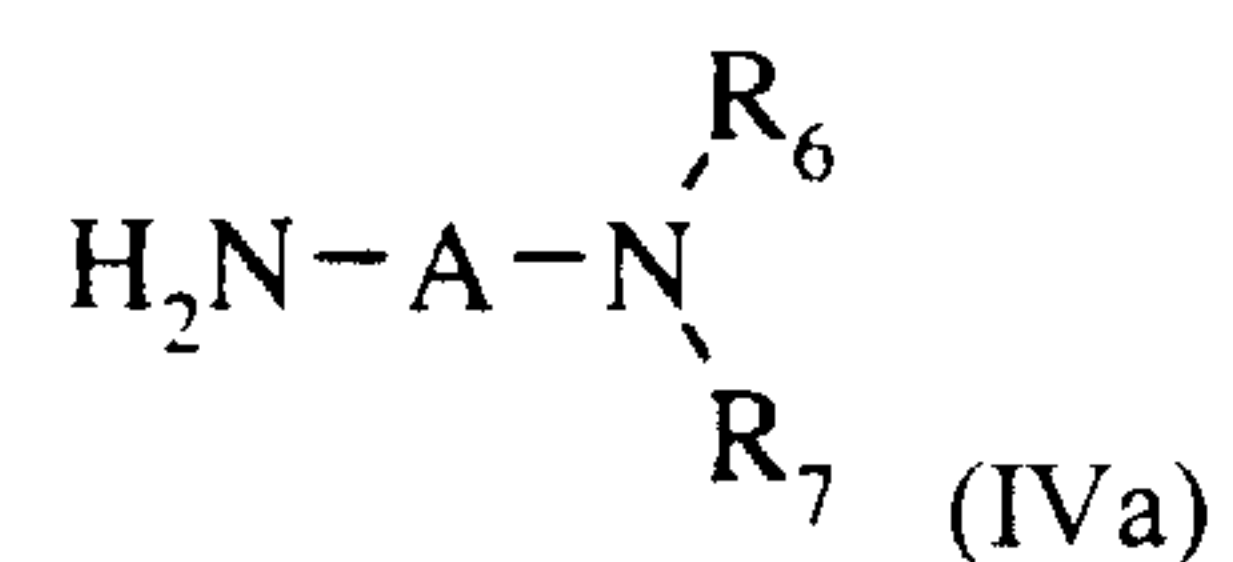
a) soit l'on fait réagir un composé de formule (IIa):



dans laquelle

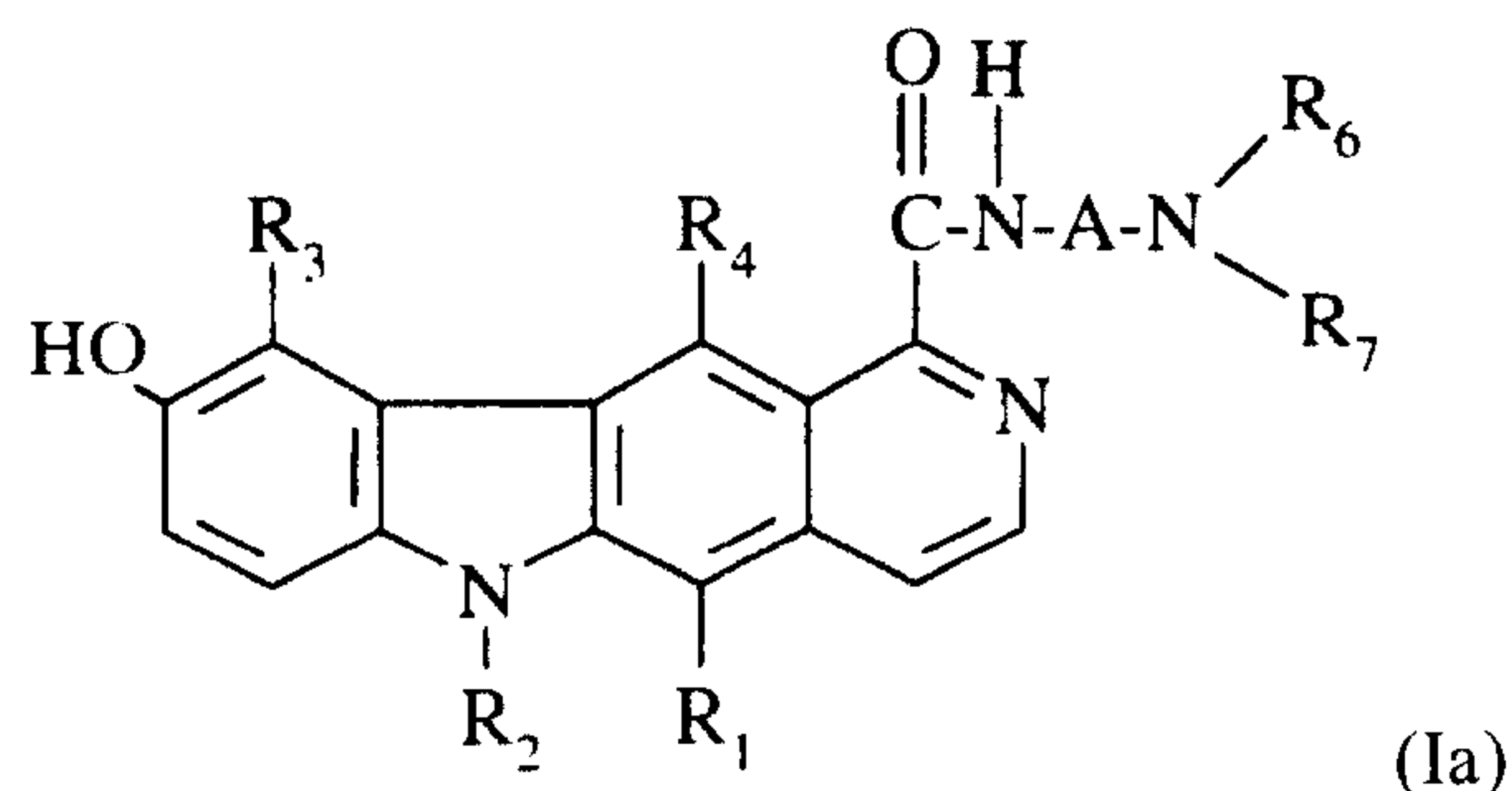
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1, et
- $R_8$  représente un radical ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle en chaîne linéaire ou ramifiée,

avec un composé de formule (IVa):



