

(12) BREVET D'INVENTION

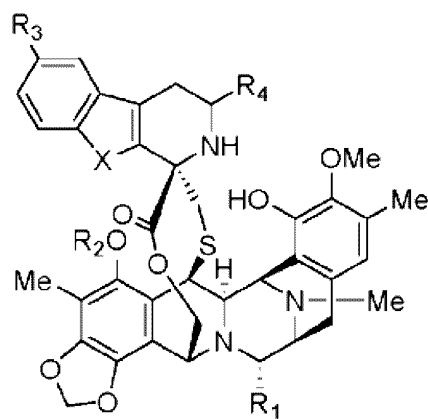
- (11) N° de publication : **MA 57420 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4995; C07D 515/22; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.06.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **57420**
- (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., Polígono Industrial La Mina Avda. de los Reyes, 1 Colmenar Viejo 28770 Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **FRANCESCH SOLLOSO, Andrés ; CUEVAS MARCHANTE, Maria del Carmen ; MARTINEZ BARRASA, Valentin**
- (74) Mandataire : **CABINET BOUTAHAR**

-
- (54) Titre : **COMPOSÉS ANTICANCÉREUX**
- (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 ANTICANCÉREUX.

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

**IE**

dans lequel :

X est -NH- ou -O- ;

10 R₁ est -OH ou -CN ;

R₂ est un groupe -C(=O)R^a ;

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

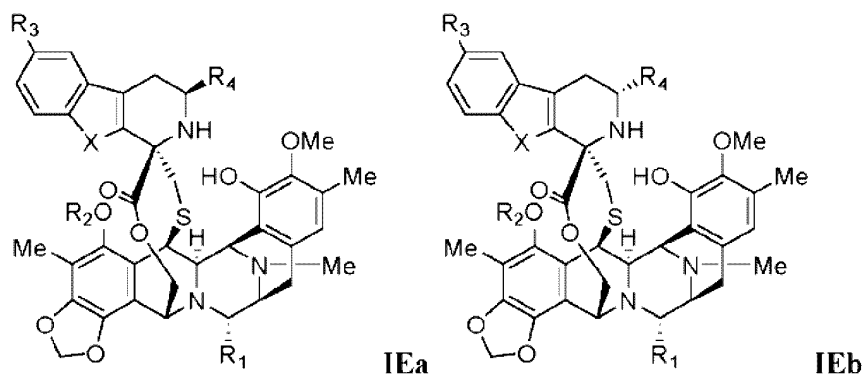
R₄ est sélectionné parmi -CH₂NH₂et -CH₂NHProt^{NH} ;

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

R^b 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 ; et

$Prot^{NH}$ est un groupe protecteur pour amino.

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



dans lequel :

X est -NH- ou -O- ;

- 10 R_1 est -OH ou -CN ;

R_2 est un groupe $-C(=O)R^a$;

R_3 est un hydrogène ou un groupe $-OR^b$;

R_4 est sélectionné parmi $-CH_2NH_2$ et $-CH_2NHProt^{NH}$;

- 15 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 alcényle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué, et un alcynyle en C_2 - C_{12} substitué ou non substitué ; et

$Prot^{NH}$ est un groupe protecteur pour amino.

5 3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel X est -NH-.

 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel X est -O-.

 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel

10 R_4 est $-CH_2NH_2$.

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

 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, 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 ;
15 préférablement dans lequel 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 *tert*-butyle substitué ou non substitué.

20 8. Composé selon la revendication 7, dans lequel R_2 est un acétyle.

 9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel R_3 est un hydrogène ou $-OR^b$, dans lequel R^b est un alkyle en C_1 - C_6 substitué ou non substitué ; préférablement dans lequel R^b est sélectionné parmi un méthyl substitué

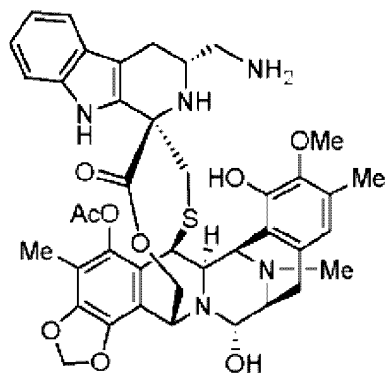
ou non substitué, un éthyle substitué ou non substitué, un *n*-propyle substitué ou non substitué, un isopropyle substitué ou non substitué, un *n*-butyle substitué ou non substitué, un isobutyle substitué ou non substitué, un *sec*-butyle substitué ou non substitué, et un *tert*-butyle substitué ou non substitué.

5 10. Composé selon la revendication 9, dans lequel R₃ est un hydrogène.

11. Composé selon la revendication 9, dans lequel R₃ est –OR^b, dans lequel R^b est un alkyle en C₁-C₆substitué ou non substitué ; préférablement 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.

12. Composé selon la revendication 11, dans lequel R₃ est un méthoxy.

13. Composé selon la revendication 1 de formule :



15

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

14. Composé selon la revendication 1 de formule :

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, 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.

18. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

19. Forme posologique comprenant une composition pharmaceutique selon la revendication 18.

20. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, ou composition selon la revendication 18, ou forme posologique selon la revendication 19, pour utilisation comme médicament.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, ou composition selon la revendication 18, ou forme posologique selon la revendication 19, pour utilisation dans le traitement d'un cancer.

22. Composé, composition ou forme posologique pour utilisation selon la revendication 21, 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

R^b 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 ; et

$Prot^{NH}$ est un groupe protecteur pour amino ;

5 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 IE, où R_1 est OH.

24. Kit comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 ou d'un sel ou d'un ester
10 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,
15 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.