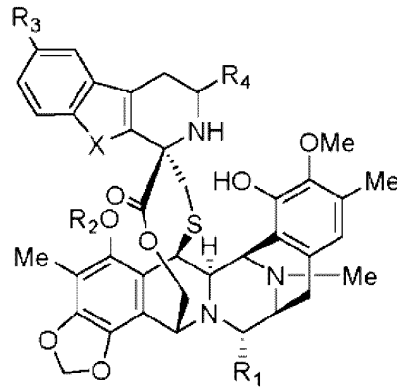


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48455 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4995; C07D 515/22; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.06.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **48455**
- (22) Date de Dépôt : **27.04.2018**
- (30) Données de Priorité : **27.04.2017 EP 17382228**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/060868 27.04.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Pharma Mar S.A., Poligono Industrial La Mina Avda. de los Reyes 1 Colmenar Viejo 28770 Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **CUEVAS MARCHANTE, Maria del Carmen ; FRANCESCH SOLLOSO, Andres ; MARTINEZ BARRASA, Valentin**
- (74) Mandataire : **CABINET BOUTAHAR**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS ANTITUMORAUX**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de formule générale I, dans laquelle R1 à R4 ont diverses significations, et est destiné à être utilisé dans le traitement du cancer.

RevendicationsCOMPOSÉS ANTITUMORAUX.

- 5 1. Composé de formule IC, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci :



IC

dans lequel :

X est -NH- ;

- 10 R₁ est -OH ou -CN ;

R₂ est un groupe -C(=O)R^a ;

R₃ est un hydrogène ou un groupe -OR^b ;

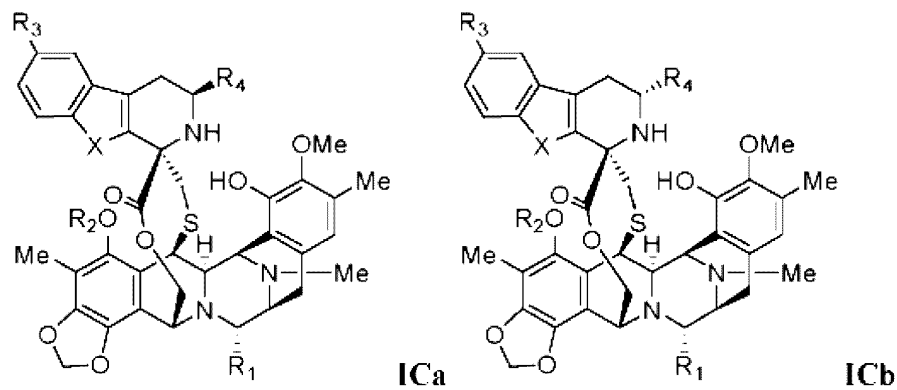
R₄ est sélectionné parmi -CH₂OH et -CH₂O-(C=O)R^c ;

- R^a est sélectionné parmi un hydrogène, un alkyle en C₁-C₁₂substitué ou non substitué, un alcényle en C₂-C₁₂substitué ou non substitué, et un alcynyle en C₂-C₁₂substitué ou non substitué ;
- 15

R^b est sélectionné parmi un alkyle en C₁-C₁₂substitué ou non substitué, un alcényle en C₂-C₁₂substitué ou non substitué, et un alcynyle en C₂-C₁₂substitué ou non substitué ; et

R^c est sélectionné parmi un alkyle en C₁-C₁₂substitué ou non substitué, un alcényle en C₂-C₁₂substitué ou non substitué, et un alcynyle en C₂-C₁₂substitué ou non substitué.

2. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi la formule ICa ou ICb, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci :



10 dans lequel :

X est -NH- ;

R₁ est -OH ou -CN ;

R₂ est un groupe -C(=O)R^a ;

R₃ est un hydrogène ou un groupe -OR^b ;

15 R₄ est sélectionné parmi -CH₂OH et -CH₂OC(=O)R^c ;

R^a est sélectionné parmi un hydrogène, un alkyle en C_1 - C_{12} substitué ou non substitué, un alcényle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué, et un alcynyle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué ;

R^b est sélectionné parmi un alkyle en C_1 - C_{12} substitué ou non substitué, un
5 alcényle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué, et un alcynyle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué ; et

R^c est sélectionné parmi un alkyle en C_1 - C_{12} substitué ou non substitué, un alcényle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué, et un alcynyle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué.