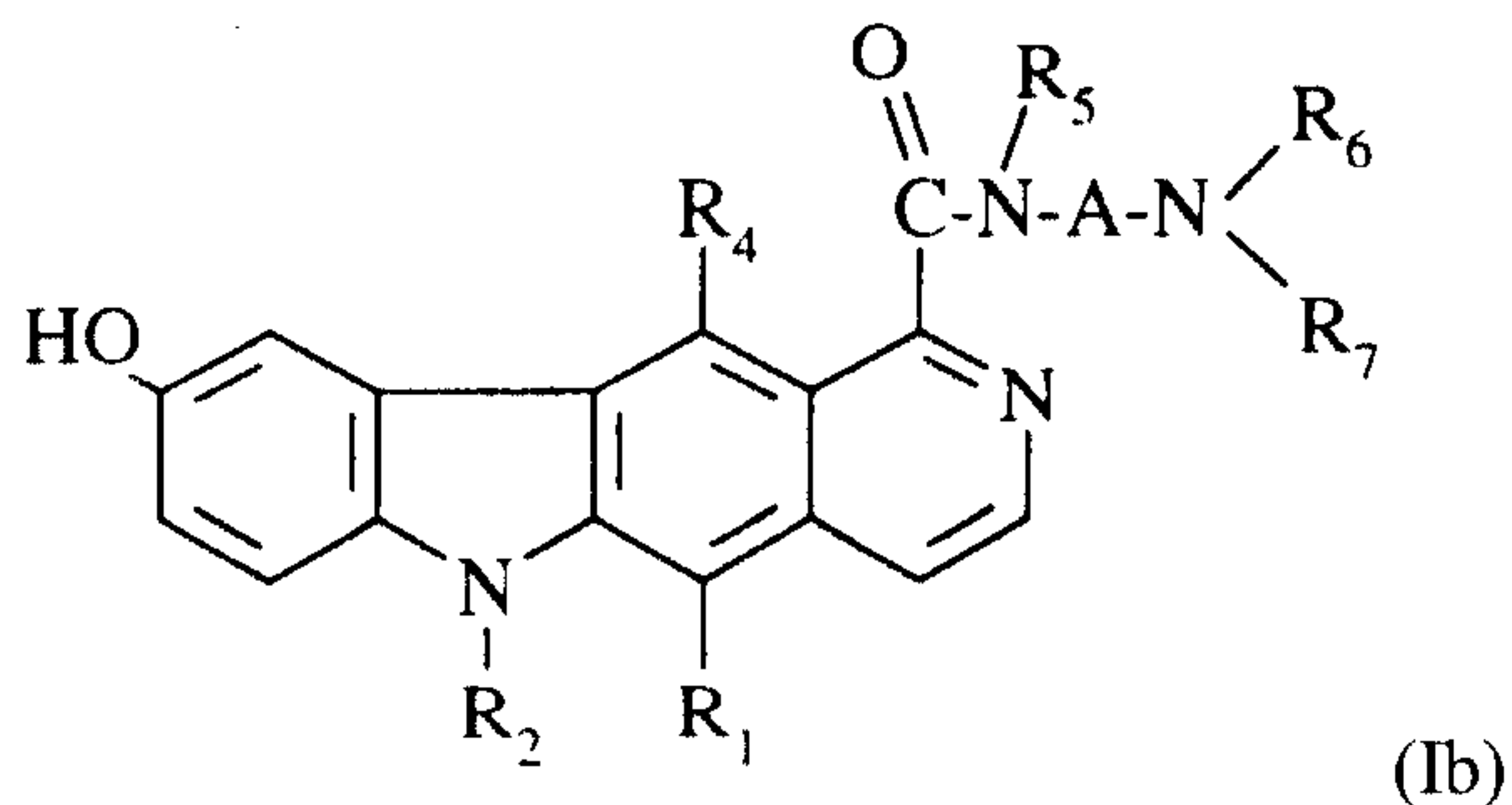
dans laquelle  $R_6$ ,  $R_7$  et  $A$  sont tels que définis dans la revendication 1,

pour obtenir un composé de formule (Ia):



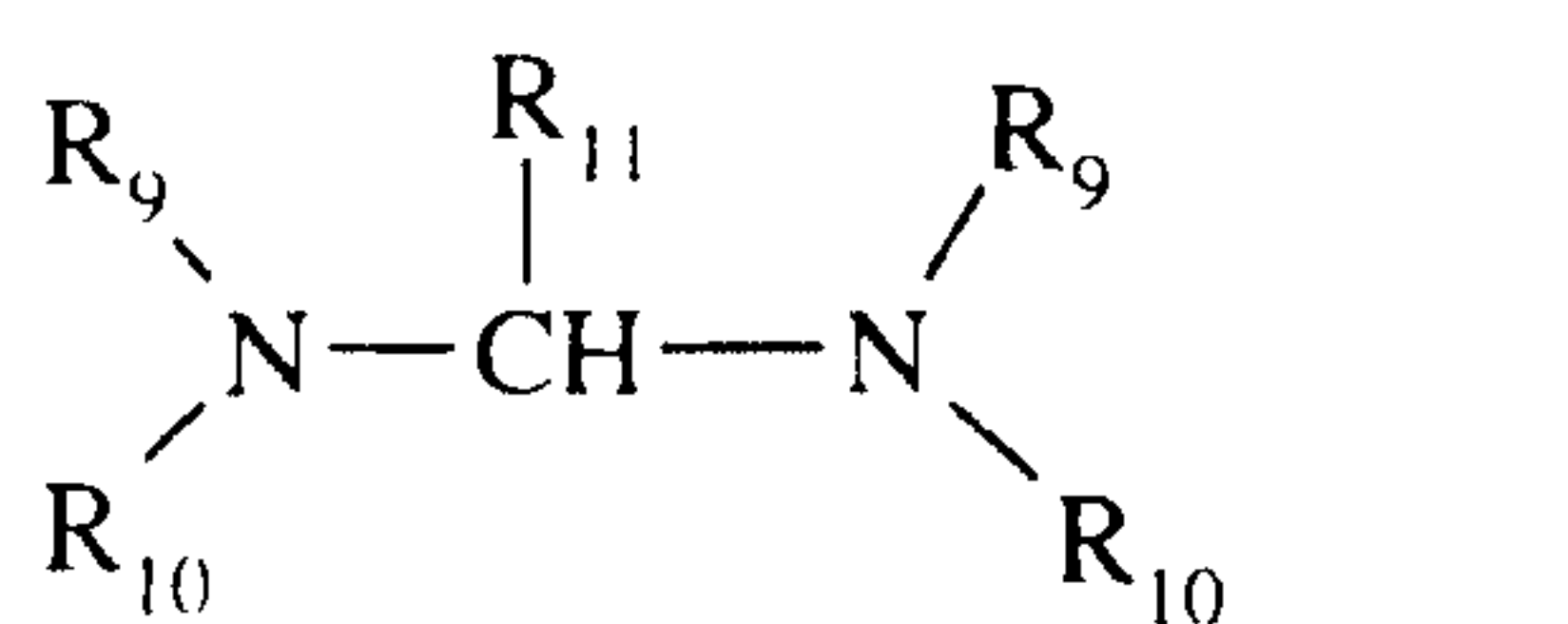
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et A sont tels que définis précédemment;

b) soit l'on fait réagir un composé de formule (Ib):



