



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31689 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 493/04**
(43) Date de publication : **01.09.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32666**
(22) Date de Dépôt : **02.03.2010**
(30) Données de Priorité : **25.09.2007 FR 0706692**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2008/051697 23.09.2008**
(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45, PLACE ABEL GANCE - 92100 BOULOGNE (FR)**
(72) Inventeur(s) : **GUMINSKI, Yves ; GROUSSEAUD, Martial ; IMBERT, Thierry**
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES ANTICANCEREUX DE (POLY) AMINOALKYLAMINOACETAMIDE D'EPIPODOPHYLLOTOXINE**
(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION DÉCRIT UN NOUVEAU PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DES COMPOSÉS (POLY)AMINOALKYLAMINOACÉTAMIDE D'ÉPIPODOPHYLLOTOXINE, UTILES POUR LEURS APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE COMME AGENTS ANTICANCÉREUX.. CE PROCÉDÉ COMPREND UNE ÉTAPE DE CONDENSATION D'UN RÉACTIF AMINÉ PRIMAIRE DONT LES FONCTIONS AMINÉ NE SONT PAS PROTÉGÉES AVEC LE 4β-CHLOROACÉTAMIDO-4'-ÉPIPODOPHYLLOTOXINE DANS UN SOLVANT ORGANIQUE POLAIRE APROTIQUE.

5

ABREGE DESCRIPTIF10 **NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DERIVES ANTICANCEREUX DE
(POLY)AMINOALKYLAMINOACETAMIDE D'EPIPODOPHYLLOTOXINE**

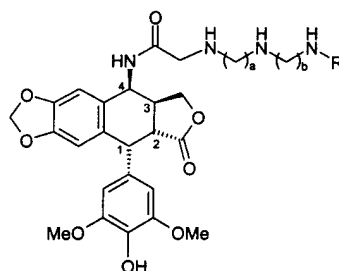
15 La présente invention décrit un nouveau procédé de préparation des composés
(poly)aminoalkylaminoacétamide d'épipodophyllotoxine, utiles pour leurs applications
en thérapeutique comme agents anticancéreux.. Ce procédé comprend une étape de
condensation d'un réactif aminé primaire dont les fonctions amine ne sont pas protégées
avec le 4 β -chloroacétamido-4'-épipodophyllotoxine dans un solvant organique polaire
aprotique.

20

fcs

5 **NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS ANTICANCÉREUX DE
(POLY)AMINOALKYLAMINOACÉTAMIDE D'ÉPIPODOPHYLLOTOXINE**

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation des dérivés
(poly)aminoalkylaminoacétamide d'épipodophyllotoxine de formule 1, et de leurs sels
10 pharmaceutiquement acceptables.



Formule 1

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-(CH_2)_c-NH_2$ avec
15 $2 \leq a, b, c \leq 5$.

Ces composés sont constitués par une partie lignane de type épipodophyllotoxine et d'une partie polyamine greffée sur la position 4 de l'épipodophyllotoxine avec un motif acétamide.

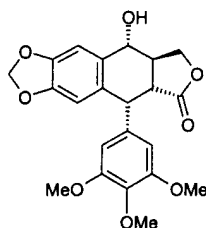
La présence de la chaîne polyamine confère à la molécule ses propriétés
20 d'hydrosolubilité particulièrement pour ses chlorhydrates, ainsi que des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes dans le traitement des cancers.

Ces composés, décrits dans la demande WO 2005/100363, sont des composés anticancéreux, particulièrement utiles dans le traitement des tumeurs solides ou non solides tels les mélanomes, les cancers colorectaux, les cancers du poumon, prostate,
25 vessie, sein, utérus, estomac, pancréas, foie, ovaires ainsi que dans le traitement des leucémies, lymphomes et myélomes, les cancers de la sphère ORL et les tumeurs du cerveau.

