

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 57224 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 213/34; A61K 47/68**

(43) Date de publication :  
**31.10.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**57224**

(22) Date de Dépôt :  
**31.07.2020**

(30) Données de Priorité :  
**31.07.2019 EP 20190305989**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2020/071640 31.07.2020**

(71) Demandeur(s) :  
**Advanced Biodesign, "Les allées du Parc" 575/655 allée des Parcs 69800 Saint Priest (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**CEYLAN, Ismail ; MARTIN, Guillaume ; PEREZ, Mileidys ; BERROU, Axelle**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP 20749897.3**

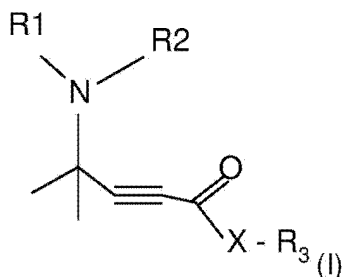
---

(54) Titre : **AMINOTHIOLESTERS ET LEURS UTILISATIONS**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés aminoesters ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou isomères optiques, racémates, diastéréoisomères, énantiomères ou tautomères. La présente invention concerne également leur procédé de préparation et ces composés destinés à être utilisés en tant que médicament, en particulier pour le traitement ou la prévention du cancer. La présente invention concerne en outre un conjugué anticorps-médicament comprenant de tels composés.

REVENDEICATIONS

1. Composé de la formule (I) :



5 dans laquelle :

- X représente S ;
  - R1 représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié,
  - R2 représente CHR<sub>5</sub>CHR<sub>6</sub>OR<sub>4</sub> ou (CHR<sub>5</sub>)<sub>v</sub>OR<sub>4</sub>,
  - v est compris entre 2 à 4 ;
  - 10 - R<sub>3</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié ;
  - R<sub>4</sub> est choisi parmi : H, alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié, alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alkyl-aryle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié et alkyl-hétéroaryle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié ;
  - 15 lesdits aryle, cycloalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un halogène, un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, -
  - 20 COOH, un aryle, -NRR', -NO<sub>2</sub>, ou lesdits aryle et hétéroaryle étant éventuellement fusionnés pour former un hétérocycloalkyle ;
  - R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont choisis parmi :
    - H, ou
    - R<sub>5</sub> représente H et R1 et R<sub>6</sub> sont liés ensemble pour former un hétérocycloalkyle avec l'atome d'azote lié à R1, ou
    - R<sub>6</sub> représente H et R1 et R<sub>5</sub> sont liés ensemble à R1 pour former un hétérocycloalkyle avec l'atome d'azote lié à R1 ;
  - R<sub>7</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;
  - R<sub>8</sub> représente un alkylNRR' en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;
  - 30 - R et R' identiques ou différents, sont indépendamment choisis parmi H et un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié,
- ou ses sels pharmaceutiquement acceptables ou ses isomères optiques,

racémates, diastéréoisomères, énantiomères ou tautomères.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R3 représente un méthyle, R1 représente un méthyle, R2 représente  $\text{CHR}_5\text{CHR}_6\text{OR}_4$  ou  
5  $(\text{CHR}_5)_v\text{OR}_4$  et R5 et R6 représentent :

- H, ou
- R5 représente H et R1 et R6 sont liés ensemble pour former un pyrrolidinyle avec l'atome d'azote lié à R1, ou
- R6 représente H et R1 et R5 sont liés ensemble à R1 pour former un  
10 pyrrolidinyle avec l'atome d'azote lié à R1.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R4 est choisi parmi un alkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié, un alcényle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié,  
15  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , un cycloalkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$ , un alkyl-hétéroaryle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié, un aryle et un benzyle ; ledit cycloalkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$  étant substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié, ledit benzyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié  
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un halogène ou ledit benzyle étant éventuellement fusionné pour former du 1,3-benzodioxole.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R5 et R6  
25 représentent H et R4 est choisi parmi un alkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié, un alcényle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , un cycloalkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$ , un alkyl-hétéroaryle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié et un benzyle ; ledit cycloalkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_7$  étant substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié, ledit benzyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié, ledit benzyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_7$  linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et un halogène.  
30

5. Composé selon la revendication 4, dans lequel R1 représente un méthyle et R4 est choisi parmi :

- $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , R7 représentant un méthyle et R8 représentant  $\text{NRR}'$ , R et R'

35

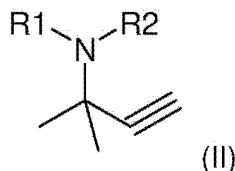
représentant un méthyle, un éthyle, un propényle, un benzyle, un pyridyle, un benzyloxybutyle, un méthyl-cyclohexényle substitué par un ou plusieurs méthyles, et un benzyle substitué par un ou plusieurs fluors, chlores, méthoxy ou méthyles.

