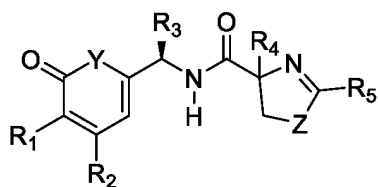


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54520 B1**
- (43) Date de publication : **27.09.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/351; A61K 31/422;
A61K 31/427; A61K 31/4412;
A61K 31/7068; C07H 15/26;
C07D 401/12; C07D 407/12;
C07D 413/12; C07D 417/12;
A61P 35/00**
-
- (21) N° Dépôt :
54520
- (22) Date de Dépôt :
17.12.2019
- (30) Données de Priorité :
17.12.2018 EP 18382934
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2019/085544 17.12.2019
- (71) Demandeur(s) :
**Pharma Mar, S.A., Polígono Industrial La Mina Avda. de los Reyes, 1 Colmenar Viejo
28770 Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) :
**CUEVAS MARCHANTE, Maria del Carmen ; MARTÍN LÓPEZ, María
Jesús ; RODRÍGUEZ ACEBES, Raquel ; CRUZ LÓPEZ, Patricia Gema ; FRANCESCH
SOLLOSO, Andrés M.**
- (74) Mandataire :
Cabinet Boutahar & associés
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19832321.4
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS ANTICANCÉREUX**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés anticancéreux de formule (I) et des dérivés de ces composés.

RevendicationsCOMPOSÉS ANTICANCÉREUX.

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



I

dans lequel :

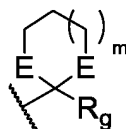
R₁ est choisi parmi : hydrogène, halogène, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué et C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R₂ est choisi parmi : hydrogène, halogène, C₁-C₂₄ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₂₄ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₂₄ alcynyle substitué ou non substitué, -OR_a, -OSO₂R_b, -NR_cR_d, -NR_c(C=O)R_e et -NR_cSO₂R_b, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R₃ est choisi parmi : C₁-C₁₂ alkyle substitué par des halogènes ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué par des halogènes ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué par des halogènes ou non substitué et C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x et les substituants halogènes sont un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi : F, Cl, Br et I ;

R₄ est choisi parmi : hydrogène, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué et C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

5 R₅ est choisi parmi : -C(OR_e)₂R_g, -C(SR_e)₂R_g, -CH(OR_a)R_g, -CH(O-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_cR_d)R_g, -CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_c-OR_h)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=O)OR_a, -(C=O)NR_c-OR_h, -(C=O)NR_cR_d, -(C=CH₂)R_g et -(C=CH₂)OR_a ; ou R₅ est un groupe



10

où m est 0, 1 ou 2 et chaque groupe E est indépendamment choisi parmi O et S ;

Y est-O- ;

Z est-S- ;

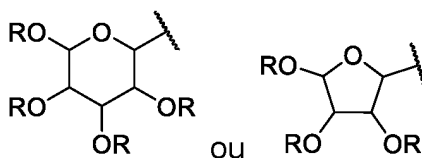
15 chaque groupe R_a est indépendamment choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C₁-C₂₄ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₂₄ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₂₄ alcynyle substitué ou non substitué, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ et
 20 (CH₂CH₂O)_pCH₃ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_b est indépendamment choisi parmi : C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué et groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

les groupes R_c et R_d sont chacun indépendamment choisis parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour amino, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué et C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou R_c et R_d , accompagnés de l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un groupe hétérocyclique ;

chaque groupe R_e est un groupe C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_f est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ dans lequel p est de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x , et un groupe de formule :



20

où chaque groupe R est, à chaque occurrence, indépendamment choisi parmi : hydrogène, groupe C_1 - C_6 alkyle substitué ou non substitué, $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1-$

C₆alkyle substitué ou non substitué et-(C=O)NH(C₁-C₆)alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou deux groupes OR adjacents forment un groupe isopropylidène cétal ou acétal choisi parmi : méthylène-, méthoxyméthylène-, éthoxyméthylène-, éthylidène-,
5 benzylidène-et*p*-méthoxybenzylidène- acétals ;

chaque groupe R_g est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué et C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

10 chaque groupe R_h est indépendamment choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, hétérocyclo-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, groupe hétérocyclique
15 substitué ou non substitué, - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ dans lequel p a une valeur de 1 à 25, et un résidu monosaccharide substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

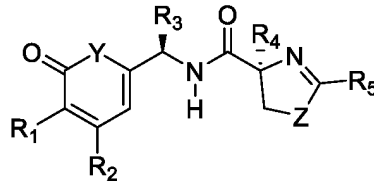
les substituants R_x sont choisis dans le groupe constitué de : groupes
20 C₁-C₁₂ alkyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y, groupes C₂-C₁₂ alcényles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y, groupes C₂-C₁₂ alcynyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y, atomes d'halogène, groupes oxo, groupes thio, groupes cyano, groupes nitro, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y,

