

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②

**N° 81 15836**

---

⑤④ Nouveaux composés cytostatiques, dérivés de la vinblastine, leur procédé de préparation et composition pharmaceutique les contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 519/04; A 61 K 31/475.

②② Date de dépôt..... 17 août 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : Hongrie, 22 octobre, 1980, n° 2563/80.

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 23-4-1982.

---

⑦① Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, résidant en Hongrie.

⑦② Invention de : Lajos Dancsi, Tibor Keve, György Fekete, Eszter Dezséri, Sándor Görög, Tibor Ács, Csaba Szántay, Lajos Szabó, Katalin Honty, Sándor Eckhardt, Iván Hindi, Sándor Kerpel-Fronius, Zsuzsanna Relle et János Sugár.

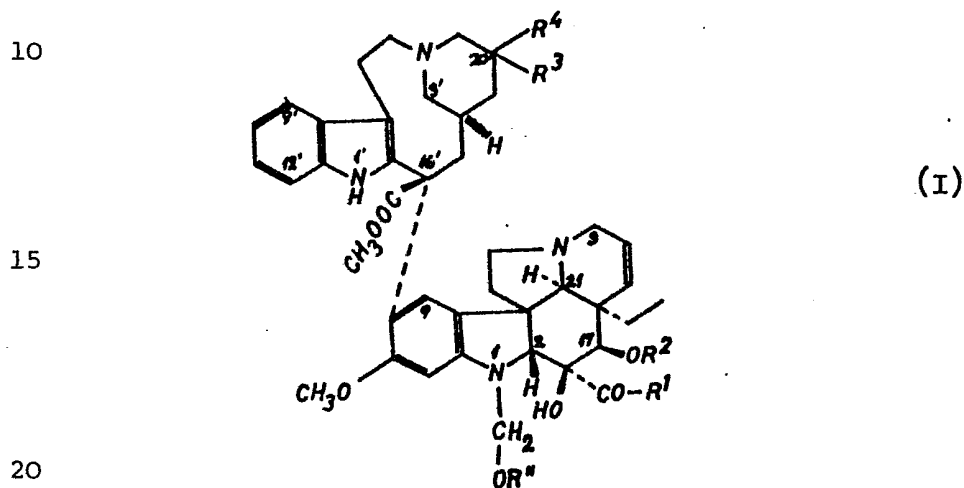
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Bureau D. A. Casalonga, office Josse et Petit,  
8, av. Percier, 75008 Paris.

Nouveaux composés cytostatiques, leur procédé de préparation et composition pharmaceutique les contenant.

L'invention a pour objet de nouveaux composés cytostatiques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux composés ayant la formule générale (I) :



dans laquelle :

$R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle

$R^3$  est  $\alpha$ -éthyle; ou bien

25  $R^4$  est hydrogène et

$R^3$  est  $\beta$ -éthyle;

$R''$  est un radical alkyle en chaîne droite contenant 1 à 10

atomes de carbone, ou un radical alkyle ramifié contenant 3 à 10 atomes de carbone, groupes dans lesquels l'atome de carbone relié au groupe  $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{-O-}$  est

30 un atome de carbone primaire ou secondaire, ou un radical alcényle ou alcynyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, ou un radical aralkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone dans sa partie alkyle;

$R^1$  est méthoxy et

35  $R^2$  est acétyle;

sous la réserve que si  $R^3$  est  $\alpha$ -éthyle,  $R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle,  $R''$  n'est pas éthyle.

Les nouveaux composés de formule générale (I), dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R''$  ont la définition mentionnée ci-dessus, ont une activité cytostatique.

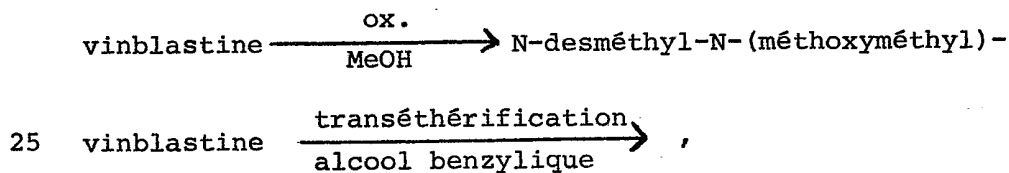
Un composé ayant une structure voisine, c'est-à-dire la N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine (composé de formule générale (I) dans laquelle  $R^1$  = méthoxy,  $R^2$  = acétyle,  $R^3$  =  $\alpha$ -éthyle,  $R^4$  =  $\beta$ -hydroxyle et  $R''$  = éthyle) ainsi que sa préparation, a été décrit dans la demande de brevet européen n° 80301290.5 (publiée sous le n° 18231). Selon le procédé décrit dans la demande précitée, la N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine est préparée en faisant réagir la vinblastine avec le trioxyde de chrome dans un solvant approprié, en présence d'un large excès d'éthanol. La réaction comprend la transformation du groupement  $\text{>N}_a\text{-CH}_3$  de la vinblastine en un groupement  $\text{>N}_a\text{-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$ .

Lorsqu'on essaie de préparer d'autres composés de formule générale (I), on a trouvé qu'une partie seulement des composés de formule générale (I) peut être préparée selon le procédé de préparation de la N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine, c'est-à-dire que seulement certains alcools sont capables de transformer le groupement  $\text{>N}_a\text{-CH}_3$  du composé de départ en un groupement  $\text{>N}_a\text{-CH}_2\text{-OR''}$  correspondant. Plus particulièrement, la demanderesse a découvert que la transformation nécessaire précitée peut être obtenue avec des alcools dans lesquels  $R''$  est un radical alkyle à chaîne droite contenant 1 à 10 atomes de carbone ou un radical alkyle à chaîne ramifiée contenant 3 à 10 atomes de carbone, dans lesquels l'atome de carbone attaché au groupement -OH est un atome de carbone primaire ou secondaire, ou bien dans lesquels  $R''$  est un groupe arylalkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone dans sa partie alkyle. Il en résulte que seuls les composés de formule générale (I) dans laquelle  $R''$  a la définition restreinte mentionnée ci-dessus, peuvent être préparés par le procédé d'oxydation précité. Ces composés seront désignés dans la suite de la description "composés de formule générale (I) préparés par oxydation".

La demanderesse a découvert que tous les composés de formule générale (I) ci-dessus ainsi que la N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine peuvent être préparés par "transéthérification" de n'importe quel composé de formule générale (I) préparé par oxydation. Le terme "transéthérification" est utilisé pour désigner une réaction selon laquelle le groupement  $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{-OR}'$  est transformé en un groupement  $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{-O-R}''$ , en présence d'un large excès d'un alcool ayant la formule générale (III) à un pH compris entre 3 et 5.

10 Cette transéthérification présente les avantages suivants:

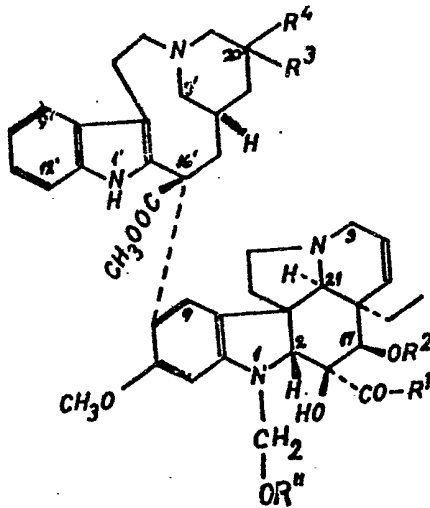
1. On peut ainsi obtenir de cette façon des composés de formule générale (I) qu'il n'est pas possible de préparer par oxydation.
2. Des composés pouvant être préparés par oxydation directe avec un faible rendement peuvent être obtenus, à partir d'autres composés préparés par oxydation avec un excellent rendement, par un procédé de transéthérification de sorte que le rendement peut être considérablement améliorée. Par exemple le rendement en N-desméthyl-N-(benzyloxyméthyl)-vinblastine est doublé lorsque ce composé est préparé selon la réaction :



au lieu d'effectuer l'oxydation directe de la vinblastine en présence d'alcool benzylique.

