

(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN**
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2007/02/23

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/08/30

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/08/18

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2007/000332

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/096532

(30) **Priorité/Priority:** 2006/02/24 (FR0601646)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07H 11/04* (2006.01),
A61K 31/7024 (2006.01)

(71) Demandeurs/Applicants:

OE OPERATIONS, FR;
UNIVERSITE RENE DESCARTES (PARIS V), FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR

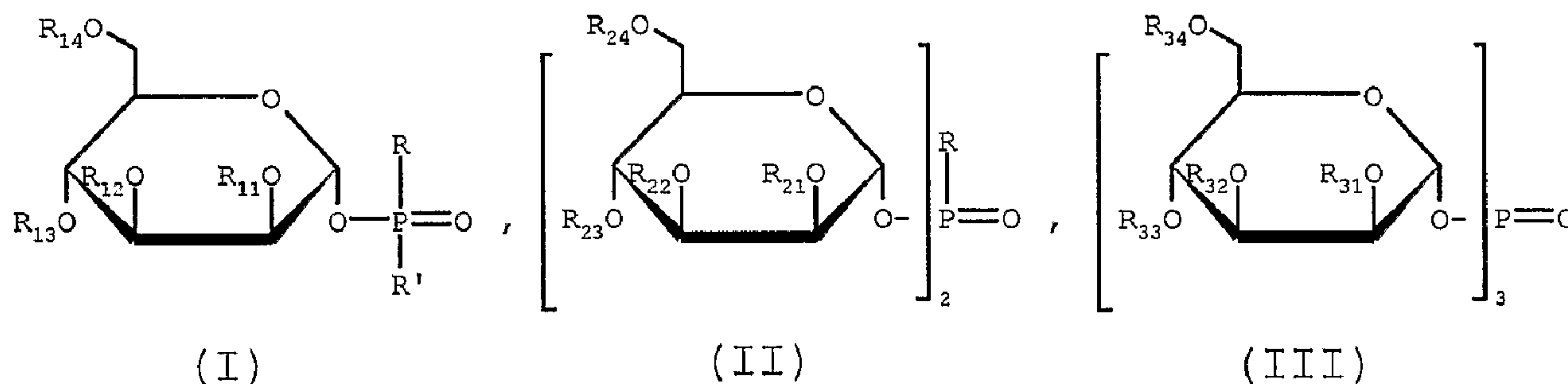
(72) Inventeurs/Inventors:

GRAVIER-PELLETIER, CHRISTINE, FR;
HARDRE, RENAUD, FR;
KHALED, AMIRA, FR;
LE MERRER, YVES, FR

(74) **Agent:** OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : MANNOSYL-1 PHOSPHATES, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE, NOTAMMENT VIS-A-VIS DU SYNDROME CDG-IA

(54) Title: MANNOSYL-1 PHOSPHATES, PREPARATION METHOD AND THERAPEUTIC USE, IN PARTICULAR AGAINST THE CDG-IA SYNDROME



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne en tant que médicaments les dérivés de α -D-mannopyranosyl-1 phosphate de formules (I), (II) et (III) (où chaque groupe R_{11} à R_{14} , R_{21} à R_{24} , R_{31} à R_{34} est H ou un groupe OH- protecteur, et R et R' sont définis comme indiqué dans la description), utilisables comme sources cellulaires de Man-1 P, vis-à-vis du syndrome CDG-I et en particulier du syndrome CDG-Ia. L'invention concerne également ces dérivés en tant que produits industriels ainsi que leur procédé de préparation.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété

Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
30 août 2007 (30.08.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/096532 A1(51) Classification internationale des brevets :
C07H 11/04 (2006.01) **A61K 31/7024** (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000332(22) Date de dépôt international :
23 février 2007 (23.02.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0601646 24 février 2006 (24.02.2006) FR(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **OR-PHAN EUROPE** [FR/FR]; Immeuble "Le Wilson", 70, avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux (FR). **UNIVERSITE RENE DESCARTES (PARIS V)** [FR/FR]; 12, rue de l'Ecole de Médecine, F-75006 Paris (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GRAVIER-PELLETIER, Christine** [FR/FR]; 30, rue Charles d'Orléans, F-91540 Mennecy (FR). **HARDRE, Renaud** [FR/FR]; c/o Université Paris Descartes - URM8601 CNRS, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, 45, rue des Saint-Pères, F-75270 Paris Cedex 06 (FR). **KHALED, Amira** [FR/FR]; c/o Université Paris Descartes - URM 8601 CNRS, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, 45, rue des Saint-Pères, F-75270 Paris Cedex 06 (FR). **LE MERRER, Yves** [FR/FR]; 20, rue Victor Hugo, F-94380 Bonneuil-sur-Marne (FR).(74) Mandataire : **BERTRAND, Didier**; SA Fedit-Loriot et Autres, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).

