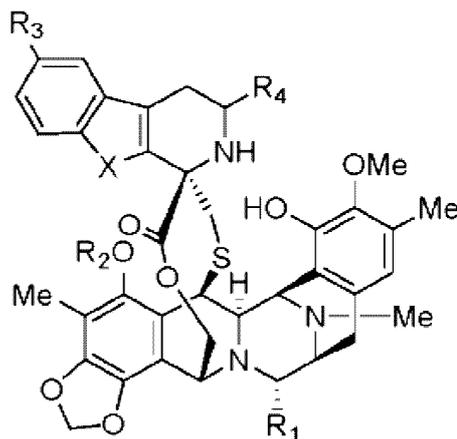


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 58643 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4995; C07D 515/22; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **27.09.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **58643**
- (22) Date de Dépôt : **27.04.2018**
- (30) Données de Priorité : **27.04.2017 EP 17382228**
- (71) Demandeur(s) : **Pharma Mar, S.A., Polígono Industrial La Mina Avda. de los Reyes, 1 Colmenar Viejo 28770 Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **MARCHANTE, Maria del Carmen Cuevas ; SOLLOSO, Andrés Francesch ; BARRASA, Valentin Martinez**
- (74) Mandataire : **Cabinet Boutahar & associés**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP22187664.2
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS ANTICANCÉREUX**
- (57) Abrégé : Composé de formule générale ID, dans laquelle X, R1-R4 prennent diverses significations, destiné à être utilisé dans le traitement du cancer.

RevendicationsCOMPOSÉS ANTICANCÉREUX

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

**ID**

dans laquelle :

X est -O- ;

- 10 R₁ est -OH ou -CN ;

R₂ est un groupe -C(=O)R^a ;

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

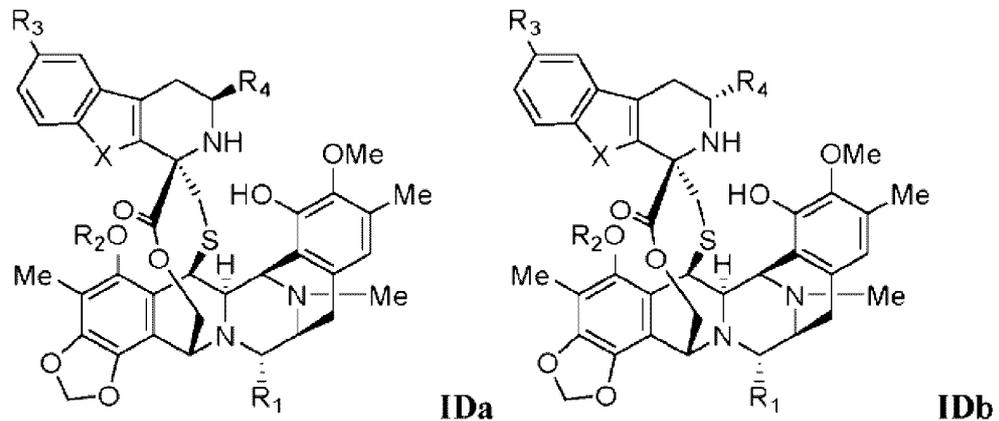
R₄ est sélectionné parmi un hydrogène, -CH₂OH et -CH₂O(C=O)R^c ;

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

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.

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.

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



10 dans lesquelles :

X est -O- ;

R_1 est -OH ou -CN ;

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

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

15 R_4 est sélectionné parmi $-CH_2OH$ et $-CH_2OC(=O)R^c$;

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, et un alcynyle en C₂-C₁₂ substitué ou non substitué ;

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

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.

10 3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel R₄ est sélectionné parmi -CH₂OH et -CH₂O(C=O)R^c, dans lequel R^c est un alkyle en C₁-C₆ substitué ou non substitué.

15 4. Composé selon la revendications 3, dans lequel R^c est sélectionné parmi un méthyle 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 ; de préférence dans lequel R^c est un méthyle.

5. Composé selon la revendication 3, dans lequel R₄ est -CH₂OH.

20 6. Composé selon la revendication 1, de formule **IDc**, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci :

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.