Le procédé de synthèse décrit dans WO 2005/100363, pour préparer les composés de formule 1 utilise comme produit de départ la podophyllotoxine de formule 2 :

guy

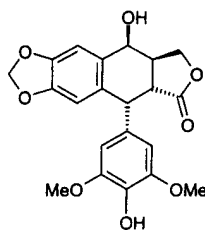
- 2 -



5

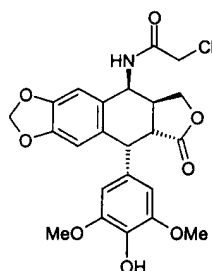
Formule 2

puis la 4'-déméthylpiperodophyllotoxine de formule 3 :



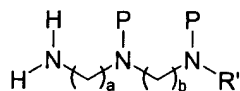
Formule 3

- 10 sur laquelle on fait réagir le chloroacétonitrile en milieu acide pour obtenir l'intermédiaire de synthèse 4-chloroacétamido-4'-déméthylpiperodophyllotoxine de formule 4 :



Formule 4

- 15 Ce composé est ensuite condensé avec un réactif aminé primaire de formule 5 :



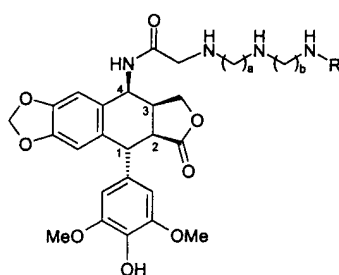
Formule 5

dans laquelle R' représente un hydrogène ou une chaîne $-(CH_2)_c-NHP$ et où P représente un groupement protégeant les fonctions amine.

- 20 Les groupements protecteurs appropriés peuvent être un radical : benzyl, benzyloxycarbonyl ou tert-butyloxycarbonyl. Cette condensation se fait dans un mélange de solvants comprenant un solvant polaire aprotique (acétonitrile, DMF) en présence d'une base de Lewis (triéthylamine).

5 Cependant ce procédé, outre le fait qu'il comporte un nombre d'étapes élevé et donc un rendement global assez faible, présente deux inconvénients :

10 D'une part, les conditions utilisées dans le brevet WO 2005/100363 sont propices à l'épimérisation du carbone en position 2 du dérivé de l'épipodophyllotoxine de formule 1, conduisant à une forme cis-lactone, nommée « micro » de formule 7 :

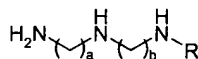


Formule 7

15 La purification du produit trans lactone recherché est donc difficile et nécessite des opérations de chromatographies laborieuses et coûteuses.

D'autre part, la méthode décrite ci-dessus fournit également des sous-produits de type bis alkylation, par réaction d'une autre molécule de 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine sur le produit de formule 1 déjà formé. L'utilisation d'un excès de réactif aminé primaire de formule 5 est alors nécessaire pour une transformation la plus complète des matières premières tout en minimisant l'obtention de produits secondaires ce qui nécessite une étape difficile de récupération de l'amine en excès, rendant ce procédé peu économique.

25 De manière inattendue, la demanderesse a constaté qu'en utilisant un réactif aminé primaire, répondant à la formule 6 dans laquelle a, b et R ont la même signification que précédemment, mais dans lequel les fonctions amines ne sont pas protégées, les produits secondaires potentiels sont minimisés et leur présence ne présente pas d'handicap majeur à l'obtention d'un composé pur final.



Formule 6

fact

5

La condensation directe de la 4-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec le réactif aminé primaire, sans étape supplémentaire de protection des fonctions amine de ce dernier, se fait alors dans des conditions satisfaisantes en terme de rendement et de pureté du produit obtenu. Ainsi, dans le cas du composé pour lequel a = 10 3, b = 4, c = 3, on passe d'une synthèse comprenant 11 étapes, lorsque l'on met en œuvre le procédé tel que décrit dans WO 2005/100363, avec un rendement global d'environ 15% ; à une synthèse, objet de la présente invention, qui permet en 3 étapes seulement d'obtenir un rendement global de 30% .

Dans le cadre de la synthèse objet de la présente invention, il est mis en œuvre une 15 quantité stoechiométrique des réactifs, ce qui en minimise le coût.

Le produit prépondérant de la réaction est alors le produit d'alkylation formant le composé à chaîne linéaire par substitution de l'amine primaire de façon très majoritaire. Une telle sélectivité de réactivité est surprenante compte-tenu des produits secondaires obtenus en utilisant le voie de synthèse décrite dans WO 2005/100363. L'utilisation de 20 l'amine non protégée conduit majoritairement au produit recherché.