Un autre objet de l'invention est un procédé de préparation des composés de formule générale :

5



(I)

10

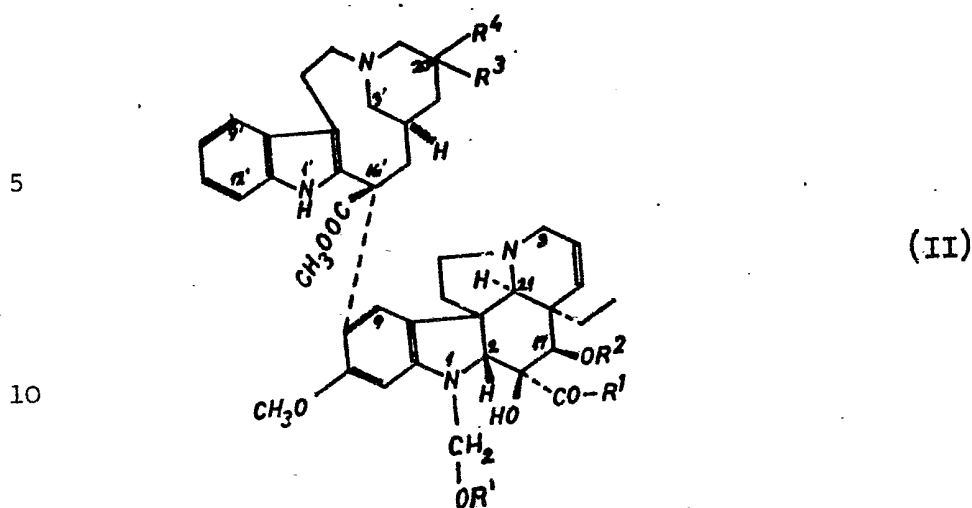
15 dans laquelle :

$R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle et  
 $R^3$  est  $\alpha$ -éthyle; ou bien  
 $R^4$  est hydrogène et  
 $R^3$  est  $\beta$ -éthyle;

20  $R''$  est un radical alkyle à chaîne droite contenant 1 à 10  
 atomes de carbone ou un radical alkyle ramifié contenant 3  
 à 10 atomes de carbone, groupes dans lesquels l'atome de carbone  
 attaché au groupement  $\text{>N}_a\text{-CH}_2\text{-O-}$  est un carbone primaire  
 ou secondaire, ou un radical alcényle ou alcynyle contenant  
 25 3 à 6 atomes de carbone, ou un radical cyclo-alkyle contenant  
 5 à 7 atomes de carbone, ou un groupement aralkyle, la  
 partie alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone;

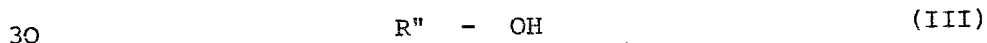
$R^1$  est méthoxy et  
 $R^2$  est acétyle,

30 le procédé précité comprenant la réaction d'un composé de  
 formule générale :



15 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ont la définition précitée,  
et

$R^1$  est un radical alkyle à chaîne droite contenant 1 à 10  
atomes de carbone ou un radical alkyle ramifié contenant  
3 à 10 atomes de carbone, dans lesquels l'atome de carbone  
20 attaché au groupement  $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{-O-}$  est un atome de carbone  
primaire ou secondaire, ou un radical alcényle contenant  
3 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 3 à 6 atomes  
de carbone, cyclo-alkyle contenant 5 à 7 atomes de  
carbone, ou arylalkyle, la partie alkyle contenant 1 à 3  
25 atomes de carbone, sous la réserve que dans un composé de  
départ de formule générale (II), le radical  $R^1$  est différent  
du radical  $R''$  dans le composé de formule générale (I)  
préparé à partir de ce composé de départ, et cela  
avec un large excès d'un alcool de formule générale :



dans laquelle  $R''$  a la même signification que celle déjà indi-  
quée ci-dessus, a un pH de 3 à 5, et qu'on ajuste le pH du  
mélange réactionnel de 7 à 8, on isole le composé de formule  
générale (I) ainsi qu'éventuellement ses épimères, et si on  
35 le souhaite, on le soumet à un traitement de purification.

Comme déjà mentionné, les nouveaux composés de  
formule générale (I) ont d'intéressantes propriétés pharmaco-  
logiques, en particulier une activité cytostatique. Ils sont

moins toxiques que les bis-indole alcaloïdes de l'art antérieur disponibles dans le commerce.

La toxicité aigüe des composés de l'invention a été déterminée sur les souris mâle du type connu sous la désignation "Swiss" pesant 27 à 31 g. On a effectué les essais sur des groupes de six souris. Les composés à essayer ont été administrés par voie intrapéritonéale (i.p.) sous la forme de solutions injectables préparées à partir d'une solution saline physiologique pouvant contenir un goutte de l'agent de surface connu sous la désignation "Tween 80". On a augmenté les doses successivement à partir d'une dose ne causant aucune mortalité jusqu'à la dose létale. Les résultats ont été évalués par la méthode dite de "Lichfield et Wilcoxon" et sont indiqués dans le tableau 1 suivant.

Tableau 1

Composé	DL <sub>50</sub> (mg./kg, de poids des souris) (par injection intrapéritonéale)	Effet secondaire paralysant
N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)- vinblastine	~ 100	∅
N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)- vinblastine	~ 110	∅
N-desméthyl-N-(propoxyméthyl)- vinblastine	~ 80	∅
N-desméthyl-N-(isobutoxy- méthyl)-vinblastine	~ 60	∅
N-desméthyl-N-(heptoxyméthyl)- vinblastine	~ 60	∅
N-desméthyl-N-(allyloxyméthyl)- vinblastine	~ 45	∅
N-desméthyl-N-(benzyloxy- méthyl)-vinblastine	~ 70	∅
N-desméthyl-N-(cyclohexyl- méthyl)-vinblastine	~ 60	∅
vincristine	4,2	+

7  
Tableau 1 (suite)

vinblastine	7,6	Ø
vindesine	4,0	+

Les composés essayés sont 15 à 25 fois respectivement moins toxiques que la vincristine et la vindésine et 8 à 13 fois moins toxiques que la vinblastine. Contrairement à la vindésine, les composés essayés n'ont présenté aucun effet

5 **secondaire paralysant pendant les essais.**

L'effet cytostatique des nouveaux composés a été également essayé dans des cultures de tissus et dans des souches variées de tumeurs transplantées.

10 Les composés essayés ont été dissous dans la culture de tissus connue sous la désignation "culture HeLa" à des concentrations depuis la gamme  $1 \times 10^{-3}$  µg./ml jusqu'à 100 µg./ml.

Dans des cultures de 24 heures, une évaluation microscopique in vivo de l'effet de suppression de la métaphase, a donné les résultats suivants.

15 Tableau 2

Composé	Dose provoquant un fort blocage en [µg./m.]
20 N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine	0,001
N-desméthyl-N-(propoxyméthyl)-vinblastine	0,001
N-desméthyl-N-(isobutoxyméthyl)-vinblastine	0,001
25 N-desméthyl-N-(heptoxyméthyl)-vinblastine	0,001
N-desméthyl-N-(allyloxyméthyl)-vinblastine	0,001
30 N-desméthyl-N-(benzyloxyméthyl)-vinblastine	0,01
N-desméthyl-N-(cyclohexyloxyméthyl)-vinblastine	0,001

35 Dans des conditions similaires mais en utilisant les cultures de tissus colorés, on a également observé de légères différences pouvant être classées de la façon suivante :



Le premier stade (dose efficace minimale) est caractérisé par un accroissement de la proportion des mitoses bloquées. Une partie de ces mitoses, sont des mitoses anormales, par exemple des mitoses à trois groupes ou encore des chromosomes polaires. Généralement, les anaphases ont déjà disparu .

Dans le second stade, on observe un fort blocage des métaphases et il n'y a pratiquement plus de mitoses régulières. Les chromosomes se présentent sous la forme de glomérules sans consistance. La proportion de cellules d'interphase est faible.

Dans le troisième stade, les chromosomes sont agglomérés sous la forme d'une masse dans le milieu de la cellule.

Cet état est appelé pycnomitoses de "Metaphase en boule".

Dans le quatrième stade, les cellules d'interphases sont déjà modifiées. Plus particulièrement, le nombre des cellules bloquées diminue car elles ne sont plus capables de participer à la formation de mitoses. Le cytoplasme des cellules (dans l'interphase) s'étend, son contour est irrégulier, "frangé" , les cellules ont fréquemment une forme allongée comme celle d'un fibroplast.

Finalement, dans le cinquième stade, le cytoplasme est rempli par une fine structure réticulaire et la cellule d'interphases a été tuée sans aucune ambiguïté par le traitement.

Les stades ci-dessus peuvent être très bien distingués lorsqu'on effectue les essais des composés de l'invention.

La demanderesse a fait également les observations suivantes : le composé le plus efficace est le dérivé heptoxy qui provoque un fort blocage de la métaphase déjà avec des doses de 0,001 µg/ml. On a observé la Pycnomitose à une dose de 0,1 µg./ml, tandis que les cellules d'interphases ont été modifiées à des doses de 1 à 10 µg./ml. Le dérivé isobutoxy donne un résultat d'un ordre de grandeur plus faible, notamment pour une dose de 0,001 µg./ml, bien qu'on puisse encore observer des mitoses régulières. Le dérivé benzyloxy a donné le moins bon résultat. Pour la dose la plus faible utilisée, ce composé a provoqué un blocage minimum pour plusieurs mitoses déformées mais sans observation d'anaphases. A la dose de 0,01 µg./ml,

on a observé un blocage modéré, tandis qu'un fort blocage ainsi qu'une pycnomitose n'ont été observés que pour la dose de 1 µg./ml.