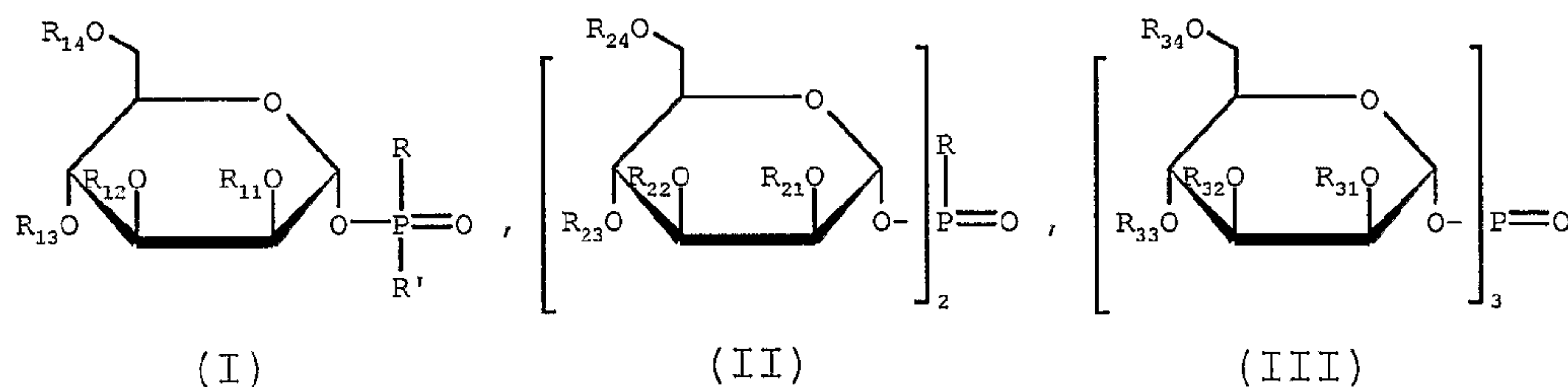
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: MANNOSYL-1 PHOSPHATES, PREPARATION METHOD AND THERAPEUTIC USE, IN PARTICULAR AGAINST THE CDG-IA SYNDROME

(54) Titre : MANNOSYL-1 PHOSPHATES, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE, NOTAMMENT VIS-A-VIS DU SYNDROME CDG-IA

(57) Abstract: The invention concerns α -D-mannopyranosyl-1 phosphate derivatives of formulae (I), (II) and (II) as medicines, wherein each R_{11} to R_{14} , R_{21} to R_{24} , R_{31} to R_{34} is H or a OH-protecting group, and R and R' are such as defined in the description, useful as cellular sources of Man-1 P, against the CDG-I syndrome and in particular the CDG-Ia syndrome. The invention also concerns said derivatives as industrial products as well as their preparation method.(57) Abrégé : La présente invention concerne en tant que médicaments les dérivés de α -D-mannopyranosyl-1 phosphate de formules (I), (II) et (III) (où chaque groupe R_{11} à R_{14} , R_{21} à R_{24} , R_{31} à R_{34} est H ou un groupe OH-protecteur, et R et R sont définis comme indiqué dans la description), utilisables comme sources cellulaires de Man-1 P, vis-à-vis du syndrome CDG-I et en particulier du syndrome CDG-Ia. L'invention concerne également ces dérivés en tant que produits industriels ainsi que leur procédé de préparation.

WO 2007/096532 A1

WO 2007/096532 A1



RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Mannosyl-1 phosphates, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique, notamment vis-à-vis du syndrome CDG-Ia

5 ***Domaine de l'invention***

La présente invention a trait à une nouvelle solution technique pour le traitement du syndrome CDG (désordres congénitaux de la glycosylation) de type I et plus particulièrement de type Ia. Selon l'invention, cette nouvelle solution fait appel à des dérivés de mannosyl-1
10 phosphate, à savoir les mono(mannopyranosyl-1), di(mannopyranosyl-1) et tri(mannopyranosyl-1) phosphates dont les formules sont données ci-après. En bref l'invention concerne plus précisément :

- les mono(mannopyranosyl-1) phosphates de formule I, les di(mannopyranosyl-1) phosphates de formule II et les tri(mannopyranosyl-1)
15 phosphates de formule III, en tant que médicaments utilisables vis-à-vis du syndrome CDG-I et plus particulièrement vis-à-vis du syndrome CDG-Ia,
- l'utilisation en thérapeutique desdits mono(mannopyranosyl-1) phosphates de formule I, di(mannopyranosyl-1) phosphates de formule II
20 et tri(mannopyranosyl-1) phosphates de formule III, dans le traitement du syndrome CDG-I et plus particulièrement celui du syndrome CDG-Ia,
- les mono(mannopyranosyl-1) phosphates de formule I, les di(mannopyranosyl-1) phosphates de formule II et les tri(mannopyranosyl-1) phosphates de formule III', en tant que produits industriels nouveaux, et
25 • un procédé de préparation desdits produits nouveaux.

Art antérieur

Le syndrome CDG est un groupe de maladies autosomiques récessives touchant la synthèse des glycoprotéines. Ces maladies, qui sont liées à différents déficits enzymatiques, se traduisent par des
30 atteintes neurologiques auxquelles peuvent être associées des atteintes multiviscérales. Leur classification est fondée sur le niveau de l'étape qui limite la glycosylation. Pour le syndrome CDG-I, qui est statistiquement celui que l'on rencontre le plus souvent, l'atteinte, qui se traduit par une N-glycosylation intracellulaire insuffisante, se situe en amont du transfert de
35 l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique, en revanche pour le syndrome