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et A sont tels que définis dans la revendication 1,

. soit avec un composé de formule (VI):

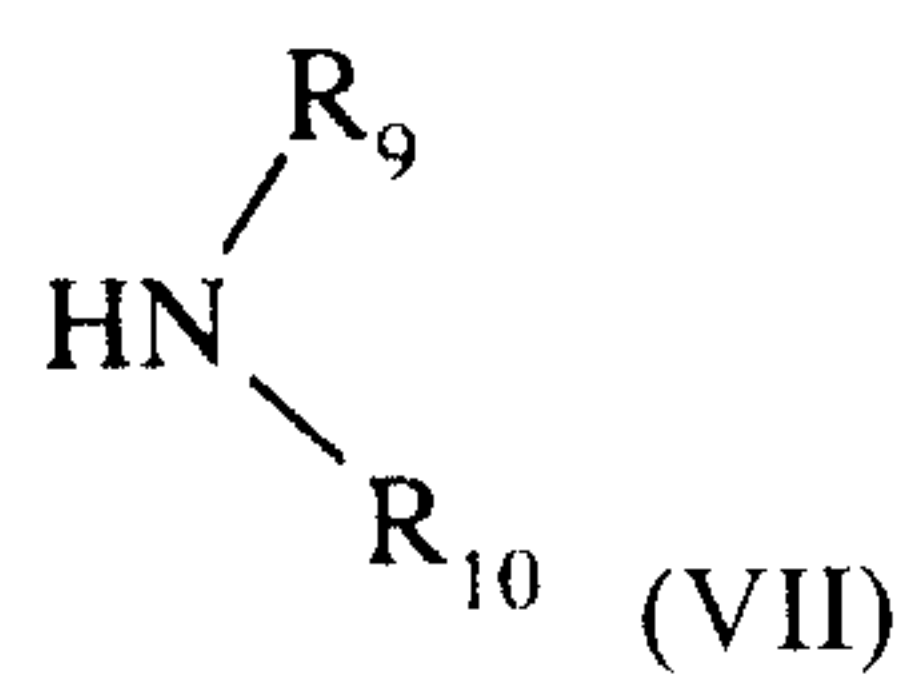


dans laquelle

- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle linéaire ou ramifié, et

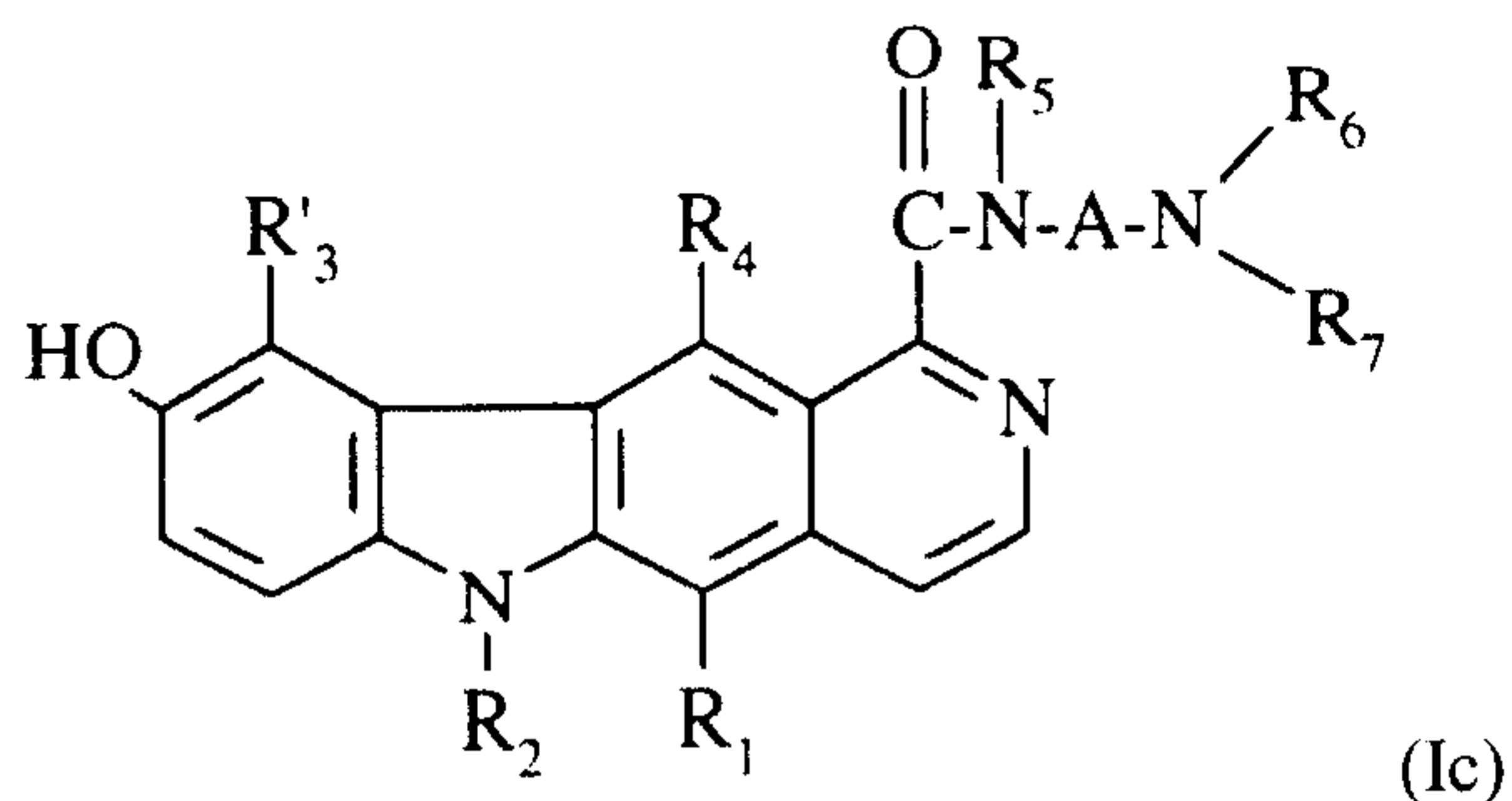
- R<sub>11</sub> représente un radical de formule C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> dans laquelle n représente zéro ou un nombre entier de 1 à 5 inclus,