L'effet des nouveaux composés sur les tumeurs intra-péritonéalement transplantables telles que celles connues sous la désignation "leucémie de la souris P 388 et lymphomes ascites dits "NK/Ly" est décrit ci-après. L'essai "leucémie P 388" a été effectué sur des souris hybrides connues sous la désignation "BDF". Les essais ont été effectués sur des groupes de six souris sur lesquelles on a transplanté intrapéritonéalement  $10^6$  cellules de tumeurs par animal.

L'administration des composés essayés a été effectuée 24 heures après la transplantation. Le traitement a été effectué intrapéritonéalement et on a déterminé journallement le poids de corps et l'état de chaque animal. Le résultat obtenu sur les animaux traités a été exprimé en pourcent par rapport à la durée moyenne de vie exprimée en jours pour un groupe d'animaux témoins.

Les résultats indiqués dans le tableau ci-après montrent que la durée de vie des souris ayant reçu des cellules de "P 388 leukaemia" est considérablement augmentée par le traitement avec les composés essayés.

Tableau 3

Composé	Dose mg./kg. (voie intra- péritonéale)	Durée moyenne de vie (jours)		Rapport souris traitées/ souris témoins en%	Toxicité
		souris traitées	souris témoins		
N-desméthyl-N-(heptoxyméthyl)-vinblastine	8x0,4	14,3	10,3	139	
	8x4,0	18,7	10,3	181	
	8x8,0	21,3	9,9	247	
N-desméthyl-N-(benzyloxy-méthyl)-vinblastine	8x0,4	13,0	10,3	126	
	8x4,0	18,3	10,3	178	
	5x8,0	19,2	9,9	195	
N-desméthyl-N-(isobutoxy-méthyl)-vinblastine	8x0,4	13,7	10,3	133	
	8x4,0	20,0	10,3	194	
	8x8,0	20,5	9,9	208	

(Tableau 3 (suite))

5	N-desméthyl-N-	8x1,0	12,7	10,3	122	
	(méthoxy-	8x2,0	18,7;	10,5	178;155	
	méthyl)-vin-		16,8			
	blastine	8x4,0	19,0;	11,1	171;163	
			17,7			
		8x6,0	19,2	10,5	182	
		8x8,0	18,7	10,8	172; 205	
			20,2			
10	N-desméthyl-N-	8x1,0	15,0	10,3	145	
	(propoxy-	8x2,0	20,8	10,5	198	
	méthyl)-vin-	8x4,0	19,0	11,1	171	
	blastine	8x8,0	20,2	9,9	205	
		8x10,0	14,7	10,3	142	toxique*
	N-desméthyl-N-	8x0,4	15,0	10,3	145	
	(allyloxy-	8x4,0	21,0	10,3	200	
	méthyl)-vin-	8x8,0	20,5	9,9	207	
15	N-desméthyl-N-	8x0,4	13,1	10,3	127	
	(cyclohexyloxy-	8x4,0	18,8	10,3	181	
	méthyl)-vin-	8x.8,0	19,3	9,9	197	
20	N-desméthyl-N-	8x2,0	20,3	10,5	193	
	(éthoxyméthyl)-	8x4,0	18,5	11,1	167	
	vinblastine	8x8,0	20,5	9,9	208	

\* Animal mort sans tumeur.

25 On transplante par voie intrapéritonéale  $5 \times 10^6$   
 cellules atteintes de tumeurs ascites dans des groupes de  
 10 souris de la souche "Swiss-H/Riop" prélevées dans notre  
 propre élevage de souris. Dans les 24 heures ayant suivi la  
 transplantation, on effectue un traitement par administration  
 30 journalière en cinq fois des composés de l'invention. La  
 durée de vie moyenne du groupe d'animaux témoins s'élevait à  
 15,7 jours.

Des essais analogues ont été effectués avec la  
 N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-20'-désoxy-leucosidine, en  
 faisant varier les doses et le nombre d'injections journalières.  
 35

Les résultats suivants ont été obtenus :

Tableau 4

5	Composé	Dose (mg./kg.) (i.p.)	animaux		Durée moyenne de vie (jours) Rapport animaux traités animaux témoins en %
			traités	témoins	
10	N-desméthyl-N- (méthoxyméthyl)- 20'-desoxy- leurosidine	4x8	21,8	12,1	180
		8x4	20,8	11,6	180
		4x7	17,1	12,1	142
		8x1	21,7	12,2	178
		8x0,5	15,3	12,2	126

15 L'utilisation des composés de l'invention permet d'obtenir une augmentation considérable de la durée de vie, comme indiqué dans le tableau suivant.

Tableau 5

20	Composé	Dose (mg./kg.) (i.p.)	Animaux au 25ème jour		Animaux au 30ème jour
			vivants	exempts de tumeur	
25	N-desméthyl-N- (heptoxyméthyl)- VLB	5x6,0	10/10	7/10	3/10
			10/10	10/10	7/10
30	N-desméthyl-N- (allyloxy-méthyl)- VLB	5x4,0	10/10	10/10	6/10
			10/10	5/10	3/10
35	N-desméthyl-N- (cyclohexyloxy- méthyl)-VLB	5x4,0	10/10	5/10	3/10

L'effet d' inhibition des tumeurs obtenues par les nouveaux composés sur les souches de souris "P 388" et "NK/Ly" est significative pour une dose de 4 à 8 mg./kg/jour, cet effet étant le même que celui obtenu avec les diindole alcaloïdes. En outre, les composés de l'invention sont nettement moins toxiques que les composés connus et ayant une structure analogue.

Pour le traitement humain, il est préférable d'utiliser les composés de l'invention par voie intraveineuse ou sous la forme de perfusion ou d'infusion.

On prépare les composés de l'invention de formule générale (I) par transéthérification. Comme produits de départ, on utilise des composés de formule générale (II). Il est préférable d'utiliser comme composés de départ des composés de formule générale (II) pouvant être préparés par oxydation avec un excellent rendement.

On peut préparer par oxydation les composés de formule générale (II) dans lesquels :

$R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle et

$R^3$  est  $\alpha$ -éthyle; ou bien

$R^4$  est hydrogène et

$R^3$  est  $\beta$ -éthyle;

$R''$  est un radical alkyle à chaîne droite ayant 1 à 10 atomes de carbone, un radical alkyle à chaîne ramifiée ayant 3 à

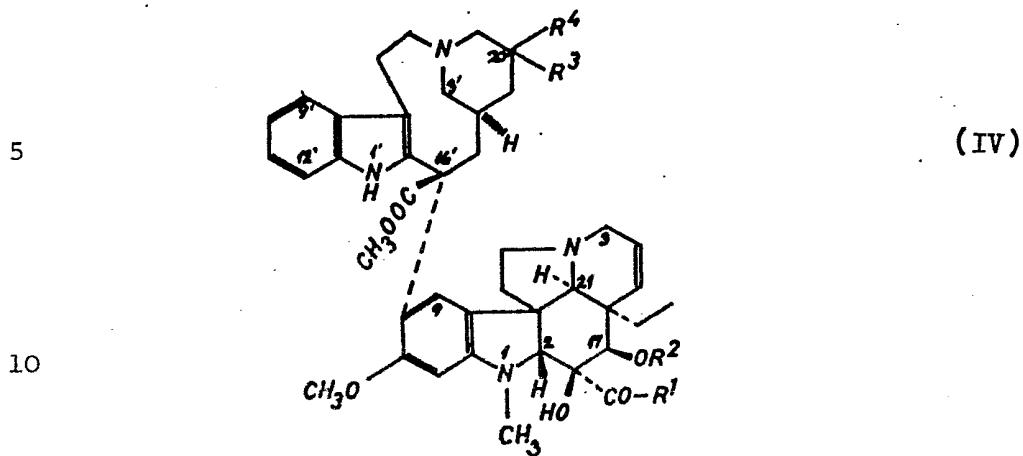
10 atomes de carbone, groupes dans lesquels l'atome de carbone attaché au groupement  $>N_a-CH_2-O-$  est un atome de carbone primaire ou secondaire, ou bien un groupement arylalkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone dans la partie alkyle;

$R^1$  est méthoxy et

$R^2$  est acétyle.