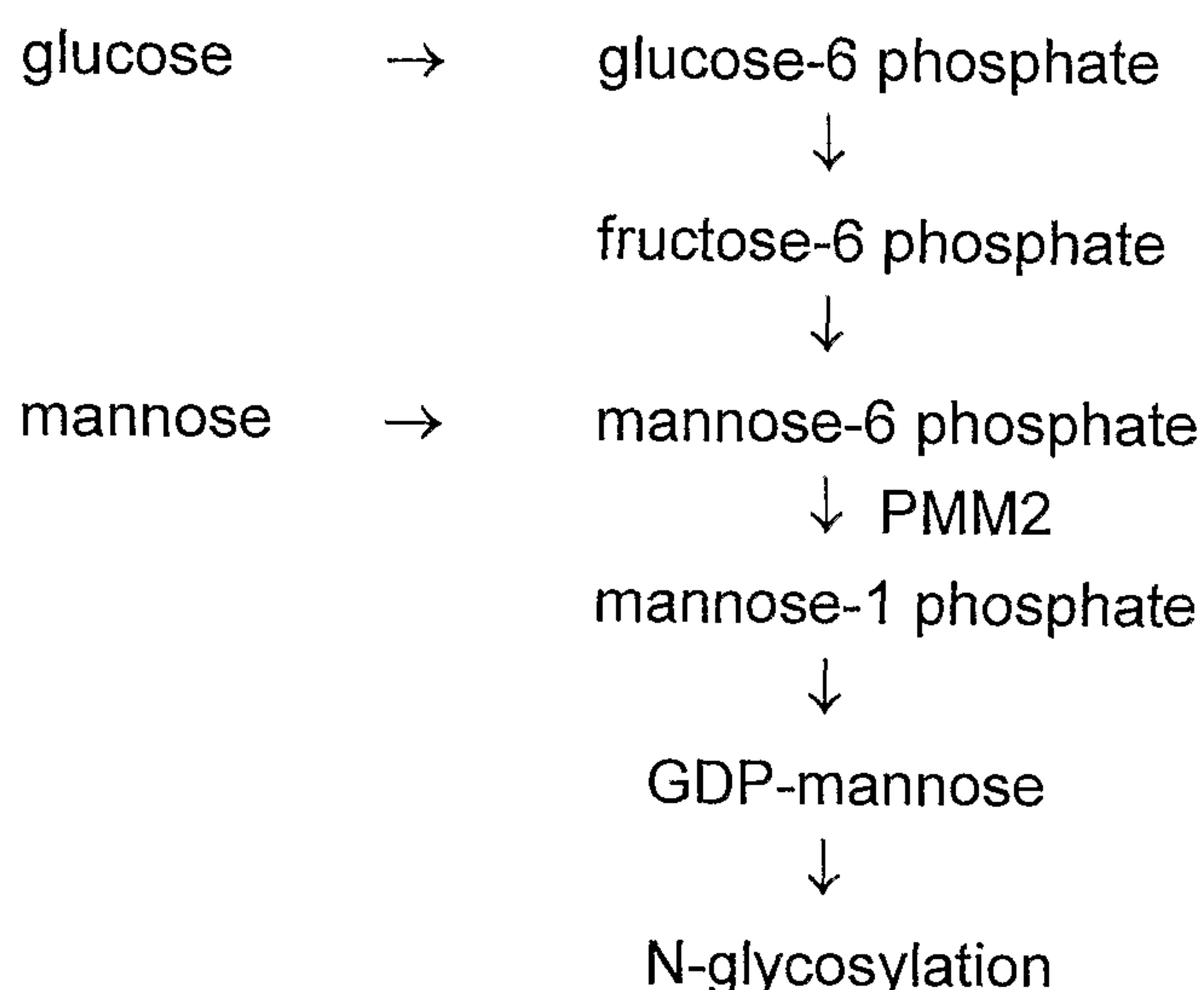
CDG-II elle se situe en aval dudit transfert. Parmi les cas de syndrome CDG-I, le plus fréquent (70 % desdits cas) est le syndrome CDG-Ia ; il s'agit d'une maladie rare touchant environ 500 personnes dans le monde et qui est caractérisée par un déficit en activité phosphomannomutase (PMM) et des mutations sur le gène de PMM2 (i. e. le gène exprimant la phosphomannomutase 2) situé en 16p13, les autres CDG-I et CDG-II ne concernant qu'un nombre relativement restreint de cas.

Le métabolisme intracellulaire est schématisé par Muus U. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004; 1228-1235 comme suit :

10

15

20



Dans le cas du syndrome CDG-I, et notamment celui du syndrome CDG-Ia, un défaut au niveau de l'activité de PMM2 entraîne un défaut ou une insuffisance de la N-glycosylation intracellulaire.

Pour remédier à un tel défaut de métabolisme, il est pertinent de fournir à la cellule du mannose-1 phosphate (en abrégé : Man-1 P). Or le Man-1 P administré par voie orale ou injectable est dégradé par les enzymes des liquides corporels extracellulaires, et le Man-1 P non décomposé, qui peut atteindre le niveau cellulaire où il est nécessaire, ne peut pas pénétrer la paroi cellulaire en raison de sa forte polarité due à la présence de deux groupes OH acides présents sur l'atome de phosphore, comme cela est rappelé par Rutschow S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002; 10: 4043-4049.

