



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 27362 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 00/00**
- (43) Date de publication : **01.06.2005**

(21) N° Dépôt : **27963**

(22) Date de Dépôt : **23.11.2004**

(71) Demandeur(s) :

- **BEN LARBI NAJIB**, Département de chimie, Faculté des sciences Dhar El-Mehraz FES (MA)
- **KERBAL ABDELALI**, Département de chimie, Faculté des sciences Dhar El-Mehraz FES (MA)
- **BEN-HADDA TAIBI**, Département de chimie, Faculté des sciences D'Oujda 60000 OUJDA (MA)
- **BENNANI BRAHIM**, DEPARTEMENT DE CHIMIE, ECOLE NORMALE SUPERIEURE BEN SOUDA FES (MA)

(72) Inventeur(s) : **BEN-HADDA TAIBI ; KERBAL ABDELALI ; BENNANI BRAHIM ; BEN LARBI NAJIB**

(74) Mandataire : **BRAHIM BENNANI**

(54) Titre : **SYNTHÈSE ET APPLICATION DES ISO-THIO-CHROMENO[3,4-E][1,2]OXAZINES (TCO) COMME AGENTS ANTI-TUMORAUX**


(57) Abrégé : Synthèse et Application des iso-Thio-Chromeno[4-e][1,2]Oxazines (TCO) comme Agents anti-Tumoraux Une série de six (06) nouveaux spiro[isothiochromene-3, 5'-isoxazol]-4(IH)-ones (SOZO) ont été préparés par action des arylnitroxydes sur des 3-arylidene-iso-thiochroman-4-ones selon une réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 hautement régiosélective. Les composés SOZO ont été employés pour la préparation de nouveaux composés ; iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) substitués en positions 3,4. Le criblage anti-tumoral des composés SOZO et TCO a montrée une activité marquée et sélective contre des lignées cellulaires du cancer du sein comparées aux autres cancers. Ces mêmes dérivés aromatiques TCO ont également montré une activité cytotoxique élevée contre cinq lignées cellulaires du cancer du sang. La structure planaire et la répartition alternée des charges(pi) des hétéroatomes (N, O et S) respectivement aux positions 1,2 et 5 de l'isothiochromeno[3,4-e][1,2]oxazines TCO constituent deux facteurs complémentaires pour expliquer et prédire l'activité antitumorale. L'hétéroatome S en position 5, doit être également un centre d'interaction important vis à vis de l'ADN. De ce

fait, les composés TCO semblent jouer un rôle principal dans le pouvoir cytotoxique selon la classe des composés bis-intercalateurs. Mots-Clés : Design ; Spiro-Isoxazoline ; iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazine (TCO) ; Cancer de Sein.

**Synthèse et Application des iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines
(TCO) comme Agents anti-Tumoraux**

Abrégé : Une série de six (06) nouveaux spiro[isothiochromène-3, 5'-isoxazol]-4(1H)-ones (**SOZO**) ont été préparés par action des arylnitroxydes sur des 3-arylidene-iso-thiochroman-4-ones selon une réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 hautement régiosélective. Les composés **SOZO** ont été employés pour la préparation de nouveaux composés ; iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (**TCO**) substitués en positions 3,4. Le criblage anti-tumoral des composés **SOZO** et **TCO** a montrée une activité marquée et sélective contre des lignées cellulaires du cancer du sein comparées aux autres cancers. Ces mêmes dérivés aromatiques **TCO** ont également montré une activité cytotoxique élevée contre cinq lignées cellulaires du cancer du sang. La structure planaire et la répartition alternée des charges π des hétéroatomes (N, O et S) respectivement aux positions 1,2 et 5 de l'isothiochromeno[3,4-e][1,2]oxazines **TCO** constituent deux facteurs complémentaires pour expliquer et prédire l'activité antitumorale. L'hétéroatome S en position 5, doit être également un centre d'interaction important *vis à vis* de l'ADN. De ce fait, les composés **TCO** semblent jouer un rôle principal dans le pouvoir cytotoxique selon la classe des composés bis-intercalateurs.

Mots-Clés : Design ; Spiro-Isoxazoline ; iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazine (**TCO**) ; Cancer de Sein.