5

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, choisi dans le groupe constitué par :

- 4-[2-éthoxyéthyl(méthyl)amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 10 - 4-[2-Allyloxyéthyl(méthyl)amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-[2-Benzyloxyéthyl(méthyl)amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-méthyl-4-[méthyl-[2-(m-tolylméthoxy)éthyl]amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 15 - 4-[2-[(3,4-diméthylphényl)méthoxy]éthyl-méthyl-amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-[2-[(4-méthoxyphényl)méthoxy]éthyl-méthyl-amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 20 - 4-[2-[(3,4-diméthoxyphényl)méthoxy]éthyl-méthyl-amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-[2-[(3-chlorophényl)méthoxy]éthyl-méthyl-amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-[2-[(3-fluorophényl)méthoxy]éthyl-méthyl-amino]-4-méthyl-pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 25 - 4-méthyl-4-[méthyl-[2-(2-pyridylméthoxy)éthyl]amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-méthyl-4-[méthyl-[2-(3-pyridylméthoxy)éthyl]amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 30 - 4-méthyl-4-[méthyl-[2-(4-pyridylméthoxy)éthyl]amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-((4-(Benzyloxy)butyl)(méthyl)amino)-4-méthylpent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 4-((2-Hydroxyéthyl)(méthyl)amino)-4-méthylpent-2-ynethioate de S-méthyle ;
- 35 - 4-méthyl-4-[méthyl-[2-(2-naphtylméthoxy)éthyl]amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;

- 4-méthyl-4-[méthyl-[2-[(2,6,6-triméthylcyclohexèn-1-yl)méthoxy]éthyl]amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
  - 2-[(1,1-diméthyl-4-méthylsulfanyl-4-oxo-but-2-ynyl)-méthylamino] éthyl-3,4-diméthoxybenzoate ;
  - 5 - acétate d'éthyle de 2[(1,1-diméthyl-4-méthylsulfanyl-4-oxo-but-2-ynyl)-méthylamino] ;
  - 2,5,10,11,11-pentaméthyl-6-oxo-7-oxa-2,5,10-triazatétradéc- 12-yne-14-thioate de S-méthyle ;
  - 4-[2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]-4-méthylpent-2-ynethioate de S-méthyle ;
  - 10 - 4-(3-Méthoxypyrrolidin-1-yl)-4-méthylpent-2-ynethioate de S-méthyle ;
  - 4-méthyl-4-[méthyl(2-phénoxycyclopentyl)amino]pent-2-ynethioate de S-méthyle ;
  - 4-(2-((benzyloxy)méthyl)pyrrolidin-1 -yl)-4-méthylpent-2-ynethioate de (S)-S-méthyle ;
  - 15 - 4-[3(benzyloxy)-1 pyrrolidinyl]-4-méthylpent-2-ynethioate de S-méthyle ou ses sels pharmaceutiquement acceptables ou ses isomères optiques, racémates, diastéréoisomères, énantiomères ou tautomères.
- 20 7. Composé selon la revendication 1, dans lequel :
- X représente S ;
  - R1 représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié ;
  - R2 représente CHR<sub>5</sub>CHR<sub>6</sub>OR<sub>4</sub> ou (CHR<sub>5</sub>)<sub>v</sub>OR<sub>4</sub> ;
  - R4 est choisi parmi H, un aryle, un hétéroaryle, un alkyl-aryle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>
  - 25 linéaire ou ramifié et un alkyl-hétéroaryle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> linéaire ou ramifié ;
  - lesdits aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi : -COOH, -NRR' et -NO<sub>2</sub> ; et
  - R et R' identiques, représentent H.
- 30 8. Processus de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant :
- a) la mise en réaction d'un composé de la formule (II) avec un acide organique ou inorganique



- b) la mise en réaction du composé obtenu à l'étape a) avec une base ;  
c) la mise en réaction du composé obtenu à l'étape b) avec du CO<sub>2</sub> ;  
d) la mise en réaction du composé obtenu à l'étape c) avec du chloroformiate d'alkyle, un réactif pouvant former, avec le composé obtenu à l'étape c), un halogénure d'acide ou un réactif pouvant former, avec le composé obtenu à l'étape c), un anhydride mixte ;  
e) la mise en réaction du composé obtenu à l'étape d) avec un composé précurseur d'anion SMe ;
- 5 dans lequel R1 et R2 sont définis comme dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 10

9. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 destiné à être utilisé comme médicament.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 destiné à être utilisé dans la prévention ou le traitement du cancer, en particulier de la leucémie.

20

12. Conjugué anticorps-médicament de la formule : B-L-Ab, dans laquelle :

- B est un composé de la formule (I) tel que défini dans la revendication 7 ;
- L est une fraction chimique comprenant une liaison covalente ou une chaîne d'atomes qui attache de manière covalente le Ab au composé de la formule (I) ; et
- Ab est un anticorps choisi parmi : le rituximab, le trastuzumab, l'alemtuzumab, l'ibritumomab, le gemtuzumab, le tiuxétan, le tositumomab, le bévacizumab, le cétuximab, le panitumumab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab.

25

30