OCOR_yR_z, CONR_yR_z, SR_y, S(=O)R_y, SO₂R_y, OSO₂OR_y, SSR_y, P(=O)(R_y)OR_z,
OP(=O)(OR_y)₂, NR_yR_z, NR_yC(=O)R_z, NR_yC(=O)OR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z,
NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, groupes aryles possédant de 6 à 18 atomes de carbone dans un
ou plusieurs cycles qui peuvent être optionnellement substitués par un ou plusieurs
5 substituants qui peuvent être identiques ou différents choisis dans le groupe
constitué de : R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z et NR_yC(=NR_y)NR_yR_z,
groupes aralkyles comprenant un groupe alkyle possédant de 1 à 12 atomes de
carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que défini ci-
dessus, groupes aralkyloxy comprenant un groupe alcoxy possédant de 1 à 12
10 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que
défini ci-dessus et un groupe hétérocyclique à 5 à 14 membres saturé ou insaturé
possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome d'oxygène,
d'azote ou de soufre dans le(s)dit(s)cycle(s), le dit groupe hétérocyclique étant
optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants R_y et là où il y a plus d'un
15 substituants optionnel sur un quelconque groupe donné, les substituants optionnels
R_y peuvent être identiques ou différents ; et

R_y et R_z sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué
de : hydrogène, groupes C₁-C₁₂ alkyles, groupes C₁-C₁₂ alkyles qui sont substitués
par au moins un atome d'halogène, groupes aralkyles comprenant un groupe C₁-C₁₂
20 alkyle qui est substitué par un groupe aryle possédant de 6 à 18 atomes de carbone
dans un ou plusieurs cycles et un groupe hétérocycloalkyle comprenant un groupe
C₁-C₁₂ alkyle qui est substitué par un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé
ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome
d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s)dit(s)cycle(s) ; et

dans lequel chaque groupe alkyle, alcényle et alcynyle est cyclique ou noncyclique.

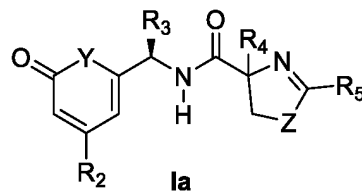
2. Composé selon la revendication 1 qui présente aussi la formule :



- 5 dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y et Z sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un ester de celui-ci.

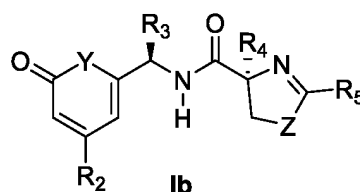
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R_1 est choisi parmi : hydrogène, halogène et C_2 - C_6 alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.
- 10

4. Composé selon la revendication 1, qui présente aussi la formule la :



dans lequel R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y et Z sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

- 15 5. Composé selon la revendication 4, qui présente aussi la formule Ib :



dans lequel R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y et Z sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R_2 est choisi parmi : hydrogène, C_1 - C_6 alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_6 alcényle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x , $-OR_a$ et $-NR_cR_d$, où R_a est choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur silyléther pour OH, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_6 alkyle substitué ou non substitué, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ où p est de 1 à 15 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; et R_c et R_d sont indépendamment choisis parmi : C_1 - C_6 alkyle substitué ou non substitué dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel R_2 est choisi parmi : hydrogène, méthyle, vinyle, allyle, NEt_2 et OR_a où R_a est choisi parmi : hydrogène, méthyle, éthyle, n -butyle, n -heptyle, allyle, propargyle, cyclopropylméthyle, $-(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$ et $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R_3 est choisi parmi : C_1 - C_6 alkyle substitué par des halogènes ou non substitué et C_3 - C_4 cycloalkyl- C_1 - C_4 alkyle substitué ou non substitué dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x et les substituants

halogènes sont un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi : F, Cl, Br, I ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

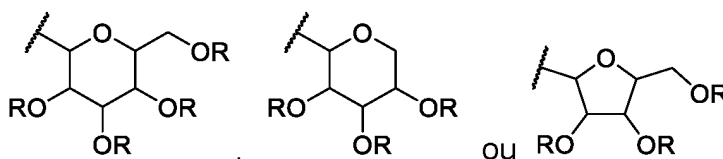
9. Composé selon la revendication 8, dans lequel R₃ est choisi parmi : *n*-propyle, 3,3,3-trifluoropropyle et isobutyle ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₄ est choisi parmi : hydrogène et C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

11. Composé selon la revendication 10, dans lequel R₄ est un hydrogène ou un méthyle ; ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₅ est choisi parmi : -C(OR_e)₂R_g, -CH(NR_cR_d)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=CH₂)R_g et -(C=CH₂)OR_a, dans lequel :

R_h est choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₆ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₆ alcynyle substitué ou non substitué, hétérocyclo-C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, -(CH₂CH₂O)_p CH₂CH₃ où p a une valeur de 1 à 15 et un résidu monosaccharide substitué ou non substitué de formule :



où chaque groupe R est, à chaque occurrence, indépendamment choisi parmi : hydrogène, groupe C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, -(C=O)-(C₁-C₆) alkyle substitué ou non substitué et-(C=O)NH(C₁-C₆)alkyle substitué ou non substitué ; dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou deux groupes OR adjacents forment un groupe isopropylidène cétal ou acétal choisi parmi : méthylène-, méthoxyméthylène-, éthoxyméthylène-, éthylidène-, benzylidène-et*p*-méthoxybenzylidène-acétals ;

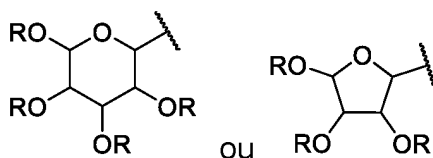
R_g est un C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R_c et R_d sont indépendamment choisis parmi : hydrogène et C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R_a est un C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R_e est un C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; et

R_f est choisi parmi : C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃ où p a une valeur de 1 à 15 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x, et un groupe de formule :



où chaque groupe R est, à chaque occurrence, indépendamment choisi parmi : hydrogène, groupe C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, -(C=O)-(C₁-