Cette méthode présente par ailleurs l'avantage de limiter le nombre d'étapes du fait que les étapes de protection du réactif aminé primaire ne sont plus nécessaires.

La présente invention concerne donc un procédé de synthèse des composés de formule 1 25 comprenant une étape de condensation de l'intermédiaire 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec un réactif aminé primaire de formule 6 **ne comportant pas de protection préalable des fonctions amines.**

Les composés de formule 1 sont obtenus de manière préférentielle sous forme de chlorhydrate.

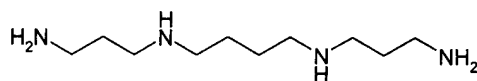
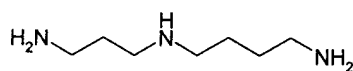
30 Cette réaction de condensation se fait de manière directe sans qu'aucune fonction amine du réactif aminé primaire de formule 6 utilisé ne nécessite une protection par un groupement protecteur approprié quel qu'il soit.

De façon préférentielle l'étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec le réactif aminé primaire non protégé de 35 formule 6 se fait dans un solvant polaire aprotique.

- 5 De manière préférentielle le solvant polaire aprotique utilisé lors de l'étape de condensation est choisi parmi: la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthyl pyrrolidone ou encore le diméthylsulfoxyde.
- 10 De manière préférentielle également, la réaction de condensation est réalisée dans une gamme de température comprise entre -20°C et 30°C . Un échauffement est observé quand l'opération est menée sur une quantité de plusieurs dizaines de grammes et donc une maîtrise de la température de la réaction est préférable. De manière encore plus préférentielle, on maintiendra donc la température à 0°C .
- 15 L'invention concerne également un procédé de synthèse des composés de formule 1 dans lequel l'étape de condensation de l'intermédiaire 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec le réactif aminé primaire de formule 6 est suivie d'une étape de récupération du composé 1.
- 20 L'étape de récupération du produit de formule 1 se fait, de manière préférentielle par précipitation dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou l'éthanol, suivie d'une étape de chromatographie en phase inverse en milieu acide. Le composé est purifié dans une solution acide, comme l'acide chlorhydrique. Il n'est pas soumis au risque d'épimérisation au niveau de la lactone conduisant au dérivé « micro ». Une
- 25 lyophilisation finale permet d'isoler le sel du composé recherché.

De manière préférentielle également, on utilise comme réactif aminé primaire non protégé de formule 6, la spermine ou la spermidine de formules 8 et 9 suivantes.

30

Formule 8Formule 9

5

Dans le cas de la condensation avec la spermidine, polyamine dissymétrique, 2 composés isomères de formule 1 sont obtenus à parts égales (composés pour lesquels $a = 3$, $b = 4$, $R = H$ et $a = 4$, $b = 3$, $R = H$).

10 Dans le cas de la condensation avec la spermine, c'est le composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$ et $R = (CH_2)_3-NH_2$ qui est obtenu.

La présente invention concerne donc également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$, $R = H$ soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine
15 suivie d'une étape de récupération de ce composé.

La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 4$, $b = 3$, $R = H$ soit le 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine
20 suivie d'une étape de récupération de ce composé.

25

La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$ et $R = (CH_2)_3-NH_2$ soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant une étape
30 de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec la spermine suivie d'une étape de récupération de ce composé.

L'invention porte également sur l'utilisation du réactif aminé primaire de formule 6 à la préparation des composés de formule générale 1 selon un procédé mettant en jeu une
35 étape de condensation entre ce réactif aminé primaire et la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4.

5

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule 1 à partir de podophyllotoxine de formule 2, comprenant les étapes suivantes et caractérisé par le fait que le réactif primaire aminé utilisé dans l'étape c) est le réactif de formule 6. La condensation de l'étape c) se fait de manière directe sans étape de protection, par un quelconque groupement protecteur, des fonctions amine du réactif aminé primaire utilisé.

- a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 3 à partir de la podophyllotoxine de formule 2
- b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine avec un réactif aminé primaire de formule 6

L'étape a) se fera de manière préférentielle par le procédé décrit dans la demande de brevet WO 97/21713, c'est à dire par traitement de la podophyllotoxine par un couple acide fort-sulfure aliphatique, aromatique ou fonctionnalisé en présence d'un acide organique ou minéral ou bien en présence d'eau avec ou sans solvant organique miscible à l'eau.