Parmi les solutions envisagées pour diminuer la polarité de Man-1 P,

on connaît celles décrites dans :

- l'article de Rutschow S. *et al.* précité, qui correspond à et est développé dans WO 2003/104247 A (Marquardt T. *et al.*),
- l'article de Muus U. *et al.* précité, et
- 5 • l'article de Eklund E. A. *et al.*, *Glycobiology*, 2005; 15 (No. 11): 1084-1093,

qui ont trait à des dérivés de mono(mannopyranosyl-1) phosphate, dans lesquels (i) les deux groupes OH acides du reste phosphate sont chacun avantageusement protégés par un groupe protecteur de la fonction acide
10 PO-OH qui est éliminable, en général le même groupe $R = R'$ est utilisé pour chaque OH acide (PO-OH), et (ii) au moins un groupe OH du reste mannopyranosyle est également protégé par un groupe OH-protecteur éliminable, en général les 4 groupes OH dudit reste mannopyranosyle sont protégés.

15 L'ensemble Rutschow S. *et al.*/WO 2003/104247 A décrit, en tant qu'agents thérapeutiques vis-à-vis du syndrome CDG-Ia, des mono(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates extracellulairement stables, capables de traverser la paroi cellulaire pour fournir une source au niveau intracellulaire de Man-1 P et ayant une structure correspondant à la
20 formule I ci-après, dans laquelle R_{11} , R_{12} , R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkylcarbonyle, arylcarbonyle, alkyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle, R_{11} , R_{12} et R_{13} pouvant représenter en outre H, d'une part, et R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupe OH ou un groupe
25 oxyméthylèneoxycarbonylalkyle [i. e. $O-CH_2-O-CO-Alk$], d'autre part, les groupes alkyle étant à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée en C_1 - C_{20} et les groupes aryle étant des restes hydrocarbonés aromatiques éventuellement substitués.

Il se trouve que les composés dudit ensemble Rutschow S. *et al.*/WO
30 2003/104247 A, (i) sont relativement stables dans les liquides corporels extracellulaires, (ii) sont susceptibles de traverser au moins partiellement la paroi cellulaire, à l'exception des composés $R = R' = OH$ trop polaires, mais (iii) sont cytotoxiques en ce sens que sous l'action d'estérases intracellulaires le groupe $R =$ oxyméthylèneoxycarbonylalkyle précité
35 fournit du formaldéhyde (voir à cet effet le schéma 1 de la page 4045 de

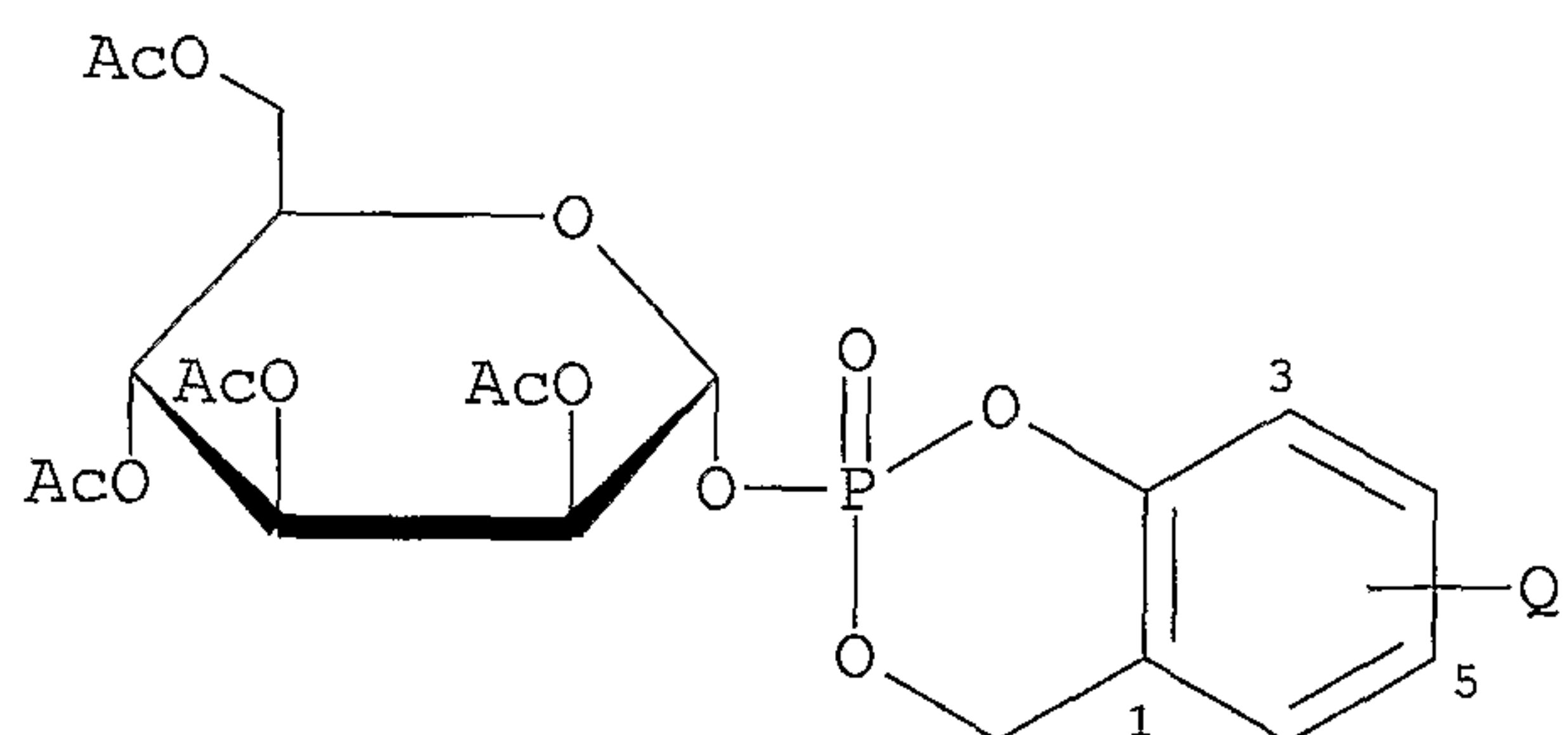
l'article de Rutschow S. *et al.*). Ainsi, plus la capacité de ces produits à traverser la paroi cellulaire est grande, plus leur toxicité intracellulaire est élevée. Tel est le cas des produits suivants dudit ensemble, à savoir les :