. soit avec un composé de formule (VII):



dans laquelle  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  sont tels que définis précédemment,

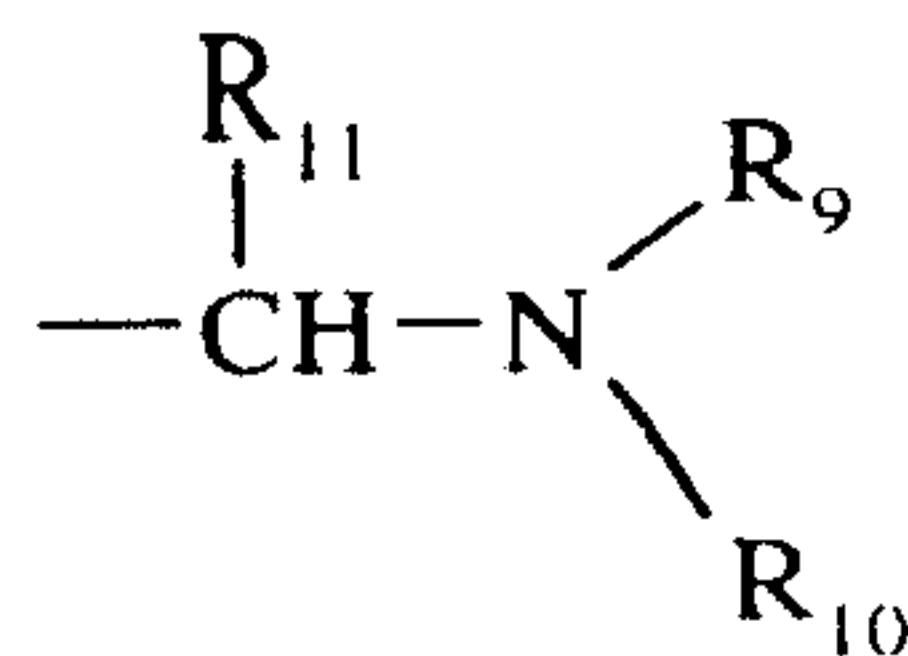
en présence d'un aldéhyde contenant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un composé de formule (Ic):



dans laquelle

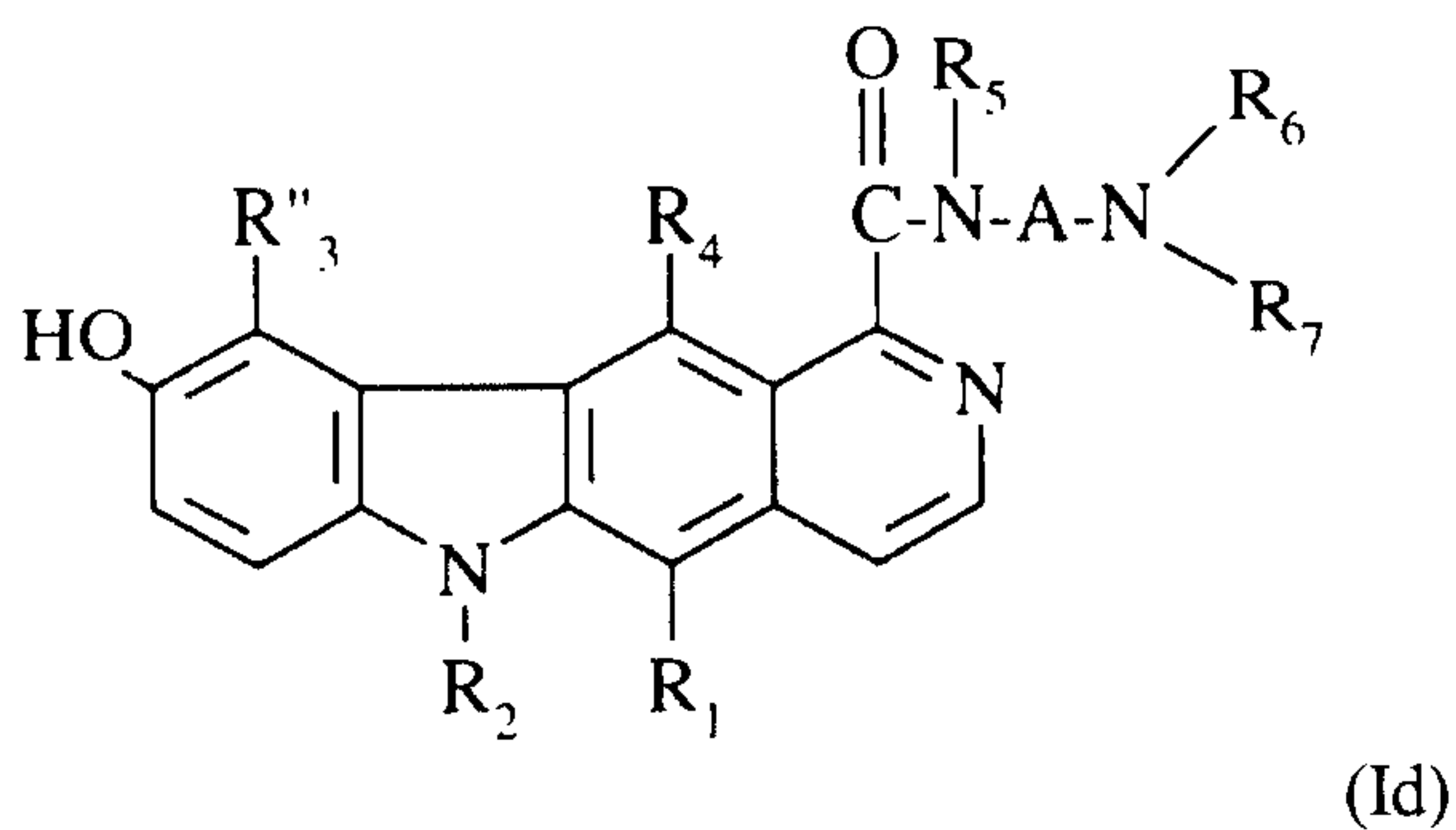
-  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$  et  $\text{A}$  sont tels que définis précédemment, et

-  $\text{R}'_3$  représente un radical de formule:



dans laquelle  $\text{R}_9, \text{R}_{10}$  et  $\text{R}_{11}$  sont tels que définis précédemment;

c) soit l'on fait réagir un composé de formule (Ic) défini précédemment, avec de l'hydrogène, pour obtenir un composé de formule (Id):