On peut préparer les composés de formule générale (II) par le procédé d'oxydation suivant :

On fait réagir un composé de formule générale :



15 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ont la signification précitée, ou bien son sel d'addition avec des acides, sur un excès d'un alcool ayant la formule générale (III), dans laquelle :

20  $R''$  est un radical alkyle à chaîne droite ayant 1 à 10 atomes de carbone ou un radical alkyle à chaîne ramifiée ayant 3 à 10 atomes de carbone, l'atome de carbone des groupes précités attaché au groupement OH étant un atome de carbone primaire ou secondaire, ou bien  $R''$  est un groupement arylalkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone dans la partie alkyle,

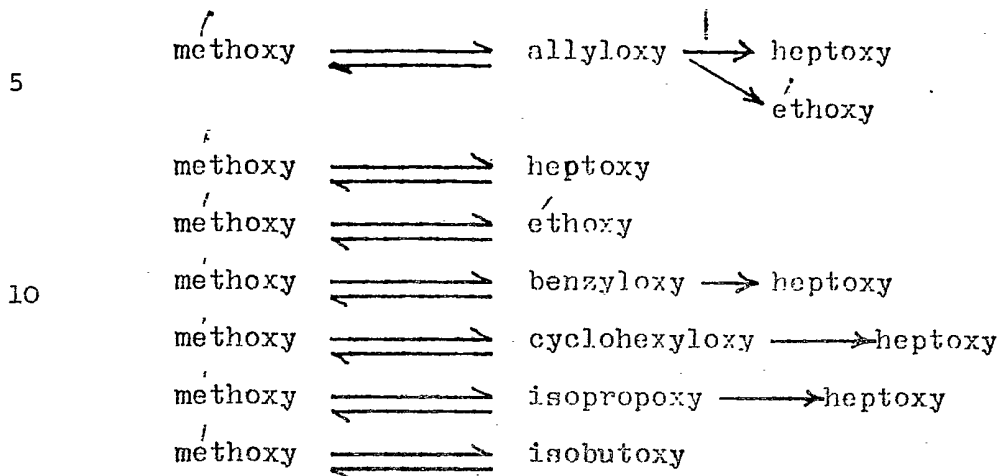
25 et cela en présence de trioxyde de chrome, d'un solvant organique approprié et d'un mélange d'anhydride acétique et d'un acide, à une température comprise entre  $-60^\circ\text{C}$  et  $-30^\circ\text{C}$ , de préférence entre  $-50^\circ\text{C}$  et  $-60^\circ\text{C}$ , le pH du mélange réactionnel étant ajusté de 8 à 10, le produit obtenu étant ensuite séparé, éventuellement

30 après un traitement de purification.

Ce procédé d'oxydation est illustré par les exemples 1 à 9. Ce procédé permet d'obtenir avec un excellent rendement, des dérivés N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl), et c'est la raison pour laquelle ils sont utilisés de préférence comme composés

35 de départ dans le procédé de transéthérification. La transéthérification est entièrement réversible, c'est-à-dire qu'on peut préparer à partir de n'importe quel composé de formule générale (II) n'importe quel composé de formule générale (I),

et vis-versa. Les essais ci-après ont été effectués pour mettre ce fait en évidence, c'est-à-dire :



On fait réagir un composé de formule générale (II) avec un large excès d'un alcool ayant la formule générale (III). Dans les composés ayant les formules générales (II) et (III), les définitions de R' et de R" sont respectivement identiques, sous réserve que pour une même paire de composés réagissant, les radicaux R' et R" sont toujours différents. On utilise les alcools de formule générale (III) de préférence en une quantité de 30 à 50 équivalents molaires par rapport aux composés de formule générale (II).

25 La réaction des composés de formule générale (II) avec les composés de formule générale (III) s'effectue dans un solvant organique. Comme solvant, on utilise par exemple des solvants du type éther tels que le diéthyléther, le tétrahydrofurane, le dioxane, les hydrocarbures chlorés tels que le 30 dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, ou le benzène ou les homologues du benzène (toluène, xylène), ou d'autres solvants, tels que l'acétate d'éthyle, l'acétone ou le diméthyl formamide, ou bien un excès du réactif de formule générale (III). Parmi les solvants mentionnés ci-dessus, on 35 utilise de préférence les hydrocarbures chlorés en l'absence d'eau.

On effectue la réaction en présence d'un acide, à un pH de 3 à 5. On ajuste le pH avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou un acide de Lewis

tel que le chlorotrifluorure diéthyléthérate.

La température de la réaction est choisie entre le point de congélation et le point d'ébullition du solvant utilisé. On effectue généralement la réaction à une température  
5 comprise entre  $-60^{\circ}\text{C}$  et  $+25^{\circ}\text{C}$ .

Lorsque la réaction est terminée, le pH du mélange réactionnel est ajusté de 8 à 10, par exemple avec une solution d'hydroxyde d'ammonium ou de préférence avec du carbonate de potassium solide.

10 On sépare le produit du mélange réactionnel par extraction et/ou évaporation, et si on le souhaite, on le purifie par chromatographie et/ou par cristallisation. On effectue la séparation chromatographique avec de l'alumine partiellement désactivée ou un gel de silice ayant une fine granulométrie.

15 L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

N-Desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine

20 On dissout 1,0 g (1,1 mole) de sulfate de vinblastine dans un mélange de 240 ml de dichlorométhane absolu exempt d'alcool, 8,0 ml de méthanol et 25 ml d'acide acétique glacial. On refroidit la solution jusqu'à  $-55^{\circ}\text{C}$ . On refroidit jusqu'à  $-55^{\circ}\text{C}$  une solution contenant 0,5 g (5,0 mmoles) de trioxyde  
25 de chrome dans 40 ml d'anhydride acétique et ensuite on l'introduit goutte à goutte dans la solution de vinblastine sous une atmosphère d'azote sec, tout en agitant vigoureusement pendant 5 minutes. Pendant l'introduction précitée, la température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser  $-50^{\circ}\text{C}$ . La  
30 progression de la réaction d'oxydation est contrôlée par chromatographie en couche mince (produit connu sous la désignation "gel de silice 60 F<sub>254</sub>" sur feuille d'aluminium-DC; mélange de diéthyléther, éthanol, benzène et diéthylamine 10:0,5:0,5:0,5). En général, l'oxydation est terminée après  
35 20 à 30 minutes. On ajoute ensuite au mélange réactionnel tout en refroidissant, un mélange constitué par 190 ml d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde d'ammonium et de 200 g de glace. La température s'élève de  $-55^{\circ}\text{C}$  jusqu'à une température comprise entre  $0^{\circ}\text{C}$  et  $+10^{\circ}\text{C}$ . Lorsque cette tempé-



rature est atteinte on supprime le refroidissement extérieur et l'on soumet à une agitation vigoureuse pendant 10 minutes la solution obtenue ayant un pH de 8,5 à 9. On effectue la séparation des phases obtenues, la phase aqueuse étant ex-  
5 traite en trois fois avec chaque fois 30 ml de dichlorométhane. Les extraits sont lavés quatre fois avec 25 ml d'un mélange d'eau et d'hydroxyde d'ammonium 1:1, et ensuite deux fois avec 30 ml d'eau. On sèche la phase organique avec du sulfate de magnésium anhydre, on la filtre et on évapore le filtrat sous  
10 vide pour obtenir 0,35 g de produit brut. Ce produit est purifié par chromatographie sur une colonne remplie avec 0,3 g d'alumine ayant un degré d'activité II-III dans une solution de dichlorométhane. On recueille des fractions de 6 ml de dichlorométhane que l'on analyse par chromatographie en couche  
15 mince (produit connu sous la désignation (Gel se silice 60 F<sub>254</sub> sur feuille d'aluminium-DC, article 5554; solvant : mélange de dichlorométhane et de méthanol 5:0,4; détection : vapeur d'iode ou lumière ultraviolette 254 nm).

20 Des fractions contenant le même alcaloïde sont combinées et évaporées séparément. Le produit souhaité est contenu depuis la 6ème jusqu'à la 25ème fraction.

Rendement : 64 % du produit que l'on désire préparer, se présentant d'une façon chromatographiquement uniforme, c'est-à-dire : Pt. Eb : 205 à 210°C (éthanol).

$[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$  (c = 1, chloroforme).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  9,05/s, 1H,  $\text{C}_{16}\text{-OH/}$ , 8,05/s,  
 5 1H,  $\text{N}_\alpha\text{-H/}$ , 7,35/s, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H/}$ , 7,13-7,26/m, 3H,  
 $\text{C}_9\text{-C}_{11}\text{-H/}$ , 6,68/s, 1H,  $\text{C}_9\text{-H/}$ , 6,33/s, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H/}$ ,  
 5,84/d, 1H,  $\text{C}_{14}\text{-H/}$ , 5,37/s, 1H,  $\text{C}_{17}\text{-H/}$ , 5,28/d, 1H,  
 10  $\text{C}_{15}\text{-H/}$ , 4,42/2H,  $\text{>N}_\alpha\text{-CH}_2\text{-O-/}$ , 4,18/s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H/}$ , 3,97/s,  
 3H,  $\text{C}_{16}\text{-CO}_2\text{CH}_3\text{/}$ , 3,77/s, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3\text{/}$ , 3,62/s, 3H,  
 $\text{C}_{16}\text{-CO}_2\text{CH}_3\text{/}$ , 3,26/s, 3H,  $\text{-OCH}_3\text{/}$ , 2,73/s, 1H,  $\text{C}_{21}\text{-H/}$ ,  
 2,00/s, 3H,  $\text{OCOCH}_3\text{/}$ , 0.8-0,96/2t, 6H,  $\text{C}_{18}\text{-H}_3$ ,  $\text{C}_{18}\text{-H}_3\text{/}$ .  
 15 MS m/e: 840 ( $\text{M}^+$  100 %), 810, 809, 781, 751, 681, 651,  
 650, 601, 499, 355, 282, 243, 241, 154, 149.