L'étape b) se fera de manière préférentielle selon la méthode décrite dans la demande WO 2005/100363, c'est à dire par réaction de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape précédente avec le chloroacétonitrile en milieu acide.

L'étape c) ainsi que l'étape ultérieure de récupération sont réalisées comme décrit précédemment, le réactif aminé primaire utilisé ne comportant aucune protection sur ses fonctions amine.

A l'issue de l'étape de récupération, le composé de formule générale 1 peut éventuellement être salifié à l'aide d'un acide minéral ou organique.

De manière préférentielle l'étape de condensation c) est réalisée dans un solvant polaire aprotique choisi parmi: la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthyl pyrrolidone ou encore le diméthylsulfoxyde.

De manière préférentielle également, la réaction de condensation est réalisée dans une gamme de température comprise entre - 20° C et 30° C, plus particulièrement à 0° C.

- 5 L'étape de récupération du composé de formule 1 se fait, de manière préférentielle par précipitation dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou l'éthanol, suivie d'une étape de chromatographie en phase inverse en milieu acide. Le composé est purifié dans une solution acide, comme l'acide chlorhydrique.
- 10 De manière préférentielle également le réactif aminé primaire non protégé de formule 6 utilisé à l'étape de condensation c) est la spermine ou la spermidine.
Lorsque c'est la spermidine qui est utilisée à l'étape c) on obtiendra les 2 composés isomères de formule 1 pour lesquels $a = 3, b = 4, R = H$ et $a = 4, b = 3, R = H$ en parts égales.
- 15 Dans le cas de la condensation avec la spermine, c'est le composé pour lequel $a = 3, b = 4$ et $R = (CH_2)_3-NH_2$ qui est obtenu.
L'invention porte également sur l'utilisation du réactif aminé primaire de formule 6 dans la préparation des composés de formule générale 1 à partir de la podophyllotoxine selon les étapes a) puis b) puis c) décrites précédemment.
- 20 La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 3, b = 4, R = H$ ou du composé pour lequel $a = 4, b = 3$ et $R = H$ soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide ou le 2-
- 25 [4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide
comprenant les étapes suivantes :
- a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 3 à partir de la podophyllotoxine de formule 2
- 30 b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine.
- Ces 3 étapes sont suivies d'une étape de récupération du 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-
- 35 hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide ou du 2-[4-(3-

5 aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxypényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7] naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, ces produits étant éventuellement salifiés à l'aide d'un acide minéral ou organique.

La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé pour lequel $a = 3$, $b = 4$ et $R = (\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide comprenant les étapes suivantes :

- 15 a) Préparation de la 4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule 3 à partir de la podophyllotoxine de formule 2
 - b) Transformation de la 4'-déméthylépipedophyllotoxine en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule 4
 - c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine de formule 4 avec la spermine.
- 20 suivies d'une étape de récupération du 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7] naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide et éventuellement d'une salification.

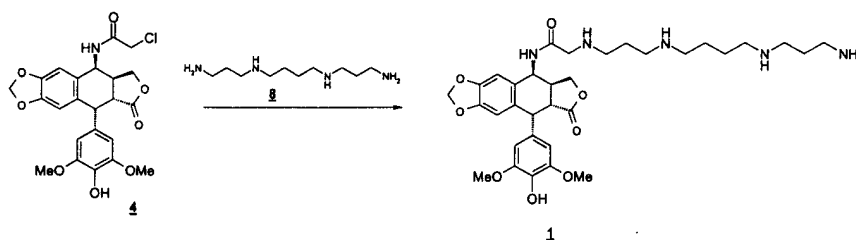
25

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Exemple 1 :

Synthèse du composé de formule 1 avec $a = 3$, $b = 4$, $c = 3$ soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, sous forme de chlorhydrate à partir de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine et de spermine aux fonctions amine non protégées

35 Le schéma de la synthèse est le suivant :



5

A 1 g (2.1 mmol) de 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine , en solution dans 5 mL de DMF , est additionné 0.43 g (2.1 mmol) de spermine de formule 8 dans 5 mL DMF. L'agitation est maintenue 5h. On ajoute alors 20 mL d'EtOH , puis une solution d'isopropanol/HCl est alors additionnée, jusqu'à pH légèrement acide. Le chlorhydrate précipite. Les cristaux sont filtrés et séchés pour obtenir 1.9 g de composé 1 brut. On réalise une purification par HPLC préparative (Lichrospher 100 RP 18, élution HCl : c = 5mM). Les fractions sont lyophilisées puis reprises par de l'éther éthylique et le chlorhydrate du composé 1 est obtenu sous forme amorphe, avec une pureté de 97% rendement 40%.