**Synthèse et Application des iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines
(TCO) comme Agents anti-Tumoraux**

Introduction :

Au Canada, par exemple, les statistiques démontrent que le cancer du sein est la première cause de décès chez les femmes de 35 à 54 ans. En l'an 2000, 19 200 cas ont été répertoriés. Quelque 5500 femmes vont en mourir chaque année. On estime qu'une femme sur neuf risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie. Depuis une dizaine d'années, l'incidence du cancer du sein augmente grâce à la mammographie qui permet d'en détecter plus. Le taux de mortalité est demeuré stable pour l'ensemble des femmes et a légèrement baissé pour les 50 à 69 ans d'où l'intérêt croissant d'élaborer de nouveaux agents antitumoraux spécifiques au cancer de sein.

Les dérivés Spiroisoxazolines ont des propriétés biologiques intéressantes : certains sont utilisés comme des herbicides, des régulateurs de croissance des plantes et d'autres sont des agents antitumoraux (voir J. Org. Chem., 1990, 55, 4603-4607 et voir Tetrahedron Lett., 1999, 40, 1291-1294). Des dérivés de la chroman-4-one sont des précurseurs dans la synthèse des produits naturels actifs tels que la Brazilline, la Hematoxyline, le Ripariochromène, la Clausenine, la Calonlide A et l'Inophyllum (voir J. Org. Chem., 1993, 58, 5605-5606). L'importance pharmacologique des Spiroisoxazolines à noyau chroman-4-one, nous a incité à synthétiser des composés analogues à noyau isothiochroman-4-one ainsi que leurs dérivés iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) et à étudier leur activité anti-tumorale. Le criblage antitumoral des composés TCO ayant une structure plane et une répartition de charges π alternées sur les trois hétéroatomes (N, O et S), a montré qu'ils sont des agents actifs.

Synthèse de 3', 4'-diphenyl-4'H-spiro[isothiochromene-3, 5'-isoxazol]-4(1H)-one (**SOZO 1**) :

Dans un erlenmeyer équipé d'une ampoule à additionner, placé dans un bain de glace-sel, on introduit 2.6 g (10 mmole) de la 3-tolyl-iso-thiochroman-4-one et 1.8 g (12 mmole) de la *p*-méthoxybenzaldoxime dans 20 ml de chloroforme. A l'aide de l'ampoule à additionner, 10 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium (NaOCl) à 24° chlorométrique (eau de Javel à 24°) sont ajoutées goutte à goutte sous une forte agitation magnétique qui est maintenue une heure après la fin de l'addition. Après l'élimination de la phase aqueuse, la phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après recristallisation du résidu obtenu dans l'éthanol après élimination du solvant, on obtient 4 g de **SOZO 1**, sous forme de poudre jaunâtre, avec un excellent rendement de 90%.

Synthèse de la 4-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*p*-methylphenyl)isothiochromeno[3,4-e][1,2]oxazine (**TCO 1**) :

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on fait dissoudre à chaud dans le minimum d'éthanol (2 mmoles) du **SOZO 1**, puis on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est porté à ébullition douce pendant une nuit. Après refroidissement, on réduit à moitié. Le solide formé est filtré, lavé plusieurs fois avec de l'eau puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient 0.5 g du **TCO 1** sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 65%.

Les calculs des charges π des trois hétéroatomes (N,O,S) des produits aromatiques TCO fournissent des informations cruciales pour expliquer et même prévoir les interactions médicament / ADN.

Revendications

- 1- Procédé de préparation des iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) à partir des Spiro-isoxazolines et de leurs analogues iso-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (CO) à partir des Spiro-isoxazolines.
 - 2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que les iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) sont substitués en positions 3,4,6,7,8,9 et 10.
 - 3- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que les iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) sont des agents antitumoraux.
 - 4- Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que les iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) sont des inhibiteurs potentiels du cancer de sein.
 - 5- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'on peut remplacer les iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) par des molécules oxygénées analogues, les iso-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (CO) et par des molécules azotées analogues, les 5H-[1,2]oxazino[5,6-c]isoquinolines.
 - 6- Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que les iso-Thio-Chromeno[3,4-e][1,2]Oxazines (TCO) sont greffées à des molécules fluorescentes.
 - 7- Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le noyau isoxazolinique soit remplacé par le noyau pyrazolinique dans les composés spiraniques synthétisés.
 - 8- Toutes autres applications thérapeutiques, en particulier anti-SIDA, concernant les composés spiraniques décrits dans les revendication de 1 à 7.
-