- CP1 : di(pivaloyloxyméthyle) (2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- α -D-mannopyranosyl-1] phosphate,
 CP2 : di(pivaloyloxyméthyle) (2,3,4,6-tétra-O-butyryl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphate (composé 11 dudit ensemble),
 CP3 : di(pivaloyloxyméthyle) (2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphate (composé 13 dudit ensemble), et
 CP4 : di(pivaloyloxyméthyle) [2,3,4,6-tétra-O-(isopropylcarbonyl)- α -D-mannopyranosyl-1] phosphate (composé 15 dudit ensemble).

L'article de Eklund E. A. *et al.* décrit des composés similaires utiles vis-à-vis du syndrome CDG-Ia, à savoir les :

- CP5 : di(acétyloxyméthyle) (2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- α -D-mannopyranosyl-1) phosphate [composé 5 (référéncé C-I) dudit article], et
 CP6 : di(acétyloxyméthyle) (2,3,4,6-tétra-O-éthylloxycarbonyl)- α -D-mannopyranosyl-1) phosphate [composé 10 (référéncé C-II) dudit article].

L'article de Muus U. *et al.* propose une autre solution technique mettant en œuvre un ester cyclique de l'acide phosphorique de structure cyclosaligényl-mannopyranosyl-1 phosphate :



dans laquelle Q' est H, 5-Cl, 3-Me ou 3,5-diMe.

Enfin sur le plan de la synthèse, on connaît

- de l'article de Colowick S. P., *J. Biol. Chem.*, 1938: 124; 557-558, la préparation de tri[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- α -D-mannopyranosyl-1] phosphate par réaction de 1-bromo-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- α -D-mannopyranose avec Ag_3PO_4 , cet article ne décrivant pas l'utilisation de ce produit en tant que

médicament ; et

- de l'article de Eklund E. A. *et al.* précité, l'obtention d'un dérivé de mono(mannopyranosyl-1) phosphate par réaction de (2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- α -D-mannopyranose, en présence de Ag_2CO_3 , avec le dibenzyle phosphate $[\text{HOP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2]$.

But de l'invention

Selon l'invention, on se propose de fournir des dérivés de Man-1 P qui soient (i) essentiellement stables dans les liquides corporels extracellulaires, (ii) capables de traverser substantiellement la paroi cellulaire, et (iii) intracellulairement moins toxiques ou moins cytotoxiques que les meilleurs produits de l'art antérieur qui sont représentés par les composés CP1 à CP6 précités.

Le cas échéant, la diminution, que l'on recherche, de la toxicité intracellulaire due en particulier aux produits de dégradation peut résulter d'un compromis entre la capacité de pénétration desdits dérivés à travers la paroi cellulaire et la toxicité intracellulaire de leurs produits de dégradation enzymatique.