15 $F^{\circ}C$: 267 $^{\circ}C$. 1H NMR: (DMSO) δ 9.07(d, 1H, J = 8.32 Hz, NHCO), 8.27(s, 1H, ArOH), 6.80(s, 1H, H₅), 6.55(s, 1H, H₈), 6.23(s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 6.01 (d, 2H, J = 12 Hz, OCH₂O), 5.23(dd, 1H, J = 5.3 and 8.1 Hz, H₄), 4.52(d, 1H, J = 5.2 Hz, H₁), 4.28(t, 1H, J = 8 Hz, H_{11a}), 3.94(dd, 1H, J = 8.8 and 10.4 Hz, H_{11b}), 3.8(m, 2H, CH₂CO), 3.63(s, 6H, 2xOCH₃), 3.22(dd, 1H, j = 5 and 14.4 Hz, H₂), 3.06(m, 3H, H₃ and CH₂NH), 2.99(m, 4H, CH₂NH), 2.89(m, 6H, CH₂NH), 2.08(t, J = 7.6 Hz, 2H, sat. CH₂), 1.99(q, 2H, J = 7.2 Hz, sat. CH₂), 1.73(m, 4H, sat. CH₂). MS-ESI (m/z) 642.2 (MH⁺). Anal: C₃₃H₄₇N₅O₈, 4HCl, calc. C% 50.32, H% 6.53, N% 8.89. trouvé C% 50.264, H% 6.57, N% 8.66.

20

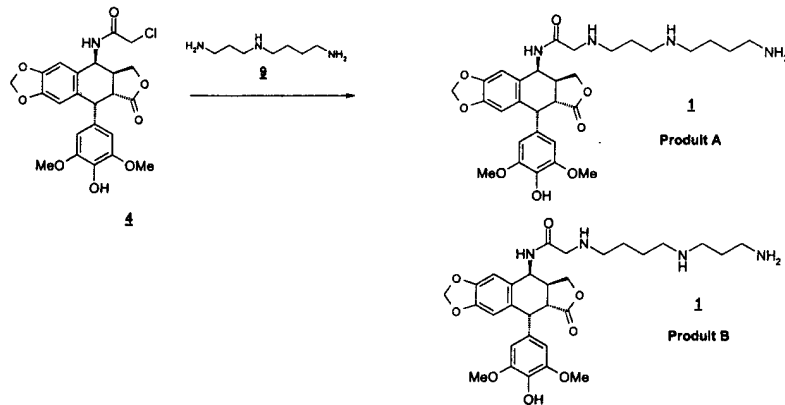
Exemple 2 :

25 **Procédé de préparation du composé de formule 1 avec a= 3 , b= 4 , R= H, soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, chlorhydrate et le composé de formule 1 et a= 4 , b= 3 , R= H soit le 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-**

30 **5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, sous forme de chlorhydrate à partir de 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine et de spermidine aux fonctions amine non protégées**

5

Le schéma de cette synthèse est le suivant :



10 Dans les mêmes conditions que pour le dérivé de l'exemple 1, mais en remplaçant la spermine par la spermidine de formule 9, on obtient les composés de formule 1 (produit A : a = 3, b = 4, R = H ; et produit B : a = 4, b = 3, R = H). De façon identique à l'exemple 1, on isole ces 2 produits en proportions équivalentes, avec un rendement global de 40% .

15 Ces produits sont en tous points identiques aux composés obtenus respectivement dans les exemples 31 et 32 de la demande de brevet WO 2005/100363.

Ces exemples 1 et 2 sont transposables à la synthèse de tous les composés de la formule 1 en utilisant au lieu de la spermine ou de la spermidine , le réactif aminé primaire non protégé de formule 6 correspondant.