C₆alkyle substitué ou non substitué et-(C=O)NH(C₁-C₆)alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;ou deux groupes OR adjacents forment un groupe isopropylidène cétal ou acétal choisi parmi : méthylène-, méthoxyméthylène-, éthoxyméthylène-, éthylidène-,

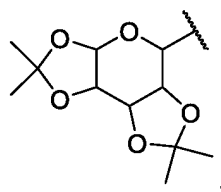
5 benzylidène-et*p*-méthoxybenzylidène-acétals ;

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

13. Composé selon la revendication 12, dans lequel R₅est choisi parmi :

-CH(NH₂)Me, -(C=O)Me, -(C=NR_c)Me, -(C=N-OR_h)Me, -(C=N-O-(C=O)R_f)Me, -(C=N-NH₂)Me, -(C=N-O-(C=O)OR_a)Me, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])Me, -(C=CH₂)Me ou

10 -(C=CH₂)OR_a où R_a est un éthyle ou un benzyle, R_c est -(CH₂)₃NHBoc, R_f est -(CH₂)₅-NHBoc, -CH₂O(CH₂CH₂O)₂Me ou un groupe de formule :

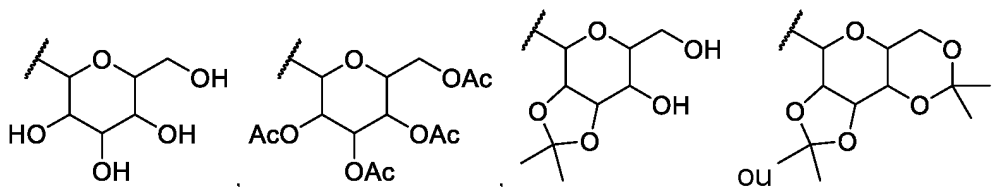


et R_h est choisi parmi : hydrogène, méthyle, allyle, propargyle, -(CH₂)₃NHBoc,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃SH, -(CH₂)₄OH, -(CH₂)₄OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₄OP(=O)(O^tBu)₂,

15 -(CH₂)₄-[4λ²-morpholine], -(CH₂)₃-[1-méthyl-4λ²-pipérazine], -(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃et

un résidu monosaccharide de formule :