10 3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R_4 est sélectionné parmi

$-CH_2OH$ et $-CH_2O(C=O)R^c$, dans lequel R^c est un alkyle en C_1 - C_6 substitué ou non substitué ;préférentiellement dans lequel R^c est sélectionné parmi un méthyl substitué ou non substitué, un éthyle substitué ou non substitué, un *n*-propyle substitué ou non
15 substitué, un isopropyle substitué ou non substitué, un *n*-butyle substitué ou non substitué, un isobutyle substitué ou non substitué, un *sec*-butyle substitué ou non substitué, et un *tert*-butyle substitué ou non substitué, de manière davantage préférée dans lequel R^c est un méthyl.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel
20 R_4 est $-CH_2OH$.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R_1 est $-OH$.

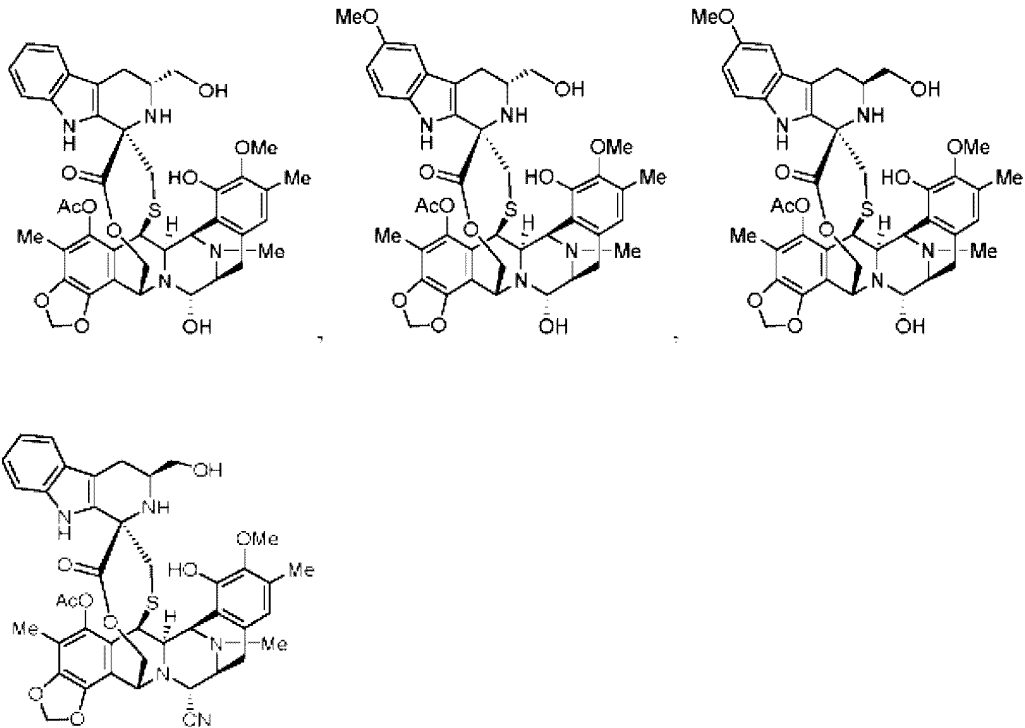
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R_2 est un groupe $-C(=O)R^a$ où R^a est un alkyle en C_1 - C_6 substitué ou non substitué,

préféablement où R^a est sélectionné parmi un méthyl substitué ou non substitué, un éthyle substitué ou non substitué, un *n*-propyle substitué ou non substitué, un isopropyle substitué ou non substitué, un *n*-butyle substitué ou non substitué, un isobutyle substitué ou non substitué, un *sec*-butyle substitué ou non substitué, et un
5 *tert*-butyle substitué ou non substitué, préféablement dans lequel R_2 est un acétyle.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R_3 est un hydrogène ou $-OR^b$ où R^b est un alkyle en C_1-C_6 substitué ou non substitué, préféablement dans lequel R^b est sélectionné parmi un méthyl substitué ou non substitué, un éthyle substitué ou non substitué, un *n*-propyle substitué ou non
10 substitué, un isopropyle substitué ou non substitué, un *n*-butyle substitué ou non substitué, un isobutyle substitué ou non substitué, un *sec*-butyle substitué ou non substitué, et un *tert*-butyle substitué ou non substitué, préféablement dans lequel R_3 est un hydrogène.

8. Composé selon la revendication 7, dans lequel R_3 est $-OR^b$, dans lequel
15 R^b est un alkyke en C_1-C_6 ; préféablement dans lequel R^b est sélectionné parmi un méthyl substitué ou non substitué, un éthyle substitué ou non substitué, un *n*-propyle substitué ou non substitué, un isopropyle substitué ou non substitué, un *n*-butyle substitué ou non substitué, un isobutyle substitué ou non substitué, un *sec*-butyle substitué ou non substitué, et un *tert*-butyle substitué ou non substitué,
20 préféablement dans lequel R_3 est un méthoxy.