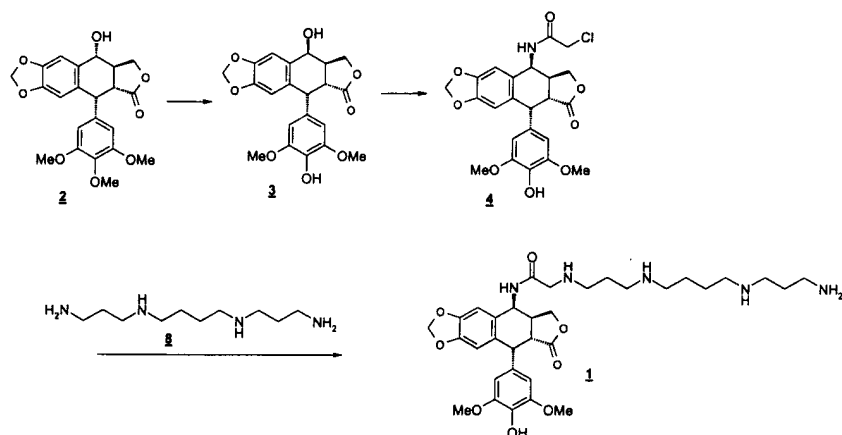
20

Exemple 3 :

25 **Synthèse du composé de formule 1 avec a = 3, b = 4, c = 3 soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide, sous forme de chlorhydrate à partir de la podophyllotoxine en 3 étapes**

1^{er} stade

Le schéma de synthèse est le suivant :



5

10 g (24 nmol) de podophyllotoxine sont dissous dans 60 ml d'acide trifluoroacétique. On ajoute successivement 5,4 ml (72 mmol) d'acide méthane sulfonique. L'agitation est maintenue pendant 9h, 5,4 ml (72 mmol) de diméthylsulfure sont à nouveau ajoutés et l'agitation est maintenue pendant 9h. Le milieu est jeté sur de la glace (600ml) et extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 300ml). Les phases organiques sont lavées à l'eau puis avec une solution de NaHCO₃ jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation, on obtient 6,3 g de 4'-déméthylépipodophyllotoxine, engagés directement au stade suivant.

15

2^{ème} stade

On additionne 30 g de 4'-déméthylépipodophyllotoxine à 47,4 ml de chloroacétonitrile, puis sous agitation, on ajoute 3 gouttes d'acide sulfurique concentré. L'agitation est maintenue 3h à température ambiante. On ajoute alors 300 ml d'isopropanol sous agitation. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec 200 ml d'isopropanol. On rince le précipité avec de l'eau jusqu'à pH neutre, puis à l'éther éthylique. On obtient après séchage sous vide 34,2 g (rendement 96%) d'un solide blanc (PF = 240° C) correspondant à la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine.

25 3^{ème} stade

A partir de la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape précédente, la synthèse est poursuivie selon la méthode décrite à l'exemple 1 pour obtenir le produit de formule 1 (a = 3, b = 4, c = 3).

- 5 Cet exemple est transposable à tous les composés de formule 1 en utilisant les réactifs aminés primaires non protégés de formule 6 correspondants.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. J. J.', located in the bottom right corner of the page.

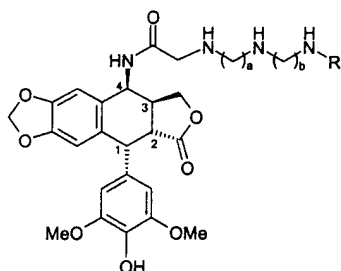
5

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des dérivés (poly)aminoalkylaminoacétamide d'épipodophyllotoxine de formule 1 et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe

10

—(CH₂)_c—NH₂ avec 2 ≤ a,b,c ≤ 5.

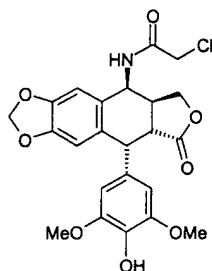


Formule 1

caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipo-

15

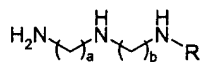
phyllotoxine de formule 4



Formule 4

avec un réactif aminé primaire de formule 6: a, b, c et R ayant les mêmes significations que précédemment et ne comportant pas de protection préalable des fonctions amines.