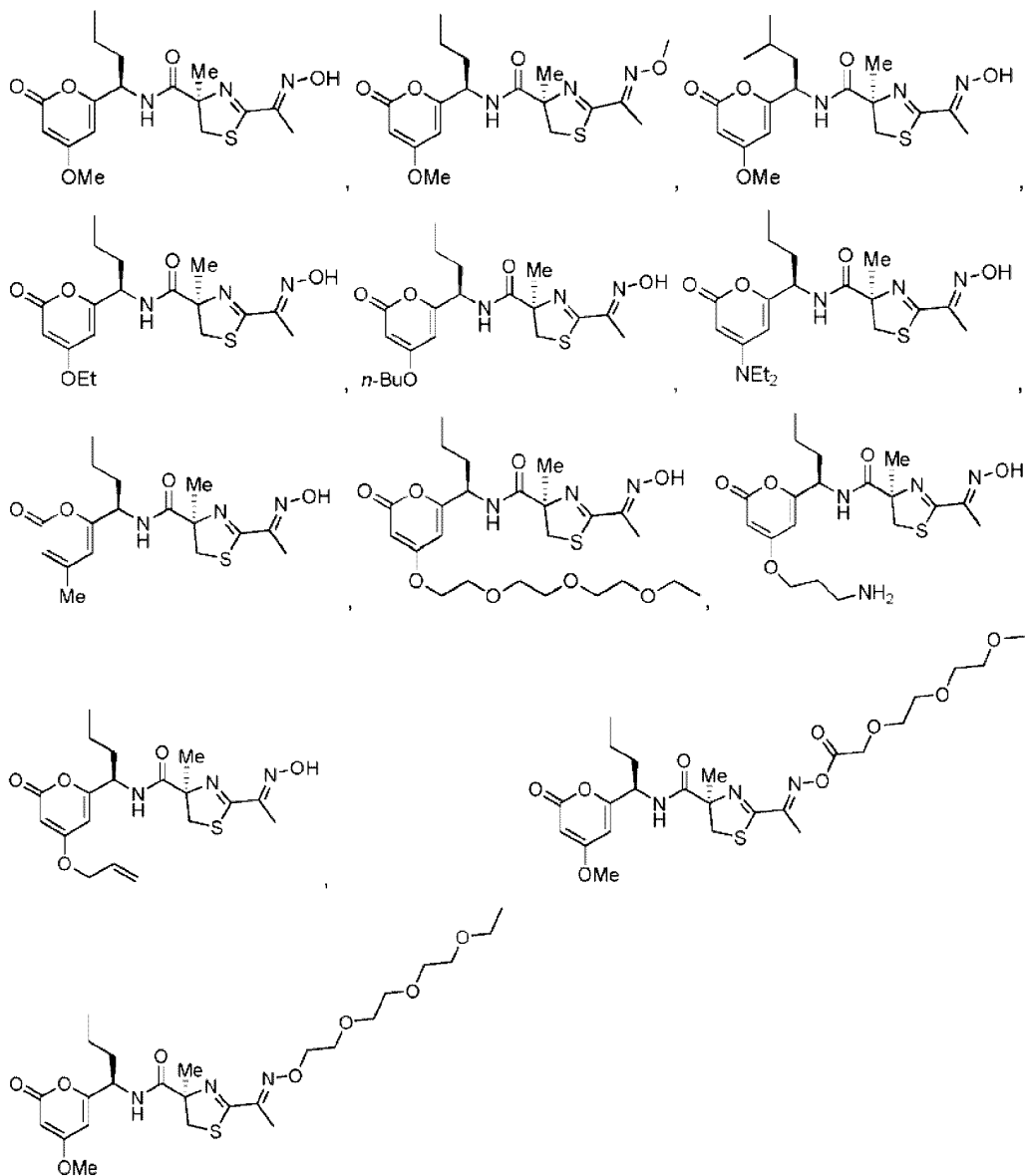


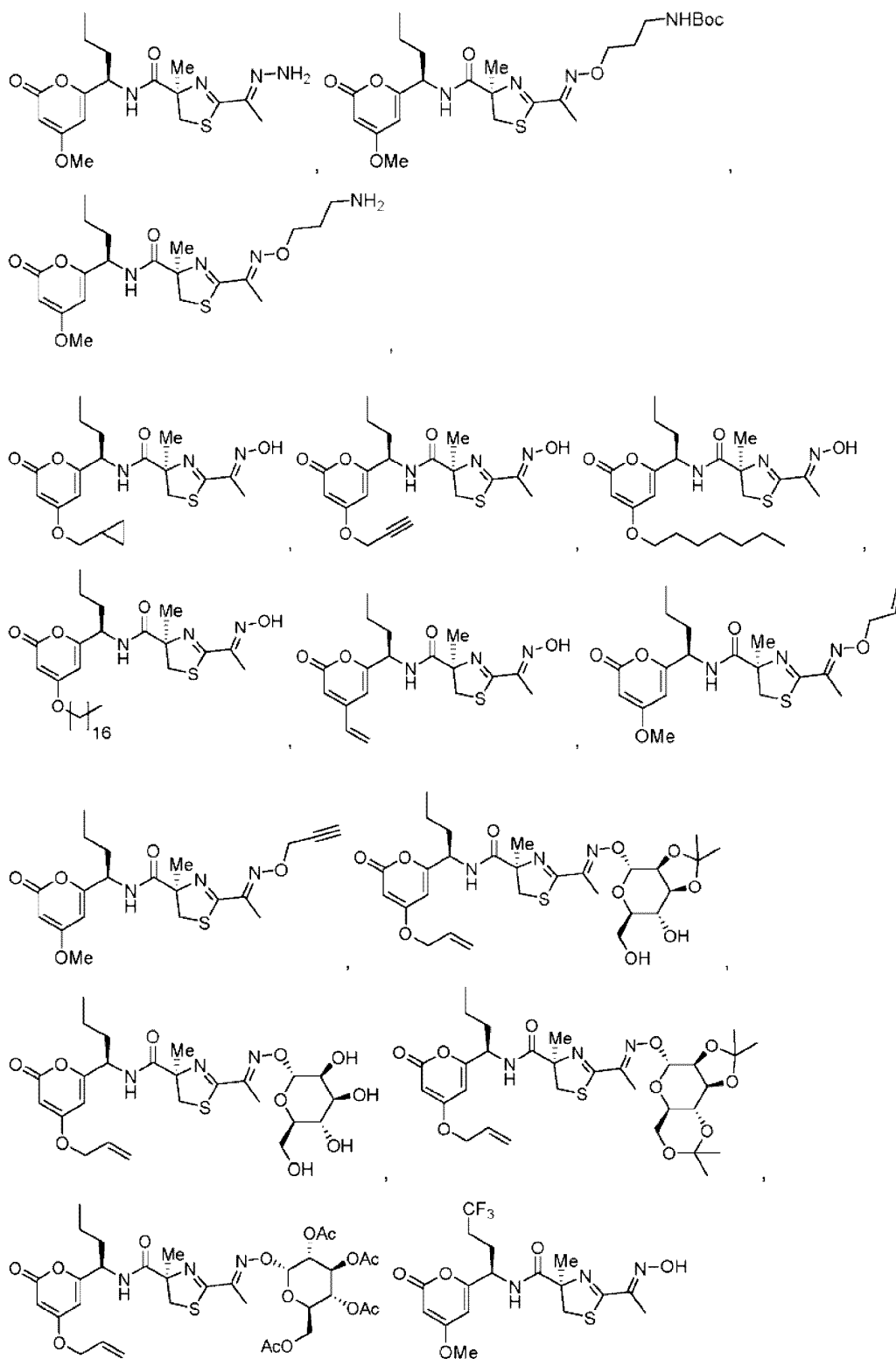
ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