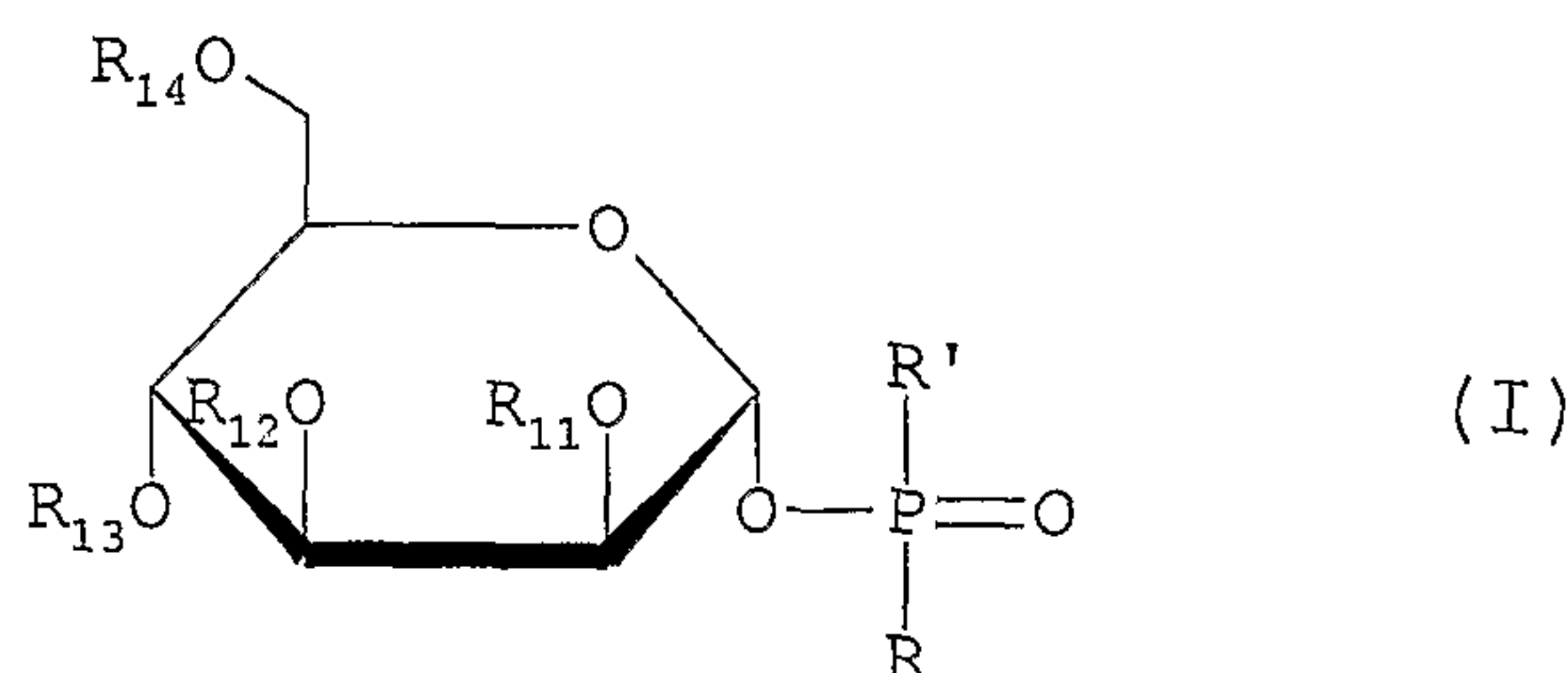
On se propose également d'utiliser, comme nouveaux médicaments, de tels dérivés de Man-1 P qui, en tant que prodrogues de Man-1 P, vont intervenir chacun comme une source intracellulaire de Man-1 P, en vue de produire par dégradation enzymatique intracellulaire le Man-1 P nécessaire dans le syndrome CDG-I, et plus particulièrement dans le syndrome CDG-Ia, afin de restaurer la N-glycosylation intracellulaire requise.

On se propose enfin de fournir un procédé de préparation desdits dérivés de Man-1 P, qu'ils soient de structure mono(mannopyranosyl-1) phosphate, di(mannopyranosyl-1) phosphate ou tri(mannopyranosyl-1) phosphate.

Objet de l'invention

Selon un aspect de l'invention, on préconise une composition pour une utilisation comme médicament, ladite composition renfermant en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une substance active choisie parmi l'ensemble constitué par :

- (α) les mono(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I :

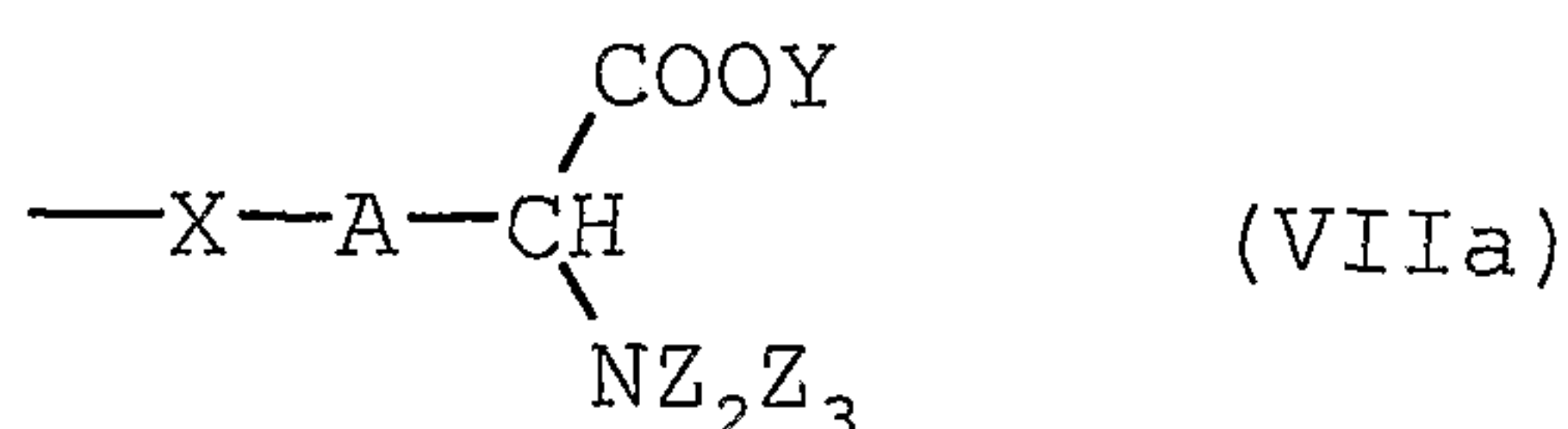


dans laquelle

R_{11} , R_{12} , R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur,

R et R' , identiques ou différents, représentent chacun

- un groupe aryloxy en C_6-C_{10} (notamment phénoxy, 1-naphtyloxy ou 2-naphtyloxy) susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1-C_5 , alkoxy en C_1-C_5 , halogéno, CF_3 et/ou nitro,
- un groupe arylalkylèneoxy (tel que notamment $OCH_2CH_2C_6H_5$, $OCH_2C_6H_5$, 1-naphtylméthyloxy ou 2-naphtylméthyloxy), où le reste alkylène est en C_1-C_5 , et le reste aryle, qui est en C_6-C_{10} , est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1-C_5 , alkoxy en C_1-C_5 , halogéno, CF_3 et/ou nitro,
- un groupe de structure :
 - O-CH(CH₃)-O-CO-alkyle, ou
 - O-CH(CH₃)-O-CO-O-alkyle
 où le reste alkyle est en C_1-C_5 ,
- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- un reste OB, où B est un reste aliphatique en C_2-C_{21} éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C_5-C_{21} , ou
- un groupe aminoacide de structure VIIa :