### Exemple 2

#### N-Desméthyl-N-(isobutoxyméthyl)-vinblastine

20 On dissout 0,5 g (0,55 mole) de vinblastine dans un  
 mélange contenant 120 ml de dichlorométhane de qualité dite  
 absolue, 3,7 ml d'isobutanol et 12,5 ml d'acide acétique glacial  
 et l'on refroidit la solution jusqu'à  $-55^\circ\text{C}$ . On ajoute ensuite  
 25 0,25 g (2,5 mmoles) de trioxyde de chrome dans 40 ml d'acide  
 acétique glacial refroidi jusqu'à  $-55^\circ\text{C}$  et on contrôle la  
 progression de la réaction par chromatographie en couche mince  
 comme indiqué dans l'exemple 1 (produit connu sous la désigna-  
 tion (gel de silice 60 F<sub>254</sub>, sur feuille de matière plastique-DC;  
 30 **Article 5735**), mélange d'éther, d'éthanol, de benzène et de  
 diéthylamine en des proportions de 10:0,5:0,5:0,5). La réaction  
 est terminée en 140 minutes. Ensuite, on traite le mélange  
 réactionnel comme indiqué dans l'exemple 1 et l'on obtient 0,65  
 g de produit brut. On purifie le produit brut sur une colonne  
 35 chromatographique contenant du gel de silice 60 (Art. 9385)  
 comme adsorbant, et du dichlorométhane comme solvant. On lave  
 la colonne avec de l'eau et on effectue l'élution avec du  
 dichlorométhane. On recueille ainsi des fractions de 10 ml. Les

premier 330 ml d'éluat ne contiennent aucun alcaloïde. On continue l'élution avec une solution de dichlorométhane contenant 3% de méthanol. Les premier 80 ml d'éluat contiennent le produit recherché que l'on sépare par évaporation.

5 Rendement : 169 mg (35%) du composé recherché.  
Point de fusion : 215 à 218°C (acétone et éther).

Spectre IR (KBr): 3400 (NH,OH), 1730 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1605, 1220 (cm/OAc). <sup>1</sup>H-NMR/CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz/: δ 8,1/s, 1H, N<sub>a</sub>-H/, 7,5/m, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 7,05-7,2/m, 3H, C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-H/, 6,70/s, 1H, C<sub>9</sub>-H/, 6,36/s, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 5,87/d, 1H, C<sub>14</sub>-H/, 5,37/s, 1H, C<sub>17</sub>-H/, 5,30/d, 1H, C<sub>15</sub>-H/, 4,75, 4,15/2H, J<sub>AB</sub> 10 Hz, >N<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, 4,0/s, 1H, C<sub>2</sub>-H/, 3,78, 3,75/2s, 6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 3,63/s, 3H, C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>/, 2,75/s, 1H, C<sub>21</sub>H/, 2,1/s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>/, 0,95-0,70/12H, groupes -CH<sub>3</sub>.  
MS m/e: 882 (M<sup>+</sup>, 100 %), 864, 851, 823, 810, 779, 751, 20 723, 651, 650, 514, 355, 346, 329, 154.

### Exemple 3

#### N-Desméthyl-N-(heptoxyméthyl)-vinblastine

On opère comme dans le procédé décrit dans l'exemple

2, sauf qu'on remplace 3,7 ml d'isobutanol par 3,7 ml de 25 1-heptanol. Durée de réaction : environ 90 minutes. On obtient 4 g de produit brut à partir du mélange réactionnel. On effectue la purification dans 30 ml de dichlorométhane sur une colonne chromatographique contenant du gel de silice 60 (Art. 9385). On lave la colonne et on l'élue avec du dichlorométhane. On 30 recueille des fractions de 10 ml. Les premier 300 ml ne contiennent aucun alcaloïde. On continue l'élution avec du dichlorométhane contenant 3% de méthanol. Les premier 120 ml d'éluat contiennent le composé devant être préparé.

Rendement : 21% du composé précité.  
35 Point de fusion : 200 à 205°C (Acétone/éther).

Spectre IR (KBr): 3450 /OH, NH/, 1740 /CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 1610,  
 1220/cm /OAc/. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 8,07/s, 1H,  
 5 N<sub>a</sub>-H/, 7,52/m, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 7,2-7,02/m, 3H, C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-H/,  
 6,70/s, 1H, C<sub>9</sub>-H/, 6,35/s, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 5,85/dd, 1H,  
 C<sub>14</sub>-H/, 5,39/s, 1H, C<sub>17</sub>-H/, 5,30/d, 1H, C<sub>15</sub>-H/, 4,75,  
 4,15/2H, J<sub>AB</sub> 10Hz, >N<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, 4,0 /s, 1H, C<sub>2</sub>-H/, 3,80,  
 10 3,75 /2s, 6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 3,65/s, 3H, C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>/, 2,75/s,  
 1H, C<sub>21</sub>-H/, 2,10/s, 1H, OCOCH<sub>3</sub>/, 0,7-1,0/3t, 9H,  
 groupes -CH<sub>3</sub>.  
 MS m/e: 924 (M<sup>+</sup>, 100%), 906, 893, 865, 822, 810, 765,  
 15 751, 737, 651, 650, 649, 469, 455, 355, 282, 154, 135, 122.

Exemple 4N-Desméthyl-4-(benzyloxyméthyl)-vinblastine

On opère comme dans l'exemple 2, mais on remplace 3,7  
 20 ml d'isobutanol par 4,3 ml d'alcool benzylique. Après 45  
 minutes, on obtient 4 ml d'un produit huileux que l'on sépare  
 à l'aide d'une préparation chromatographique en couche mince  
 (gel de silice PF<sub>254+366</sub>; mélange contenant 100 ml de dichloro-  
 méthane et 8 ml de méthanol).

Rendement : 75 mg (15%) du composé devant être préparé.  
 25 Point de fusion : 215 à 218 °C (chlorure de méthylène/  
 éther).

Spectre IR (KBr): 3400 /OH, NH/, 1740 /CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 1610,  
 1230/cm /OAc/. <sup>1</sup>H-NMR /CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz/: δ 8,07/s, 1H,  
 N<sub>a</sub>-H/, 7,52/m, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 7,2-7,08/m, 3H, C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-H,  
 5 3H, aromatic/, 6,75/s, 1H, C<sub>9</sub>-H/, 6,20/s, 1H, C<sub>12</sub>-H/,  
 5,85/dd, 1H, C<sub>14</sub>-H/, 5,41/s, 1H, C<sub>17</sub>-H/, 5,30/d, 1H,  
 C<sub>15</sub>-H/, 4,80, 4.20/2H, J<sub>AB</sub> 10Hz, >N<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, 4,40/s,  
 10 2H, benzyl-CH<sub>2</sub>/, 4,00/s, 1H, C<sub>2</sub>-H/, 3,70, 3,68/2s, 6H,  
 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 3,63/s, 3H, C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>/, 2,75/s, 1H, C<sub>21</sub>-H/,  
 1,0-0,70/2t, 6H, groupes -CH<sub>3</sub>.  
 MS m/e: 916 (M<sup>+</sup>, 100%), 885, 857, 822, 810, 796, 779, 757,  
 15 751, 737, 651, 650, 649, 514, 355, 346, 329, 282, 154, 135.

#### Exemple 5

#### N-Dexméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine

On dissout 5 g (5,5 mmoles) de sulfate de vinblastine  
 20 dans 150 ml d'eau. On libère la vinblastine base en ajoutant  
 une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde d'ammonium (pH = 8)  
 et on la traite avec quatre fractions de 50 ml de dichloro-  
 méthane. La solution de dichlorométhane est séchée sur fultate  
 de sodium, filtrée, et l'on évapore ensuite le filtrat jusqu'à  
 25 siccité sous vide. On obtient 4 g de vinblastine base, que l'on  
 dissout ensuite dans un mélange contenant 1000 ml de dichloro-  
 méthane exempt d'alcool, 120 ml d'acide acétique et 6 ml de  
 méthanol. On refroidit la solution jusqu'à -55°C. On ajoute  
 ensuite à la solution obtenue une solution contenant 2,5 g  
 30 (25 mmoles) de trioxyde de chrome dans 470 ml d'anhydride  
 acétique refroidi jusqu'à -55°C, en un laps de temps de 5 minutes.  
 On agite le mélange réactionnel à la température de -55°C  
 pendant 45 minutes, et l'on ajoute ensuite un mélange contenant  
 940 ml d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde d'ammonium  
 35 et 940 ml d'eau à 0°C. La température ne doit pas dépasser  
 30 °C. On sépare les phases formées et l'on ajoute à la phase  
 contenant le dichlorométhane une quantité de 100 ml d'une  
 solution aqueuse contenant 1% d'hydroxyde d'ammonium. On

sépare la phase organique, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on la filtre et l'on évapore le filtrat jusqu'à siccité sous vide pour obtenir 3,8 g de produit brut. On effectue la purification sur une colonne chromatographique préparée à partir de 230 g d'alumine ayant un degré d'activité de II-III (Brockmann), et de benzène. On dissout le produit brut obtenu dans 20 ml d'un mélange 8:2 de benzène et de chloroforme que l'on fait passer sur la colonne. L'élu-  
 5 tion est effectuée avec environ 8 litres d'un mélange contenant du benzène et du chloroforme dans la proportion indiquée ci-dessus. On recueille des fractions de 100 ml que l'on analyse par chromatographie sur couche mince (gel de silice ; mélange de benzène, éthanol, diéthylamine et diéthyléther 5:5:5:100). Les fractions contenant la même substance sont réunies et  
 10 évaporées pour obtenir 2,1 g du composé devant être préparé dans cet exemple.