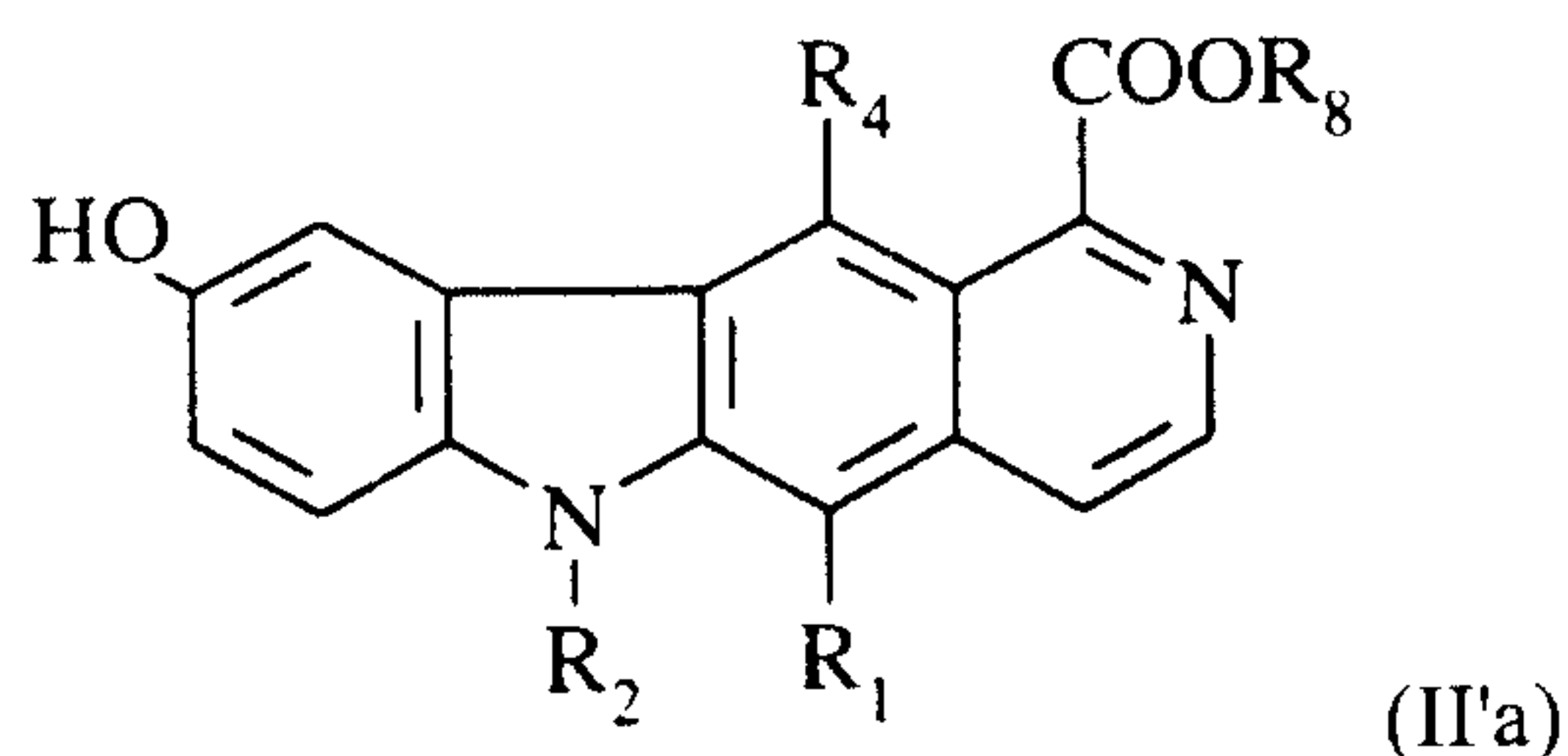


dans laquelle:

-  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$  et  $\text{A}$  sont tels que définis précédemment, et

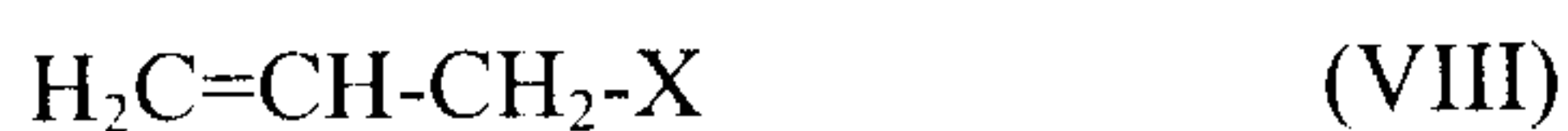
- R<sup>3</sup> un radical -CH<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> dans lequel R<sub>11</sub> est tel que défini précédemment;

d) soit l'on fait réagir un composé de formule (II'a):

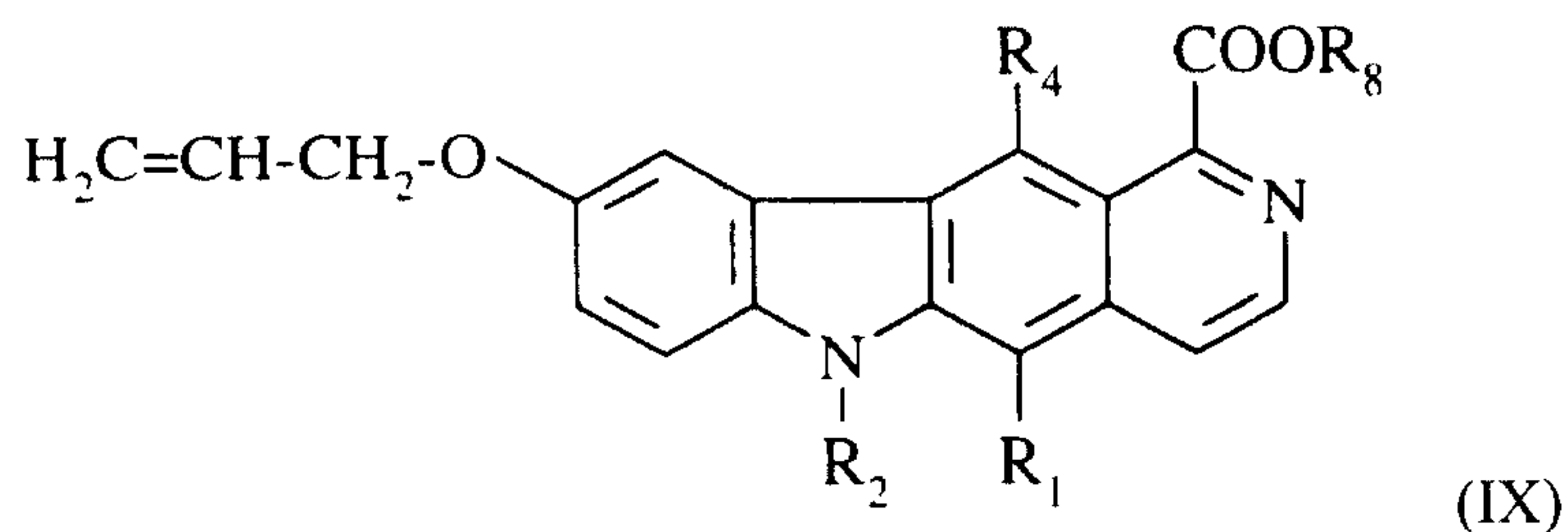


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis précédemment,

avec un composé de formule (VIII):