où

X est -O-, -S- ou -NZ₁-,

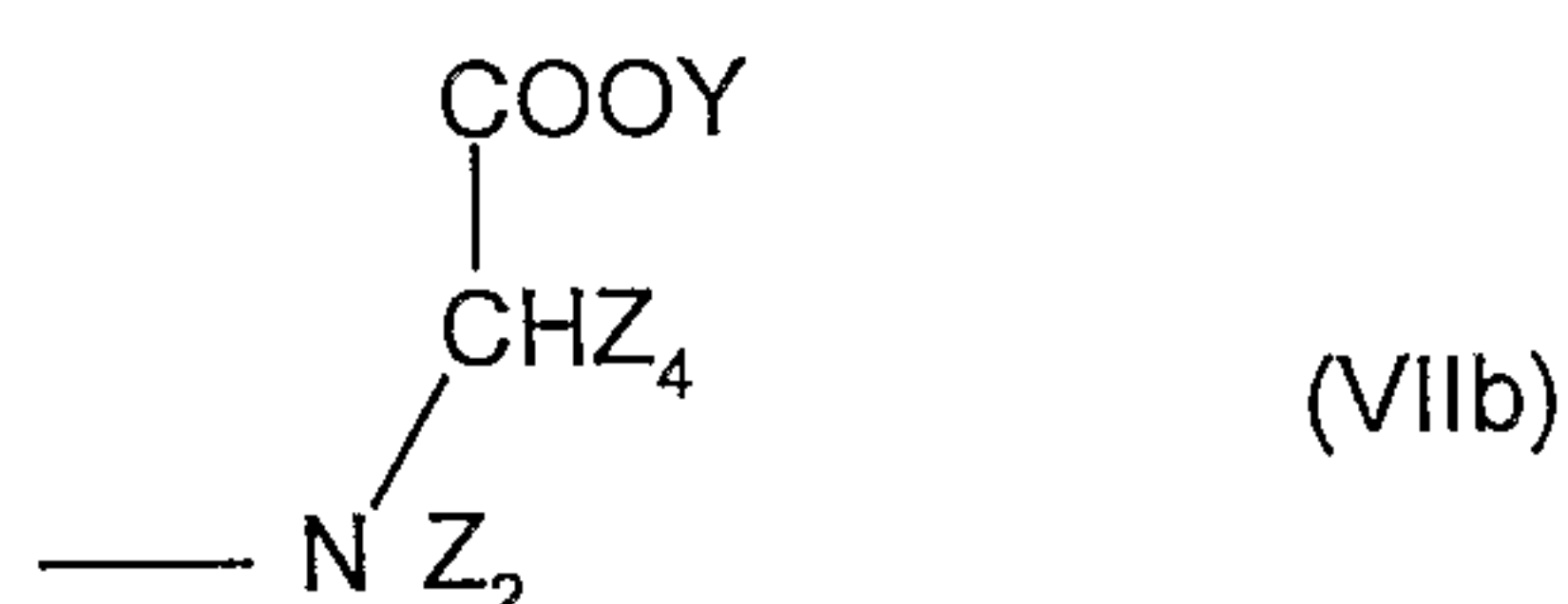
Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur,

Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur, ou

- un groupe aminoacide de structure VIIb :