Rendement (après recristallisation à partir de 6 ml d'éthanol): 1,5 g.

Les caractéristiques physiques du produit obtenu sont les mêmes que celles indiquées dans l'exemple 1.

#### Exemple 6

#### N-Desméthyl-N-(propoxyméthyl)-vinblastine

On opère comme dans l'exemple 5 mais en utilisant comme réactif 4,5 ml de propanol au lieu de méthanol, pour  
 25 obtenir 0,6 g du composé à préparer.

Point de fusion : 200 à 210°C (éthanol).

$[\alpha]^{20} = +31.2^\circ$  (c = 1, chloroforme)

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz/:  $\delta$  9,05/s, 1H,  $\text{C}_{16}\text{-OH}$ /, 8,06/s,  
 30 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ /, 7,34/m, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ /, 7,34-7,12/m, 3H,  
 $\text{C}_9\text{-C}_{11}\text{-H}$ /, 6,68/s, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ /, 6,35/s, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ /,  
 5,84/dd, 1H,  $\text{C}_{14}\text{-H}$ /, 5,36/s, 1H,  $\text{C}_{17}\text{-H}$ /, 5,28/d, 1H,  
 $\text{C}_{15}\text{-H}$ /, 4,75, 4,15/2H,  $J_{AB}$  10 Hz,  $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{-O}$ /, 4,18/s,  
 35 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ /, 3,78/s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ /, 3,75/s, 3H,  $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3$ /,  
 3,62/s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ /, 2,73/s, 1H,  $\text{C}_{21}\text{-H}$ /, 2,09/s, 3H,  
 $\text{OCOCH}_3$ /, 0,65-0,94/m, 9H, groupes  $\text{-CH}_3$ /.

Exemple 7N-Desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine

On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant  
comme produit de départ le dihydrochlorure de vinblastine  
5 au lieu du sulfate de vinblastine, pour obtenir le produit  
à préparer selon cet exemple.

Rendement : 28%.

Les caractéristiques physiques du produit obtenu sont  
les mêmes que celles indiquées dans l'exemple 1.

10

Exemple 8N-Desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine

On opère comme dans l'exemple 1, mais en utilisant  
comme solvant du chloroforme exempt d'alcool, du dichloroéthane  
ou de l'acétone au lieu de dichlorométhane, pour obtenir le  
15 composé selon cet exemple.

Rendement : 40 à 50% selon le solvant utilisé.

Les caractéristiques physiques sont les mêmes que  
celles indiquées dans l'exemple 1.

20

Exemple 9N-Desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-20'-désoxyleurosidine

On prépare 60 mg (0,067 mmole) de sulfate de 20'-  
désoxyleurosidine par hydrogénation catalytique (Pd/C, méthanol)  
de 3', 4'-anhydrovinblastine suivi de la transformation en  
sulfate correspondant, que l'on dissout dans un mélange con-  
25 tenant 20 ml de dichlorométhane absolu, 1,5 ml d'acide acétique  
glacial et 0,5 ml de méthanol. On refroidit la solution  
jusqu'à -55°C et on lui ajoute une solution contenant 30 mg  
(0,3 mmole) de trioxyde de chrome dans 3,5 ml d'anhydride  
acétique refroidi à -55°C. La réaction est terminée en un laps  
30 de temps de 60 minutes. On ajoute au mélange réactionnel un  
mélange contenant 12 ml d'une solution aqueuse concentrée  
d'hydroxyde d'ammonium et 12 g de glace, et l'on abandonne le  
tout jusqu'à ce que les phases se séparent. On soumet la phase  
aqueuse à une agitation en trois fois avec 10 ml de dichloro-  
35 méthane. On rassemble la phase organique et on la lave deux fois  
avec 10 ml d'un mélange 1:1 d'hydroxyde d'ammonium et d'eau, et  
ensuite deux fois avec 5 ml d'eau. Après séchage et évaporation

de la phase organique, on obtient 48 mg de produit brut. On effectue la purification sur une colonne chromatographique (gel de silice 0,040 à 0,063 mm. Merck, Art. 9385; solvant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et ensuite avec un mélange contenant 3 % de méthanol dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). On obtient 18 mg. (32%) du composé préparé selon cet exemple.

Point de fusion : 185 à 190 °C (avec décomp.)

$[\alpha]_D = +50^\circ$  (c = 1, chloroforme)

10 spectre IR (KBr): 3400 /NH/, 1720/ $\text{CO}_2\text{CH}_3$ /, 1610, 1230/cm /OAc/.  $^1\text{H-NMR}/\text{CDCl}_3$ /:  $\delta$  7,95/s, 1H,  $\text{N}_a$ -H/, 7,54/m, 1H,  $\text{C}_{12}$ -H/, 7,2-7,1/m, 3H,  $\text{C}_9$ - $\text{C}_{11}$ -H/, 6,56/s, 1H,  $\text{C}_9$ -H/, 6,11/s, 1H,  $\text{C}_{12}$ -H/, 5,87/dd, 1H,  $\text{C}_{14}$ -H/, 5,46/s, 1H,  $\text{C}_{17}$ -H/, 15 5,37/d, 1H,  $\text{C}_{15}$ -H/, 4,72, 4,15/2H,  $>\text{N}_a$ - $\text{CH}_2$ -O-/, 3,80, 3,75, 3,61 /9H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ /, 2,11/s, 1H,  $\text{OCOCH}_3$ /, 1,0-0,6/6H, groupes  $-\text{CH}_3$

20 Dans le stade de purification chromatographique indiqué ci-dessus, on sépare comme produit secondaire 46 mg (22%) de N-desméthyl-N-formyl-20'-désoxyleurosidine.

Point de fusion : 205 à 210 °C (avec décomp.)

25  $[\alpha]_D = +54^\circ$  (c = 1, chloroforme).

Exemple 10

N-Desméthyl-N-(isobutoxyméthyl)-vinblastine

On dissout 0,80 g de produit brut préparé selon l'exemple 1, contenant 65% de N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine, dans un mélange contenant 50 ml de dichlorométhane sec et 2,4 ml (25 moles) d'isobutanol. On refroidit la solution jusqu'à 0°C et on ajoute de l'acide chlorhydrique dans l'éther absolu sous courant d'azote, tout en agitant, jusqu'à pH 3. On contrôle la progression de la réaction par chromatographie en couche mince (feuille d'aluminium-DC avec gel de silice 60 F<sub>254</sub>, Art. 5554; solvant : mélange d'éther, éthanol, benzène et diéthylamine 10:0,5:0,5:0,5). On ajoute le mélange réactionnel dans 2 ml d'une solution aqueuse concentrée



d'hydroxyde d'ammonium, on sépare les phases et l'on extrait la phase aqueuse en trois fois avec 5 ml de dichlorométhane. On lave les extraits réunis en trois fois avec 3 ml d'eau, on sèche ensuite la phase organique avec du sulfate de magnésium, on la filtre et l'on évapore le filtrat pour obtenir 1,7 g de produit brut. On dissout ce produit dans 25 ml de dichlorométhane et on le soumet à une chromatographie sur colonne avec une colonne contenant du gel de silice 60 (Art. 9385). On commence l'élu-tion avec 120 ml de dichlorométhane et on la continue avec des solutions de dichlorométhane contenant respectivement 1%, 2% et 4% de méthanol. La première fraction de 290 ml ne contient aucun alcaloïde. La fraction suivante de 300 ml contient le composé préparé dans cet exemple.

Rendement : 416 mg du produit précité, qui a les mêmes caractéristiques et physiques que le produit de l'exemple 2.

Exemple 11

N-Desméthyl-N-(heptoxyméthyl)-vinblastine

On opère comme dans l'exemple 10, mais en utilisant 2,5 ml (17 mmoles) de 1-heptanol au lieu d'isobutanol, on effectue les mesures de chromatographie en couche mince (DC-feuille de plastique avec gel de silice 60 F<sub>254</sub>, Art. 5735), pour obtenir le composé de cet exemple comme indiqué ci-dessus. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne comme indiqué dans l'exemple 11. La première fraction de 310 ml ne contient aucun alcaloïde. La fraction suivante de 200 ml contient le composé de cet exemple. Rendement : 350 mg. Les caractéristiques physiques du produit sont identiques à celles du produit de l'exemple 3.