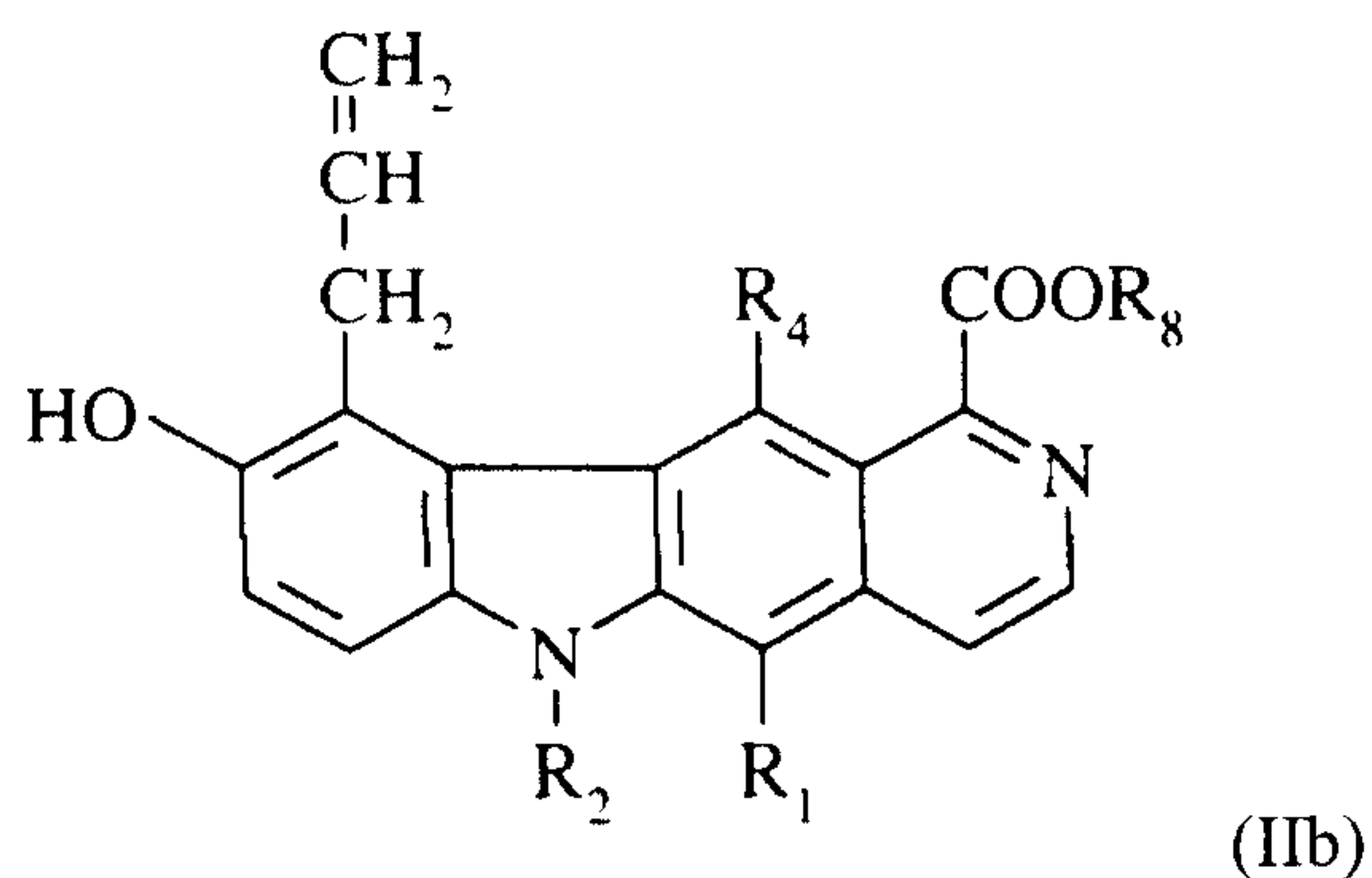


dans laquelle X représente un groupe nucléofuge, pour obtenir un composé de formule (IX):



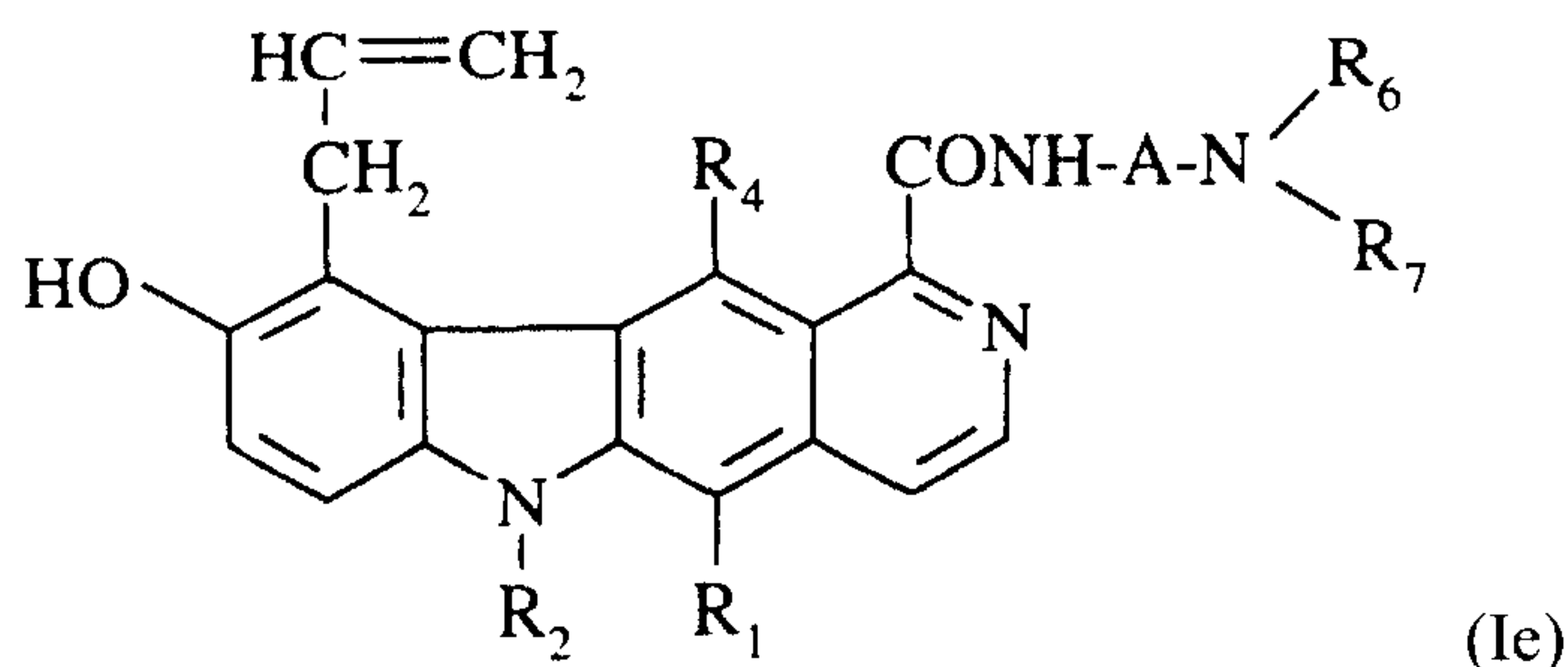
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis précédemment,