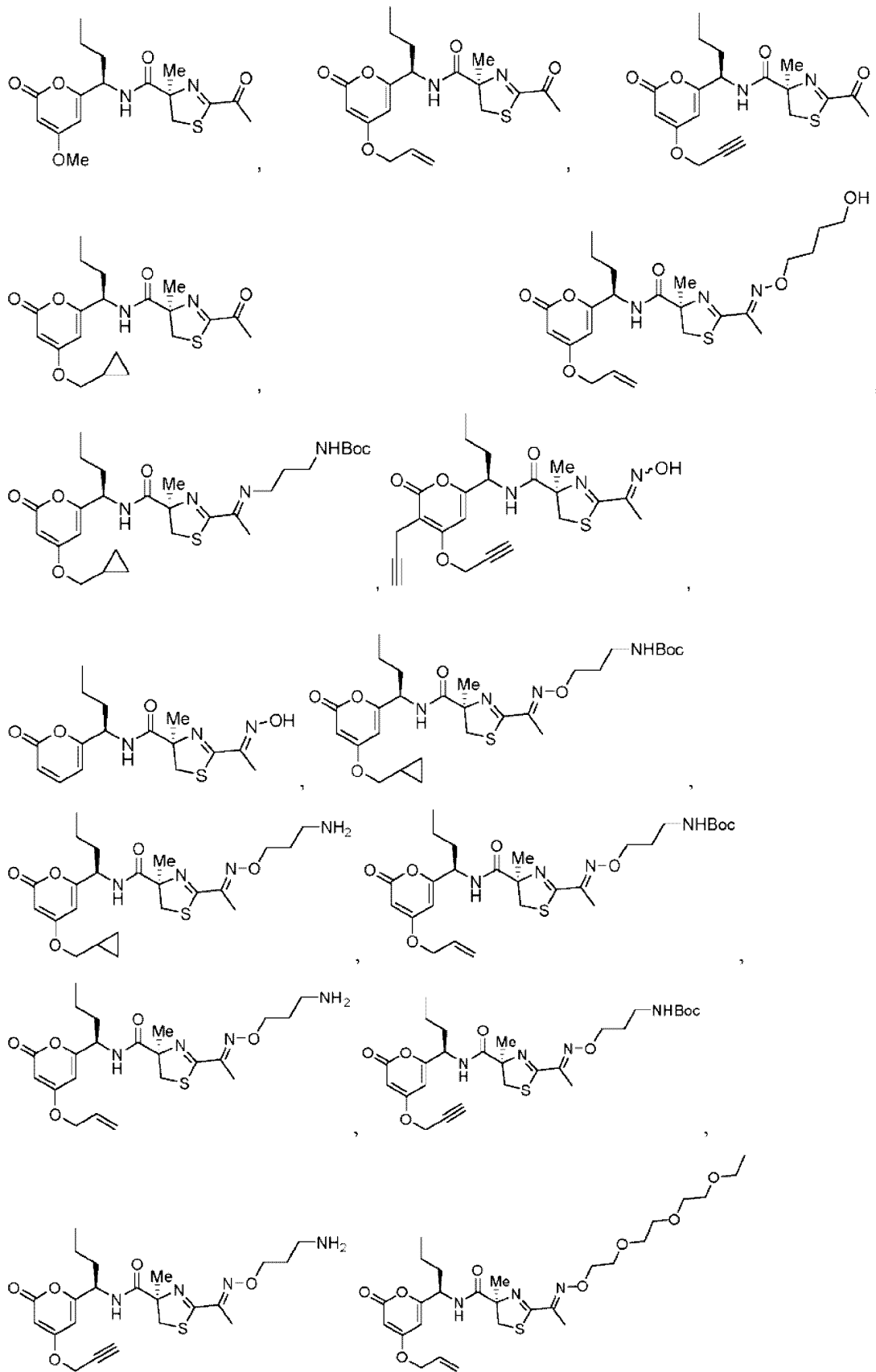
14. Composé selon la revendication 1 choisi parmi :