9. Composé selon la revendication 1 de formule :



, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le sel est sélectionné parmi : chlorhydrate, bromhydrate, hydroiodure, sulfate, nitrate, phosphate, acétate, trifluoroacétate, maléate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandélate, méthanesulfonate, *p*-toluènesulfonate, sodium, potassium, calcium, ammonium, éthylènediamine, éthanolamine, *N,N*-dialkylèthanolamine, triéthanolamine et acides aminés basiques.

- 10 11. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

12. Forme posologique comprenant une composition pharmaceutique selon la revendication 11.

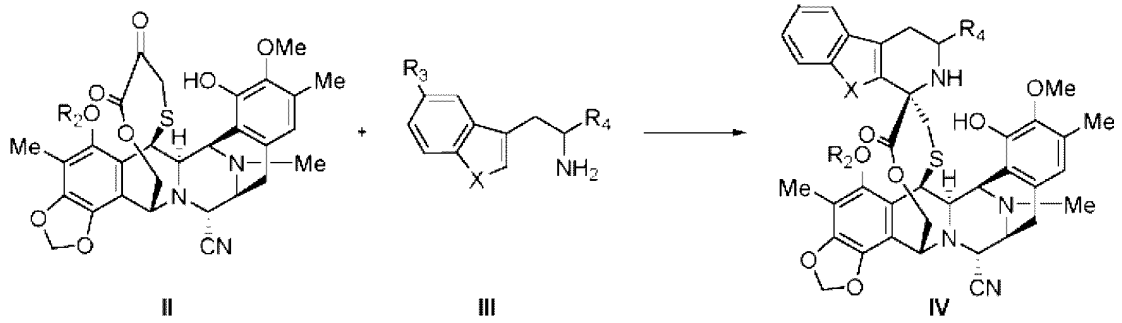
13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, ou composition selon la revendication 11, ou forme posologique selon la revendication 12 ; pour utilisation comme médicament.

5 14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, composition selon la revendication 11, ou forme posologique selon la revendication 12 ; pour utilisation dans le traitement d'un cancer.

10 15. Composé, composition ou forme posologique pour utilisation selon la revendication 14, dans lequel le cancer est sélectionné parmi un cancer du poumon, y compris un cancer du poumon non à petites cellules et un cancer du poumon à petites cellules, un cancer du côlon, un cancer colorectal, un cancer du sein, un cancer du pancréas, un sarcome, un cancer de l'ovaire, un cancer de la prostate et un cancer gastrique ;préférentiellement dans lequel le cancer est sélectionné parmi un
15 cancer du poumon, y compris un cancer du poumon non à petites cellules et un cancer du poumon à petites cellules, un cancer du sein, un cancer du pancréas et un cancer colorectal.

20 16. Méthode permettant d'obtenir un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci :

comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de formule II avec un composé de formule III pour donner un composé de formule IV :



dans lequel (là où cela est permis par les groupes substituants possibles) :

X est -NH- ;

R₂ est un groupe -C(=O)R^a ;

5 R₃ est un hydrogène ou un groupe -OR^b ;

R₄ est sélectionné parmi -CH₂OH et -CH₂OC(=O)R^c ;

R^a est sélectionné parmi un hydrogène, un alkyle en C₁-C₁₂ substitué ou non substitué, un alcényle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué, un alcynyle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué ;

10 R^b est sélectionné parmi un alkyle en C₁-C₁₂ substitué ou non substitué, un alcényle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué, et un alcynyle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué ; et

15 R^c est sélectionné parmi un alkyle en C₁-C₁₂ substitué ou non substitué, un alcényle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué, et un alcynyle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué ;

et facultativement comprenant l'étape supplémentaire de remplacement du groupe cyano dans le composé de formule IV par un groupe hydroxy pour donner un composé de formule IC, où R₁ est OH.

17. Kit comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou d'un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci et un véhicule pharmaceutiquement acceptable ; le kit comprenant en outre facultativement des instructions pour utilisation du composé dans le traitement d'un cancer, et plus préférablement d'un cancer sélectionné parmi un cancer du poumon, y compris un cancer du poumon non à petites cellules et un cancer du poumon à petites cellules, un cancer du côlon, un cancer du sein, un cancer du pancréas, un sarcome, un cancer de l'ovaire, un cancer de la prostate, un cancer colorectal et un cancer gastrique.