composé de formule (IX) qui, par réarrangement thermique, conduit à un composé de formule (IIb):



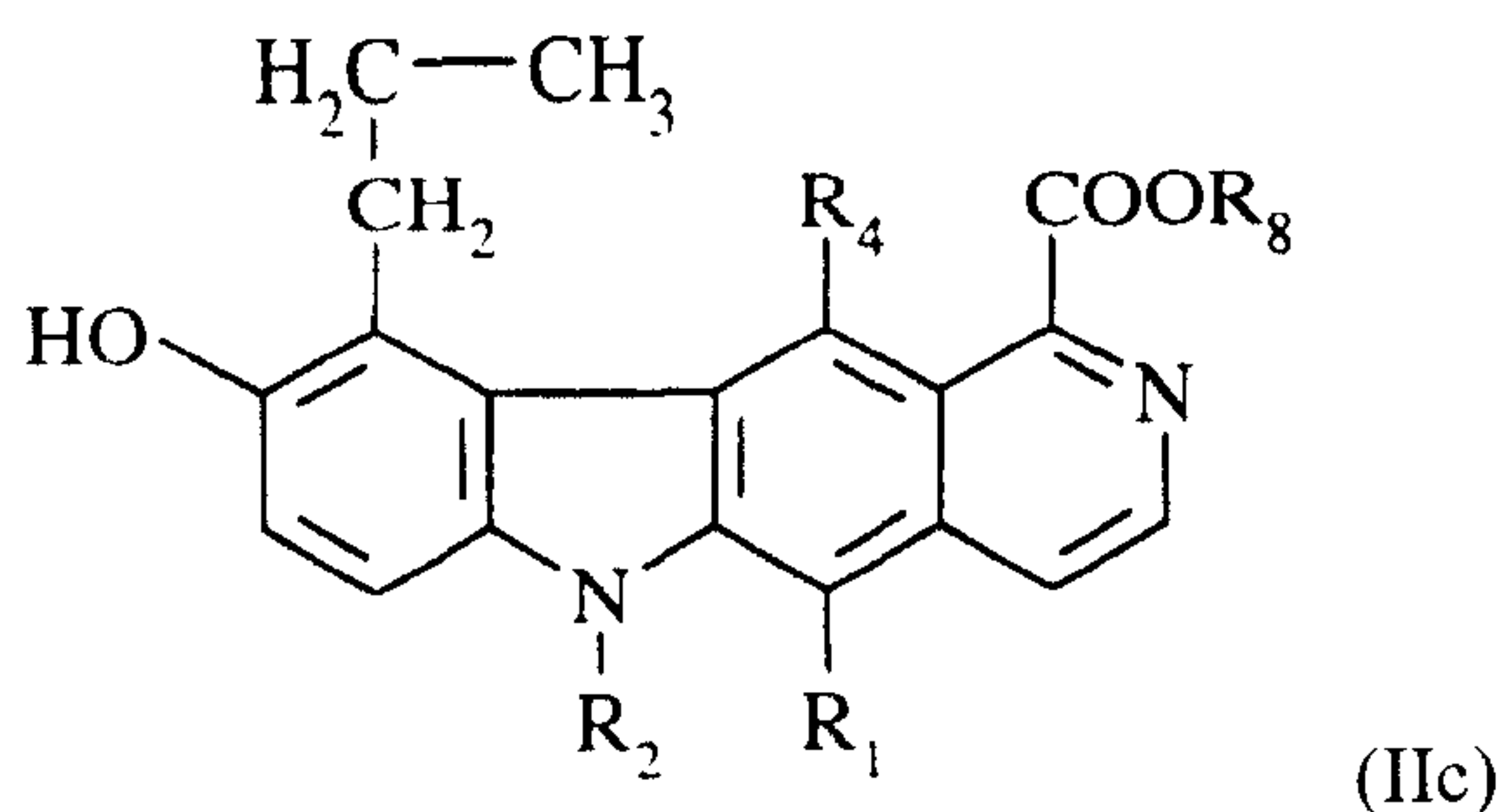
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis précédemment,

composé de formule (IIb) que l'on fait réagir avec une amine de formule (IVa) telle que définie précédemment, pour obtenir un composé de formule (Ie):