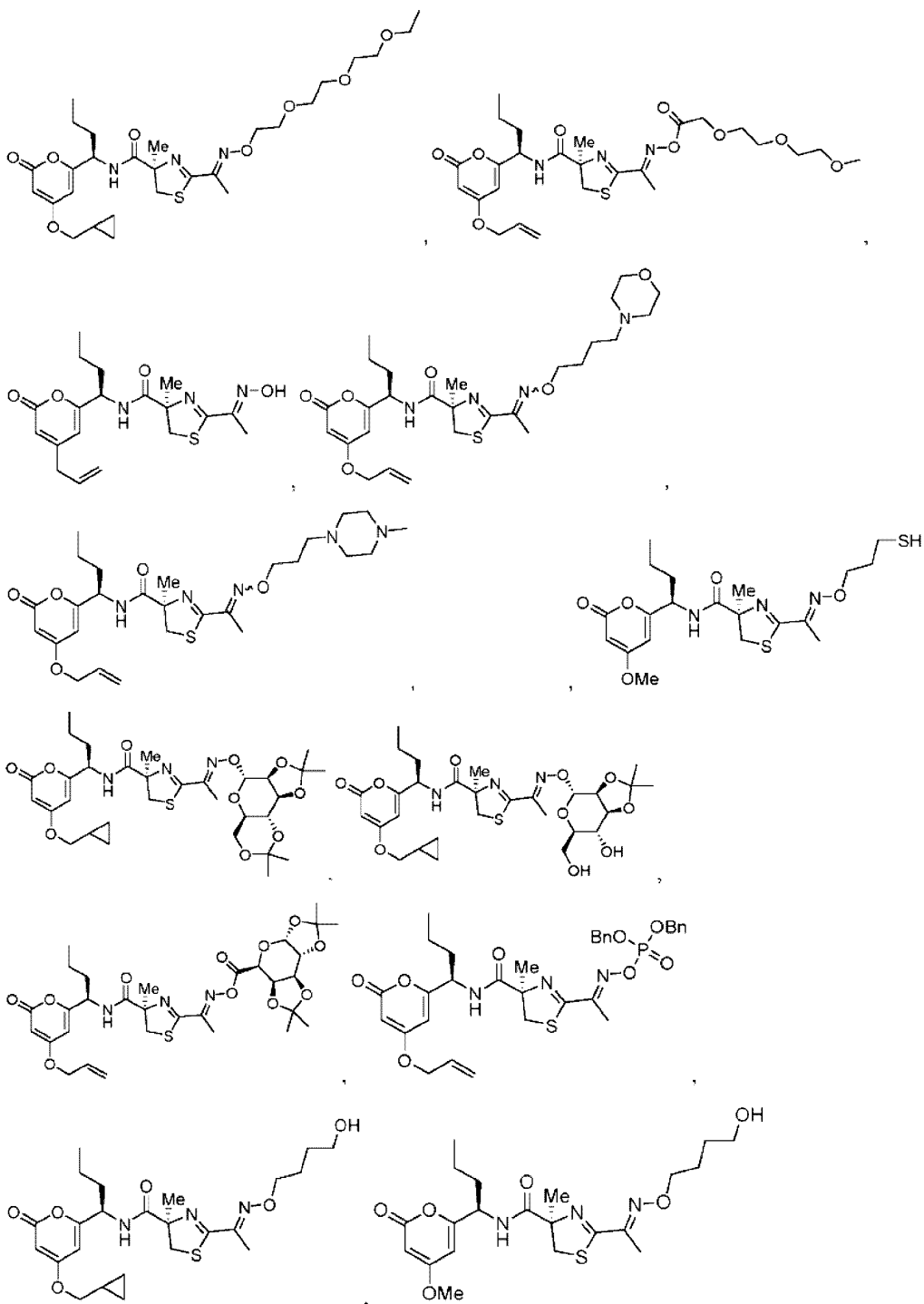
MA

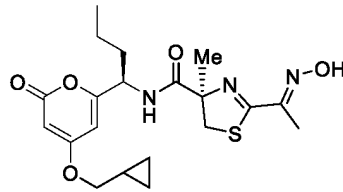
54520B1





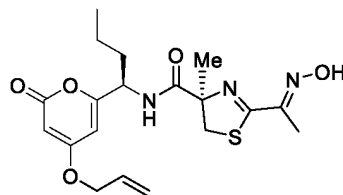






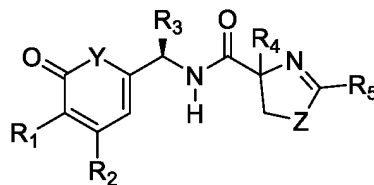
ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

17. Composé selon la revendication 1, de formule :



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

18. Composé selon la revendication 1, de formule I ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci



I

dans lequel :

10 R_1 est choisi parmi : hydrogène, halogène, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué et C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

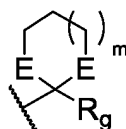
R_2 est choisi parmi : hydrogène, halogène, C_1 - C_{24} alkyle substitué ou
15 non substitué, C_2 - C_{24} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{24} alcynyle substitué

ou non substitué, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ et $-NR_cSO_2R_b$, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R_3 est choisi parmi : C_1 - C_{12} alkyle substitué par des halogènes ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué par des halogènes ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué par des halogènes ou non substitué et C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x et les substituants halogènes sont un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi : F, Cl, Br et I ;

R_4 est choisi parmi : hydrogène, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué et C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

R_5 est choisi parmi : $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$ et $-(C=O)NR_cR_d$; ou R_5 est un groupe



où m est 0, 1 ou 2 et chaque groupe E est indépendamment choisi parmi O et S ;

Y est-O- ;

Z est-S- ;

chaque groupe R_a est indépendamment choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C_1 - C_{24} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{24} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{24} alcynyle substitué ou non substitué, C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, 5 groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ et $(CH_2CH_2O)_pCH_3$ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_b est indépendamment choisi parmi : C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} 10 alcynyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué et groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

les groupes R_c et R_d sont chacun indépendamment choisis parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour amino, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non 15 substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué et C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou R_c et R_d , accompagnés de l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un groupe hétérocyclique ;

chaque groupe R_e est un groupe C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non 20 substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_f est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ et-

$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_g est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué
5 et C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_h est indépendamment choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, C_3 - C_6
10 cycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et un résidu monosaccharide substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

15 les substituants R_x sont choisis dans le groupe constitué de : groupes C_1 - C_{12} alkyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , groupes C_2 - C_{12} alcényles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , groupes C_2 - C_{12} alcynyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , atomes d'halogène, groupes oxo, groupes
20 thio, groupes cyano, groupes nitro, OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , COR_y , COOR_y , OCONR_yR_z , CONR_yR_z , SR_y , S(=O)R_y , SO_2R_y , SSR_y , $\text{P(=O)(R}_y\text{)OR}_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $\text{NR}_y\text{C(=O)NR}_y\text{R}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, groupes aryles possédant de 6 à 18 atomes de carbone dans un ou plusieurs cycles qui peuvent être optionnellement substitués par un ou plusieurs substituants qui peuvent être identiques ou différents

choisis dans le groupe constitué de : R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z et $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, groupes aralkyles comprenant un groupe alkyle possédant de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que défini ci-dessus, groupes aralkyloxy comprenant un groupe alcoxy possédant de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que défini ci-dessus et un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s)dit(s) cycle(s), ledit groupe hétérocyclique étant optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants R_y et, lorsqu'il y a plus d'un substituants optionnel sur un quelconque groupe donné, les substituants optionnels R_y peuvent être identiques ou différents ;et

R_y et R_z sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué de : hydrogène, groupes C_1 - C_{12} alkyles, groupes C_1 - C_{12} alkyles qui sont substitués par au moins un atome d'halogène, groupes aralkyles comprenant un groupe C_1 - C_{12} alkyle qui est substitué par un groupe aryle possédant de 6 à 18 atomes de carbone dans un ou plusieurs cycles et groupe hétérocycloalkyle comprenant un groupe C_1 - C_{12} alkyle qui est substitué par un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s)dit(s)cycles(s).

19. Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

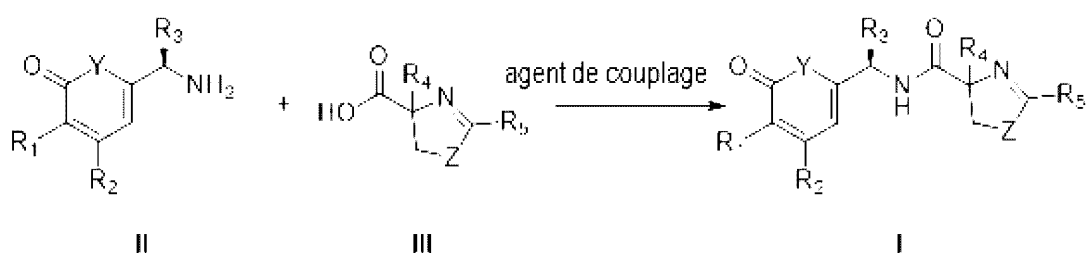
20. Forme galénique comprenant une composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 19.

21. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 18 ou composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 19 ou
5 forme galénique telle que définie dans la revendication 20 pour utilisation comme médicament.

22. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 18, composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 19 ou forme galénique telle que définie dans la revendication 20 pour utilisation dans le traitement
10 d'un cancer.

23. Composé, composition ou forme galénique pour utilisation selon la revendication 22, où le cancer est choisi parmi des tumeurs solides, un cancer du poumon, un cancer du côlon, un cancer du sein et un cancer du pancréas.

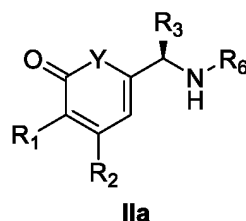
24. Procédé pour l'obtention d'un composé tel que défini dans l'une
15 quelconque des revendications 1 à 18 comprenant le couplage d'un composé de formule II avec un composé de formule III conformément au Schéma 1 :



dans lequel R₁ est tel que défini pour les composés de formule I dans la revendication 1 ou 3 ou un groupe protégé de façon appropriée le cas échéant et R₂,
20 R₃, R₄, R₅, Y et Z sont tels que définis pour les composés de formule I dans l'une

quelconque des revendications 1 ou 6 à 13 ou un groupe protégé de façon appropriée le cas échéant.

25. Composé intermédiaire de formule IIa :



5 dans lequel :

R_1 est choisi parmi : hydrogène, halogène, C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué ou non substitué et C_2 - C_{12} alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

10 R_2 est choisi parmi : hydrogène, halogène, C_1 - C_{24} alkyle substitué ou non substitué, C_2 - C_{24} alcényle substitué ou non substitué, C_2 - C_{24} alcynyle substitué ou non substitué, $-OR_a$, OSO_2R_b , $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_e$ et $-NR_cSO_2R_b$, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

15 R_3 est choisi parmi : C_1 - C_{12} alkyle substitué par des halogènes ou non substitué, C_2 - C_{12} alcényle substitué par des halogènes ou non substitué, C_2 - C_{12} alcynyle substitué par des halogènes ou non substitué et C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x et les substituants halogènes sont un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi : F, Cl, Br et I ;

20 R_6 est choisi parmi : hydrogène et un groupe protecteur carbamate pour amino ;

Y est -O- ;

R_a est choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C₁-C₂₄ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₂₄ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₂₄ alcynyle substitué ou non substitué, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ et -(CH₂CH₂O)_pCH₃ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_b est indépendamment choisi parmi : C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué et groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

les groupes R_c et R_d sont chacun indépendamment choisis parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour amino, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué et C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou R_c et R_d, accompagnés de l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un groupe hétérocyclique ;

R_f est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ et -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

les substituants R_x sont choisis dans le groupe constitué de : groupes C_1 - C_{12} alkyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , groupes C_2 - C_{12} alcényles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , groupes C_2 - C_{12} alcynyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , atomes d'halogène, groupes oxo, groupes thio, groupes cyano, groupes nitro, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, $OP(=O)(OR_y)_2$, NR_yR_z , $NR_yC(=O)R_z$, $NR_yC(=O)OR_z$, $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, groupes aryles possédant de 6 à 18 atomes de carbone dans un ou plusieurs cycles qui peuvent être optionnellement substitués par un ou plusieurs substituants qui peuvent être identiques ou différents choisis dans le groupe constitué de : R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z et $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, groupes aralkyles comprenant un groupe alkyle possédant de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que défini ci-dessus, groupes aralkyloxy comprenant un groupe alcoxy possédant de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que défini ci-dessus et un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s) dit(s) cycle(s), ledit groupe hétérocyclique étant optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants R_y et là où il y a plus d'un substituants optionnel sur un quelconque groupe donné, les substituants optionnels R_y peuvent être identiques ou différents ; et

R_y et R_z sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué de : hydrogène, groupes C_1 - C_{12} alkyles, groupes C_1 - C_{12} alkyles qui sont substitués par au moins un atome d'halogène, groupes aralkyles comprenant un groupe C_1 - C_{12}

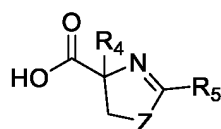
alkyle qui est substitué par un groupe aryle possédant de 6 à 18 atomes de carbone dans un ou plusieurs cycles et groupe hétérocycloalkyle comprenant un groupe C₁-C₁₂ alkyle qui est substitué par un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome

5 d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s)dit(s)cycle(s) ; et

dans lequel les groupes alkyle, alcényle et alcynyle sont chacun cycliques ou non cycliques ;

ou un sel de celui-ci.