9. Composé selon la revendication 8, dans lequel R₂ est un acétyle.

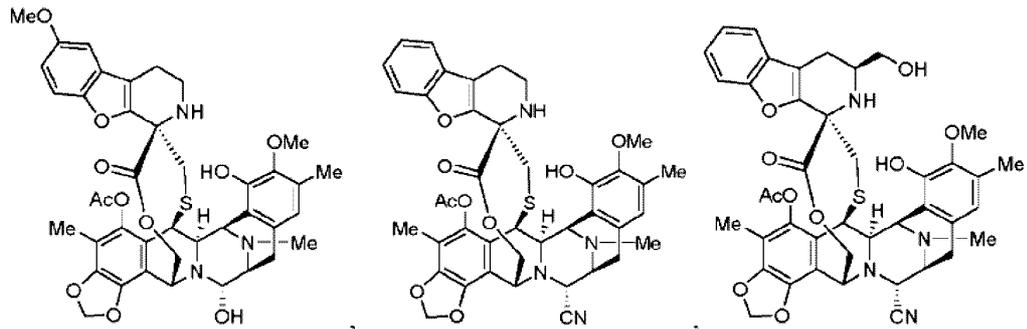
5 10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel R₃ est un hydrogène ou -OR^b, dans lequel R^b est un alkyle en C₁-C₆ substitué ou non substitué ; préférablement dans lequel R^b est sélectionné parmi un méthyle substitué ou non substitué, un éthyle substitué ou non substitué, 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.

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

12. Composé selon la revendication 10, dans lequel R₃ est -OR^b, dans lequel R^b est un alkyle en C₁-C₆ substitué ou non substitué ; préférablement dans
15 lequel R^b est sélectionné parmi un méthyle 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.

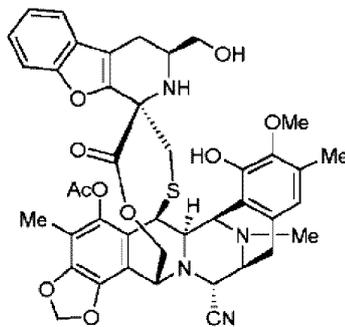
20 13. Composé selon la revendication 12, dans lequel R₃ est un méthoxy.

14. Composé selon la revendication 1, de formule :



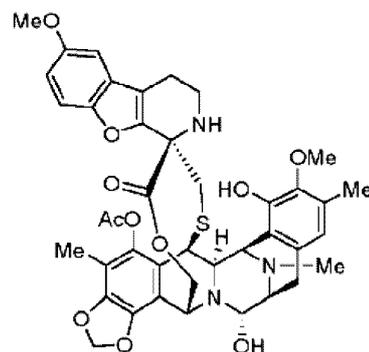
ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

15. Composé selon la revendication 1, de formule :



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

16. Composé selon la revendication 1, de formule :



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

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.

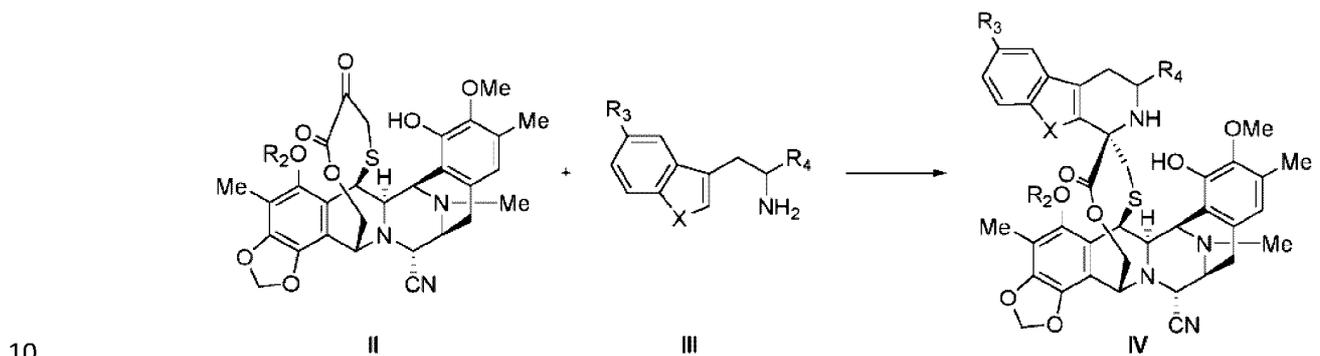
21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou un sel ou un ester pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, ou composition selon la revendication 18, ou forme posologique selon la revendication 19, pour utilisation dans le traitement d'un cancer.

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

un cancer gastrique ; préférablement où 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 sein, un cancer du pancréas et un cancer colorectal.

- 5 23. Processus permettant d'obtenir un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 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 lesquelles (là où cela est permis par des groupes substituants possibles) :

X est -O- ;

R₂ est un groupe -C(=O)R^a ;

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

R₄ est sélectionné parmi un hydrogène, -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 ;

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

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 du remplacement du groupe cyano dans le composé de formule IV par un groupe hydroxy pour donner un composé de formule ID, où R₁ 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 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.