Exemple 12

N-Desméthyl-N-(benzyloxyméthyl)-vinblastine

On opère comme indiqué dans l'exemple 10, sauf qu'on utilise 3,0 ml (27 mmoles) d'alcool benzylique comme réactant au lieu du 1-heptanol. On purifie le produit brut obtenu comme indiqué dans l'exemple 10. La première fraction de 350 ml ne contient aucun alcaloïde, la fraction suivante de 300 ml d'éluat contenant le composé de cet exemple comme indiqué ci-dessus. Rendement : 320 mg. Les caractéristiques physiques

du composé obtenu sont identiques à celles mentionnées dans l'exemple 4.

Exemple 13

N-Desméthyl-N-(isobutoxyméthyl)-vinblastine

On dissout 0,1 g du produit brut préparé comme indiqué dans l'exemple 1 et qui contient 65% de N-desméthyl-N-(méthoxy-  
 5 méthyl)-vinblastine, dans un mélange contenant 15 ml de dichlorométhane et 30 à 50 équivalents molaires d'isobutanol, et l'on ajoute ensuite à la température de 0°C, tout en agitant, de l'acide chlorhydrique dans l'éther absolu jusqu'à l'obtention de pH 3. Lorsque la réaction est terminée, on ajoute du  
 10 carbonate de potasse au mélange réactionnel jusqu'à ce que le pH soit ajusté à 7. On sépare par filtration le sel précipité et l'on purifie le filtrat par chromatographie sur colonne comme indiqué dans l'exemple 10, après l'avoir soumis à une évaporation directe ou à une évaporation partielle sous vide.  
 15 Rendement : 53% du composé préparé dans cet exemple, comme indiqué ci-dessus, dont les caractéristiques physiques sont les mêmes que celles du produit de l'exemple 2.

En partant des composés de départ appropriés, on peut préparer d'une façon analogue les composés suivants :

20 N-Desméthyl-N-(isopropoxyméthyl)-vinblastine  
 (rendement : 34 %).

Point de fusion : 178 à 182°C (décomp.)

Spectre IR (KBr): 3400 /OH, NH/, 1730 /CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 1610,  
 25 1220/cm /OAc/.  
<sup>1</sup>H-NMR /CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz/: δ 8,1/s, 1H, N<sub>a</sub>-H/, 7,51/m, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 7,2-7,03/m, 3H, C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-H/, 6,70/s, 1H, C<sub>9</sub>-H/, 6,35/s, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 5,85/dd, 1H, C<sub>14</sub>-H/, 5,38/s,  
 30 1H, C<sub>17</sub>-H/, 5,30/d, 1H, C<sub>15</sub>-H/, 4,75, 4,15/2H, J<sub>AB</sub> 10Hz, >N<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, 4,0/s, 1H, C<sub>2</sub>-H/, 3,78, 3,75, 3,65/9H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>/, 2,75/s, 1H, C<sub>21</sub>-H/, 2,1/s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>/, 0,95-0,60/12H, groupes -CH<sub>3</sub>/.  
 35

## N-Desméthyl-N-(allyloxyméthyl)-vinblastine

(rendement : 55 %).

Point de fusion : 205 à 210°C (avec décomp.)

5 Spectre IR (KBr): 3300 /OH, NH/, 1730 /CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 1610,  
1220/cm /OAc/.

<sup>1</sup>H-NMR /CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz/: δ 8,05/s, 1H, N<sub>a</sub>-H/, 7,50/m,  
1H, C<sub>12</sub>-H/, 7,2-7,08/m, 3H, C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-H/, 6,73/s, 1H,  
10 C<sub>9</sub>-H/, 6,25/s, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 6,1-5,85/m, 2H, C<sub>14</sub>-H,  
CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-/, 5,40/s, 1H, C<sub>17</sub>-H/, 5,25-5,10/m, 3H,  
C<sub>15</sub>-H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-/, 4,74, 4,15/2H, >N<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>-O-/,  
15 4,15/d, 2H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-/, 3,70, 3,68, 3,63/9H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>/, 3,73/s, 1H, C<sub>21</sub>-H/, 2,1/s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>/,  
1,0-0,7/2t, 6H, groupes -CH<sub>3</sub>/.

## N-Desméthyl-N-(cyclohexaloxyméthyl)-vinblastine

20 (rendement : 36 %).

Point de fusion : 175-180°C (avec décomp.)

Spectre IR (KBr): 3400 /OH, NH/, 1730 /CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/, 1610,  
25 1230/cm /OAc/.

<sup>1</sup>H-NMR /CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz/: δ 8,05/s, 1H, N<sub>a</sub>-H/, 7,5/m,  
1H, C<sub>12</sub>-H/, 7,2-7,0/m, 3H, C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-H/, 6,72/s, 1H, C<sub>9</sub>-H/  
6,32/s, 1H, C<sub>12</sub>-H/, 5,85/dd, 1H, C<sub>14</sub>-H/, 5,37/s, 1H,  
30 C<sub>17</sub>-H/, 5,30/d, 1H, C<sub>15</sub>-H/, 4,72, 4,15/2H, N<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>-O-/,  
4,05/s, 1H, C<sub>2</sub>-H/, 3,8, 3,75, 3,68/9H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>/,  
2,1/s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>/, 0,95-0,65/2t, groupes -CH<sub>3</sub>/.

## 35 Exemple 14

N-Desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine

On dissout 0,15 g (0,17 mmole) de N-desméthyl-N-  
(isobutoxyméthyl)-vinblastine dans un mélange contenant 30 ml  
de dichlorométhane et 1,5 ml de méthanol. On refroidit la

solution jusqu'à 0°C et l'on ajoute goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther absolu jusqu'à pH 3. On suit la progression de la réaction par chromatographie en couche mince (gel de silice 60 F<sub>254</sub>, Art. 5735; solvant : mélange d'éther, éthanol, diéthylamine et benzène 20:1:1:1).  
 5 Lorsque la réaction est terminée, on neutralise le mélange réactionnel avec du carbonate de potassium solide, on filtre la solution et l'on évapore sous vide le filtrat. Rendement : 1,14 g du composé préparé dans cet exemple comme indiqué ci-  
 10 dessus, et qui présente les mêmes caractéristiques physiques que le produit de l'exemple 1.

Exemple 15

N-Desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine

On acidifie une solution contenant 50 mg de N-desméthyl-  
 15 N-(allyloxyméthyl)-vinblastine dans 10 ml de dichlorométhane absolu et 0,3 ml d'éthanol, à la température de 0°C avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther absolu jusqu'à pH 3. Après 5 minutes, on neutralise la solution avec du carbonate de potassium solide, on sépare par filtration le sel formé. Par  
 20 évaporation du filtrat, on obtient 46 mg de N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine.

Point de fusion : 235 à 238°C.

$[\alpha]_D^{25} = +30,5$  (c = 1, chloroforme).

Exemple 16

25 N-Desméthyl-N-(propoxyméthyl)-vinblastine

On ajoute 1 ml d'alcool n-propylique à une solution contenant 100 mg de N-desméthyl-N-(heptoxyméthyl)-  
 vinblastine dans 20 ml de benzène absolu et l'on ajuste ensuite le pH à 3 avec de l'acide chlorhydrique dans de l'éther absolu. Après un laps de temps de 5 à 10 minutes,  
 30 on neutralise l'acide chlorhydrique avec du carbonate de potassium solide. Après filtration et évaporation du filtrat, on obtient 90 mg de N-Desméthyl-N-(propoxyméthyl)-vinblastine. Les caractéristiques physiques du produit obtenu sont identiques à celles du produit de l'exemple 6.

35 La réaction s'effectue d'une façon entièrement analogue lorsqu'on utilise comme solvant le diéthyléther, le dioxane, l'acétone ou l'acétate de diéthyle.

Exemple 17N-Desméthyl-N-(allyloxyméthyl)-vinblastine

On acidifie à la température de 0°C une solution contenant 50 mg de N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine dans 10 ml de dichlorométhane absolu et 0,5 ml d'alcool allylique, jusqu'à pH 3 avec une solution contenant 50% de borotrifluorure étherate dans l'éther absolu. Après un laps de temps de 5 minutes, on neutralise la solution avec du carbonate de potassium et l'on sépare par filtration le sel précipité.