26. Composé intermédiaire de formule IIIa :



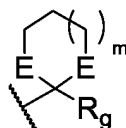
IIIa

10

dans lequel R₄est choisi parmi : C₁-C₁₂ alkyle non substitué, C₂-C₁₂ alcényle non substitué etC₂-C₁₂ alcynyle non substitué ;

R₅est choisi parmi : -C(OR_e)₂R_g, -C(SR_e)₂R_g, -CH(OR_a)R_g, -CH(O-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_c-OR_h)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=O)OR_a, -(C=O)NR_c-OR_h, -(C=O)NR_cR_d, -(C=CH₂)R_get -(C=CH₂)OR_a ; ou R₅ est un groupe

15



où m est 0, 1 ou 2 et chaque groupe E est indépendamment choisi parmi O et

20 S ;

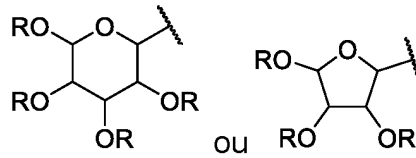
Z est -S- ;

chaque groupe R_a est indépendamment choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, 5 groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ et $(CH_2CH_2O)_pCH_3$ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

les groupes R_c et R_d sont chacun indépendamment choisis parmi : 10 hydrogène, un groupe protecteur pour amino, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ; ou R_c et R_d , accompagnés de l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un groupe hétérocyclique ;

15 chaque groupe R_e est un groupe C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_f est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x , et un groupe de formule :



où chaque groupe R est, à chaque occurrence, indépendamment choisi parmi : hydrogène, groupe C₁-C₆ alkyle substitué ou non substitué, -(C=O)-(C₁-C₆)alkyle substitué ou non substitué et-(C=O)NH(C₁-C₆)alkyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;ou deux groupes OR adjacents forment un groupe isopropylidène cétal ou acétal choisi parmi : méthylène-, méthoxyméthylène-, éthoxyméthylène-, éthylidène-, benzylidène- et *p*-méthoxybenzylidène-acétals ;

chaque groupe R_g est indépendamment choisi parmi : hydrogène, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué etC₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

chaque groupe R_h est indépendamment choisi parmi : hydrogène, un groupe protecteur pour OH, C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcényle substitué ou non substitué, C₂-C₁₂ alcynyle substitué ou non substitué, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, hétérocyclo-C₁-C₁₂ alkyle substitué ou non substitué, aryle substitué ou non substitué, groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, -(CH₂CH₂O)_pCH₃, dans lequel p a une valeur de 1 à 25 et un résidu monosaccharide substitué ou non substitué, dans lequel les substituants optionnels sont un ou plusieurs substituants R_x ;

les substituants R_x sont choisis dans le groupe constitué de : groupes C₁-C₁₂ alkyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe

R_y , groupes C_2 - C_{12} alcényles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , groupes C_2 - C_{12} alcynyles qui peuvent être optionnellement substitués par au moins un groupe R_y , atomes d'halogène, groupes oxo, groupes thio, groupes cyano, groupes nitro, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$,
5 $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$,
 $OP(=O)(OR_y)_2$, NR_yR_z , $NR_yC(=O)R_z$, $NR_yC(=O)OR_z$, $NR_yC(=O)NR_yR_z$,
 $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, groupes aryles possédant de 6 à 18 atomes de carbone dans un ou plusieurs cycles qui peuvent être optionnellement substitués par un ou plusieurs substituants qui peuvent être identiques ou différents choisis dans le groupe
10 constitué de : R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z et $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, groupes aralkyles comprenant un groupe alkyle possédant de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que défini ci-dessus, groupes aralkyloxy comprenant un groupe alcoxy possédant de 1 à 12 atomes de carbone substitué par un groupe aryle optionnellement substitué tel que
15 défini ci-dessus et un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s) dit(s) cycle(s), ledit groupe hétérocyclique étant optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants R_y et là où il y a plus d'un substituants optionnel sur un quelconque groupe donné, les substituants optionnels
20 R_y peuvent être identiques ou différents ; et

R_y et R_z sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué de : hydrogène, groupes C_1 - C_{12} alkyles, groupes C_1 - C_{12} alkyles qui sont substitués par au moins un atome d'halogène, groupes aralkyles comprenant un groupe C_1 - C_{12} alkyle qui est substitué par un groupe aryle possédant de 6 à 18 atomes de carbone
25 dans un ou plusieurs cycles et groupe hétérocycloalkyle comprenant un groupe C_1 -

C₁₂ alkyle qui est substitué par un groupe hétérocyclique à 5 à 14 chaînons saturé ou insaturé possédant un ou plusieurs cycles et comprenant au moins un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre dans le(s)dit(s)cycle(s) ;et

dans lequel les groupes alkyle, alcényle et alcynyle sont chacun

5 cycliques ou non cycliques ;

ou un sel de celui-ci.