20



Formule 6

2. Procédé de préparation des dérivés (poly)aminoalkylaminoacétamide d'épipodophyllotoxine de formule 1 selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'ils sont obtenus sous forme de chlorhydrate.

25

- 5 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé en ce que
l'étape de condensation entre la 4 β -chloroacétamido-4'-
déméthylépipedophyllotoxine et le réactif aminé primaire de formule 6 se fait dans
un solvant polaire aprotique préférentiellement choisi parmi le diméthylformamide,
le diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde.
- 10 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que la
réaction de condensation entre la 4 β -chloroacétamido-4'-
déméthylépipedophyllotoxine et le réactif aminé primaire de formule 6 se fait dans
une gamme de température comprise entre -20°C et +30°C, préférentiellement à
15 0°C.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la
réaction de condensation entre la 4 β -chloroacétamido-4'-
déméthylépipedophyllotoxine et le réactif aminé primaire de formule 6 est suivie
20 d'une étape de récupération du produit de formule générale 1.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que la
récupération du composé de formule 1 se fait par précipitation dans un solvant
alcoolique, suivi d'une chromatographie en phase inverse en milieu acide.
- 25 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le
réactif aminé primaire de formule générale 6 utilisé lors de l'étape de condensation
avec la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine est la spermine ou la
spermidine.
- 30 8. Procédé de préparation du composé de formule 1 dans lequel a = 3, b = 4 et c = 3 soit
le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-
diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-
d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7
35 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4 β -
chloroacétamido-4'-déméthylépipedophyllotoxine avec la spermine.



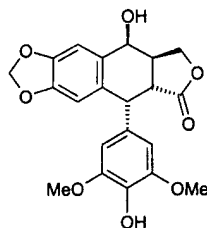
5

9. Procédé de préparation du composé de formule 1 pour lequel $a = 3$, $b = 4$, $R = H$ soit le
 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7
 10 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine.

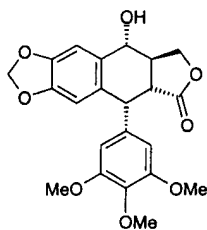
10. Procédé de préparation du composé de formule 1 pour lequel $a = 4$, $b = 3$, $R = H$ soit le
 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7
 15 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4 avec la spermidine.

20 11. Procédé de préparation des composés de formule 1 selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 3 à partir de la podophyllotoxine de formule 2

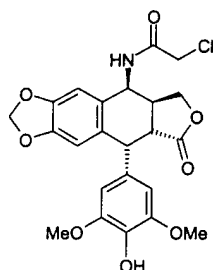


25 Formule 3



Formule 2

- 5 b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 3 obtenue à l'étape a) en 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine de formule 4



Formule 4

- 10 c) Condensation de la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape b) avec un réactif aminé primaire de formule 6.

12. Procédé de préparation du composé de formule 1 dans lequel a = 3, b = 4 et c = 3 soit le 2-{3-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-propylamino}-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon la revendication 11 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 15 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine à partir de la podophyllotoxine
- 20 b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape a) en 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
- c) Condensation de la 4β-chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape b) avec la spermine.

- 25 13. Procédé de préparation du composé de formule 1 dans lequel a = 3, b = 4 et R = H soit le 2-[3-(4-aminobutylamino)-propylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon la revendication 11 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 30 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine à partir de la podophyllotoxine

fu

- 5 b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape a) en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape b) avec la spermidine.
- 10 14. Procédé de préparation du composé de formule 1 dans lequel a = 4, b = 3 et R = H soit le 2-[4-(3-aminopropylamino)-butylamino]-N-[9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphto[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-acétamide selon la revendication 11 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- 15 a) Préparation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine à partir de la podophyllotoxine
- b) Transformation de la 4'-déméthylépipodophyllotoxine obtenue à l'étape a) en 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
- c) Condensation de la 4 β -chloroacétamido-4'-déméthylépipodophyllotoxine
- 20 obtenue à l'étape b) avec la spermidine.
15. Utilisation des composés de formule générale 6 pour la préparation des composés de formule générale 1 selon les revendications 1 à 7.
16. Utilisation des composés de formule générale 6 pour la préparation des composés de formule générale 1 selon les revendications 11 à 14.