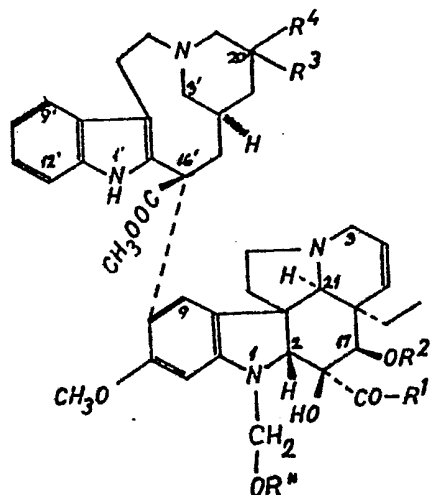
Après évaporation du filtrat, on obtient 40 mg de N-desméthyl-N-(allyloxyméthyl)-vinblastine.

Les caractéristiques physiques du composé précité sont identiques à celles du produit de l'exemple 13.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation des composés de formule générale :

5



(I)

10

15

dans laquelle :

$R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle et

20  $R^3$  est  $\alpha$ -éthyle; ou bien

$R^4$  est hydrogène et

$R^3$  est  $\beta$ -éthyle;

$R''$  est un radical alkyle à chaîne droite ayant 1 à 10 atomes de carbone ou un radical alkyle à chaîne ramifiée ayant 3 à

25

10 atomes de carbone, groupes dans lesquels l'atome de carbone rattaché au groupement  $>N_a-CH_2O-$  est un atome de carbone

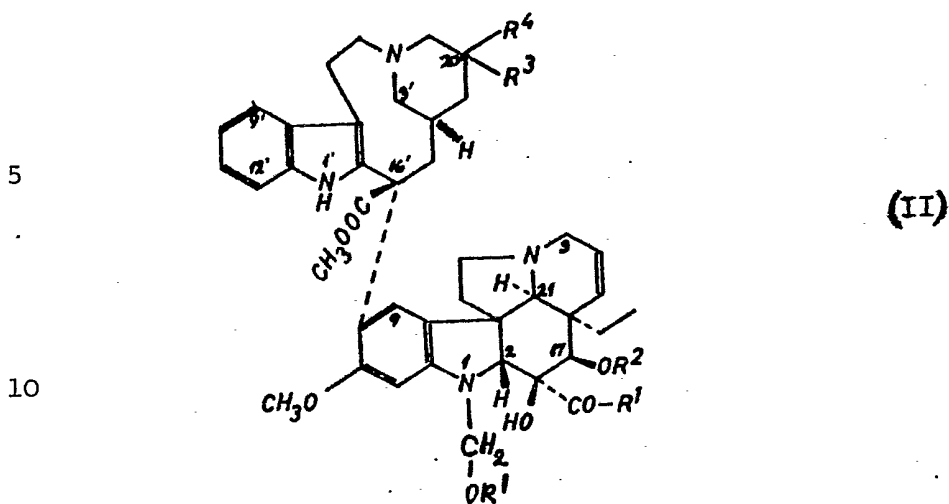
primaire ou secondaire, ou bien un radical alcényle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un radical alcényle ayant 3 à 6

atomes de carbone, un radical cyclo-alkyle ayant 5 à 7

30

atomes de carbone ou un radical arylalkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone dans sa partie alkyle,

ainsi qu'éventuellement ses épimères, le procédé précité comprenant la réaction d'un composé de formule générale :



15 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  ont la définition précitée,  
 $R'$  est un radical alkyle à chaîne droite ayant 1 à 10 atomes  
de carbone ou un radical alkyle à chaîne ramifiée ayant 3  
à 10 atomes de carbone, radicaux dans lesquels l'atome de carbone  
rattaché au groupement  $>N_a-CH_2-O$  est un atome de carbone  
20 primaire ou secondaire, ou un radical alcényle ayant 3 à  
6 atomes de carbone, un radical alcinyne ayant 3 à 6 atomes  
de carbone, un radical cycloalkyle ayant 5 à 7 atomes de  
carbone ou un radical arylalkyle contenant 1 à 3 atomes de  
25 carbone dans sa partie alkyle, sous réserve que pour un  
composé de départ déterminé ayant la formule générale  
(II),  $R'$  est différent de  $R''$  dans un composé de formule  
générale (I), préparé à partir du composé précité,  
avec un large excès d'un alcool de formule générale :



30 dans laquelle  $R''$  a la signification mentionnée ci-dessus, à  
un pH compris entre 3 et 5, on ajuste le pH du milieu réaction-  
nel de 7 à 8, on isole le composé obtenu de formule générale  
(I) ainsi qu'éventuellement ses épimères, et si on le souhaite,  
on purifie le produit obtenu.

35 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par  
le fait qu'on utilise 30 à 50 équivalents molaires d'un alcool  
ayant la formule générale (III) utilisé comme réactif avec le  
composé de formule générale (II).

3. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la N-desméthyl-N-(éthoxyméthyl)-vinblastine, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule générale (II) dans laquelle R' a la définition indiquée dans la revendication 1 à l'exception de la valeur éthyle, R<sup>1</sup> est méthoxy, R<sup>2</sup> est acétyle, R<sup>3</sup> est  $\alpha$ -éthyle et R<sup>4</sup> est  $\beta$ -hydroxyle, avec l'éthanol à pH 3 à 5.

4. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la N-desméthyl-N-(benzyloxyméthyl)-vinblastine, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule générale (II) dans laquelle R' a la valeur indiquée dans la revendication 1 sauf la valeur benzyle, R<sup>1</sup> est méthoxy, R<sup>2</sup> est acétyle, R<sup>3</sup> est  $\alpha$ -éthyle, et R<sup>4</sup> est  $\beta$ -hydroxyle, avec l'alcool benzylique à un pH de 3 à 5.

5. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la N-desméthyl-N-(allyloxyméthyl)-vinblastine, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule générale (II) dans laquelle R' a la même valeur que celle indiquée dans la revendication 1, sauf la valeur allyle, R<sup>1</sup> est méthoxy, R<sup>2</sup> est acétyle, R<sup>3</sup> est  $\alpha$ -éthyle, R<sup>4</sup> est  $\beta$ -hydroxyle, avec l'alcool allylique à un pH de 3 à 5.

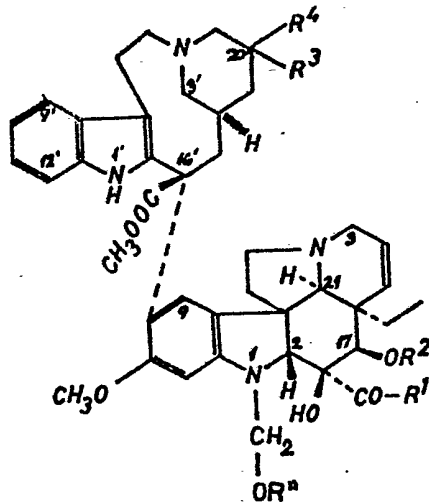
6. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la N-desméthyl-N-(cyclohexyloxyméthyl)-vinblastine, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule générale (II) dans laquelle R' a la même valeur que celle indiquée dans la revendication 1, sauf la valeur cyclohexyle, R<sup>1</sup> est méthoxy, R<sup>2</sup> est acétyle, R<sup>3</sup> est  $\alpha$ -éthyle, R<sup>4</sup> est  $\beta$ -hydroxyle, à un pH de 3 à 5.

7. Composés de formule générale :



5

10



(I)

15 dans laquelle :

$R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle et  
 $R^3$  est  $\alpha$ -éthyle; ou bien  
 $R^4$  est hydrogène et  
 $R^3$  est  $\beta$ -éthyle,

20  $R''$  est un radical alkyle à chaîne droite ayant 1 à 10 atomes  
 de carbone ou un radical alkyle à chaîne ramifiée ayant  
 3 à 10 atomes de carbone, groupes dans lesquels l'atome de carbone  
 rattaché au groupement  $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{-O-}$  est un atome de  
 carbone primaire ou secondaire, ou un radical alcényle ou  
 25 alcynyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un radical  
 cyclo-alkyle ayant 5 à 7 atomes de carbone ou un radical aryl-  
 alkyle, alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone dans sa partie  
 alkyle;

$R^1$  est méthoxy et  
 $R^2$  est acétyle,

30 sous la réserve que si  $R^3$  est  $\alpha$ -éthyle et  $R^4$  est  $\beta$ -hydroxyle,  
 $R''$  n'a pas la valeur éthyle.

8. Les composés choisis parmi les suivants :

N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-vinblastine,  
N-desméthyl-N-(propoxyméthyl)-vinblastine,  
5 N-desméthyl-N-(isopropoxyméthyl)-vinblastine,  
N-desméthyl-N-(isobutoxyméthyl)-vinblastine,  
N-desméthyl-N-(heptoxyméthyl)-vinblastine,  
N-desméthyl-N-(allyloxyméthyl)-vinblastine,  
10 N-desméthyl-N-(benzyloxyméthyl)-vinblastine,  
N-desméthyl-N-(cyclohexyloxyméthyl)-vinblastine,  
N-desméthyl-N-(méthoxyméthyl)-20'-désoxy-leurosodine.

15 9. Composition pharmaceutique contenant un composé  
de formule générale (I) dans un véhicule et/ou des additifs  
pharmaceutiquement acceptables.