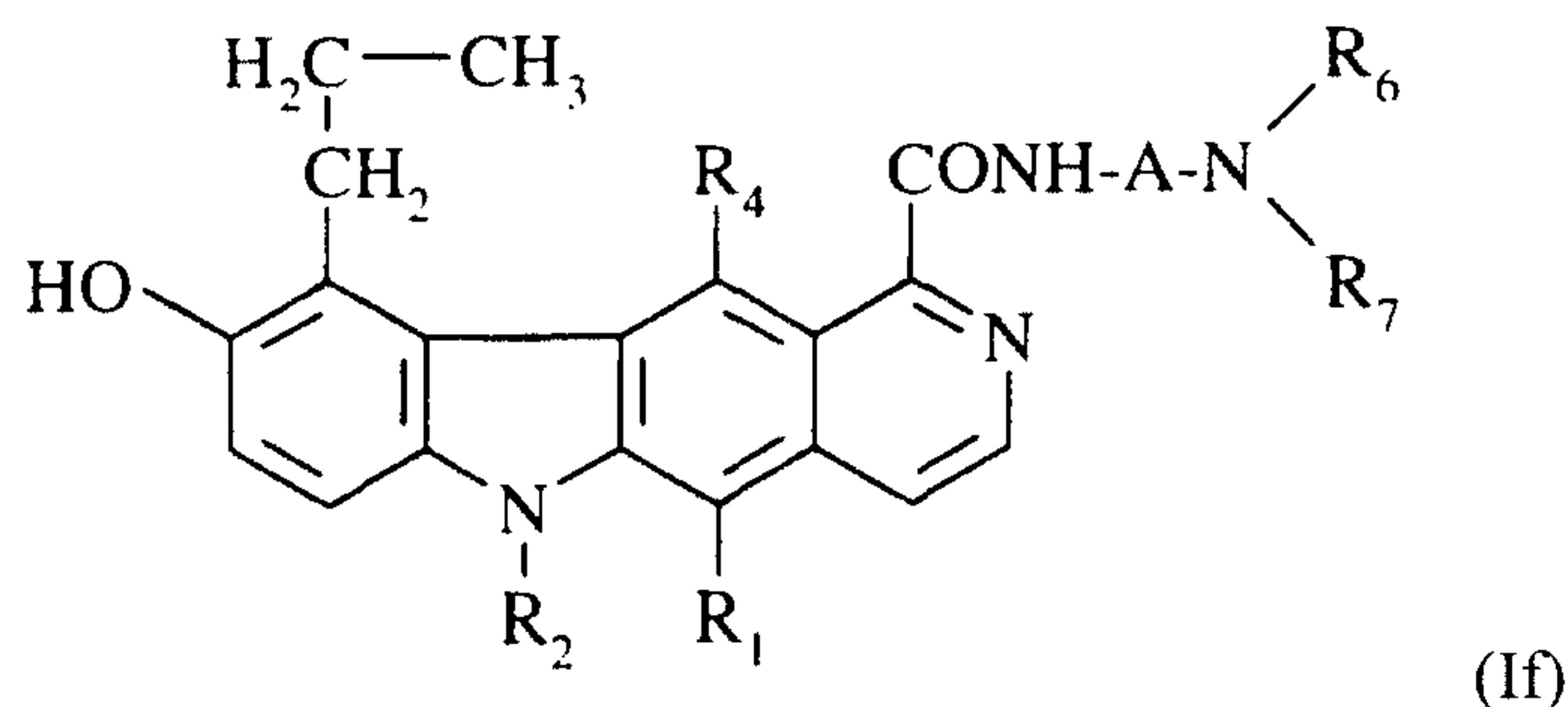


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et A sont tels que définis précédemment;

e) soit l'on hydrogène un composé de formule (IIb) définie précédemment pour obtenir un composé de formule (IIc):



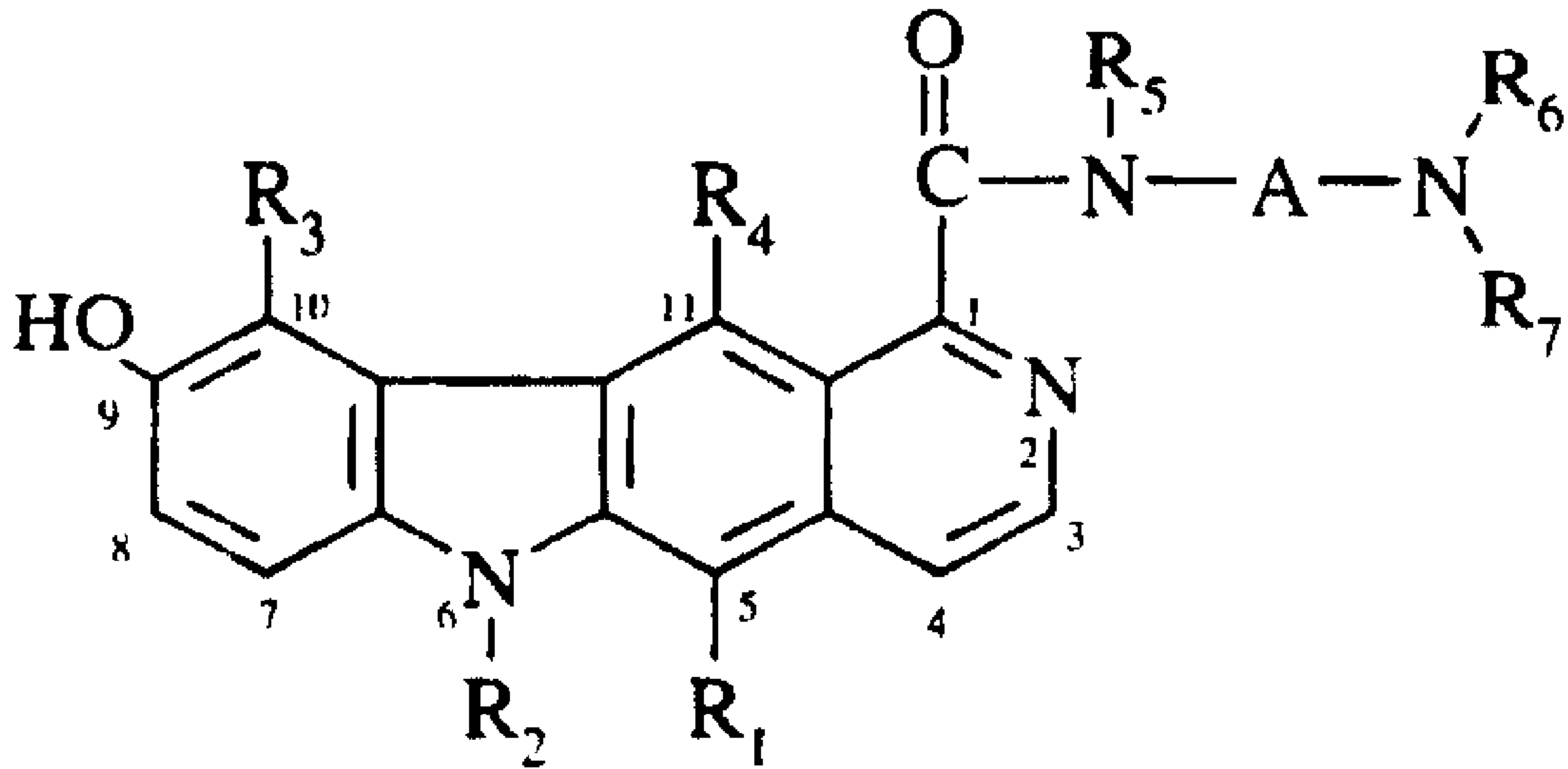
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment, que l'on fait réagir avec une amine de formule (IVa) telle que définie précédemment, pour obtenir un composé de formule (If):



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et A sont tels que définis précédemment;

les composés de formules (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) et (If) formant l'ensemble des composés de formule (I), dont on sépare éventuellement les isomères optiques et que l'on transforme, le cas échéant, en N-oxydes ou sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon la revendication 1 ou 2, en association avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
  
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement des cancers.



(I)