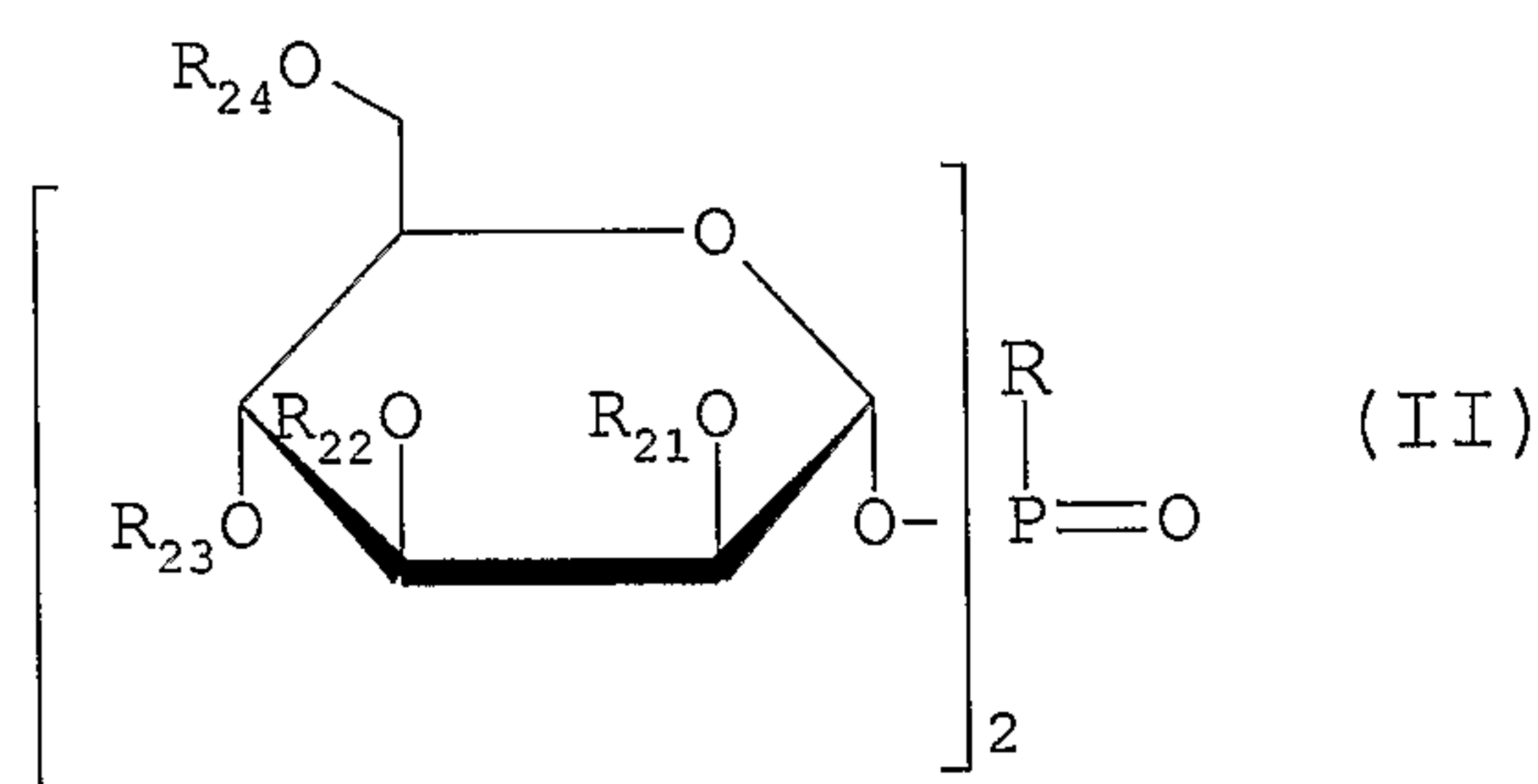
où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅), ou une chaîne latérale des aminoacides naturels, protégée ou non par un groupement protecteur,

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- (β) les di(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II :



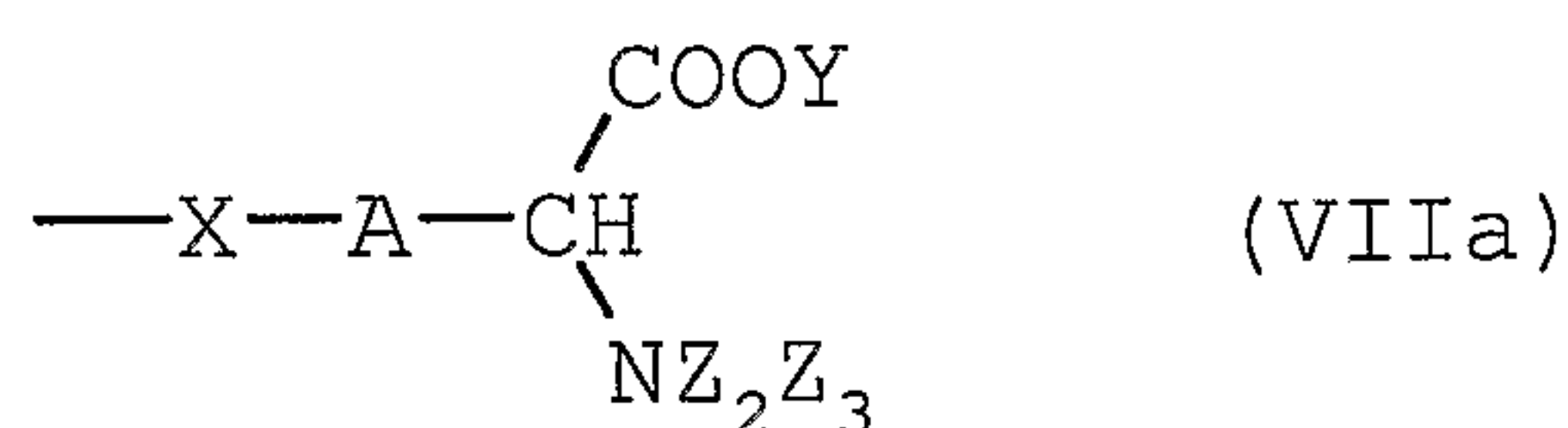
dans laquelle

R₂₁, R₂₂, R₂₃ et R₂₄, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur, et

R représente

- un groupe OH,
- un groupe alkoxy en C₁-C₂₀ (de préférence en C₁-C₅),

- un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe arylalkylèneoxy (notamment benzyloxy, phényléthoxy, 1-naphtylméthyloxy ou 2-naphtylméthyloxy), où le reste alkylène est en C₁-C₅, et le reste aryle, qui est en C₆-C₁₀, est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe de structure:
 - O-CH(Q)-O-CO-alkyle, ou
 - O-CH(Q)-O-CO-O-alkyle
 - où Q est H ou CH₃, et le reste alkyle est en C₁-C₅,
- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- un reste OB, où B est un reste aliphatique en C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁, ou
- un groupe aminoacide de structure VIIa :



où

X est -O-, -S- ou -NZ₁-,

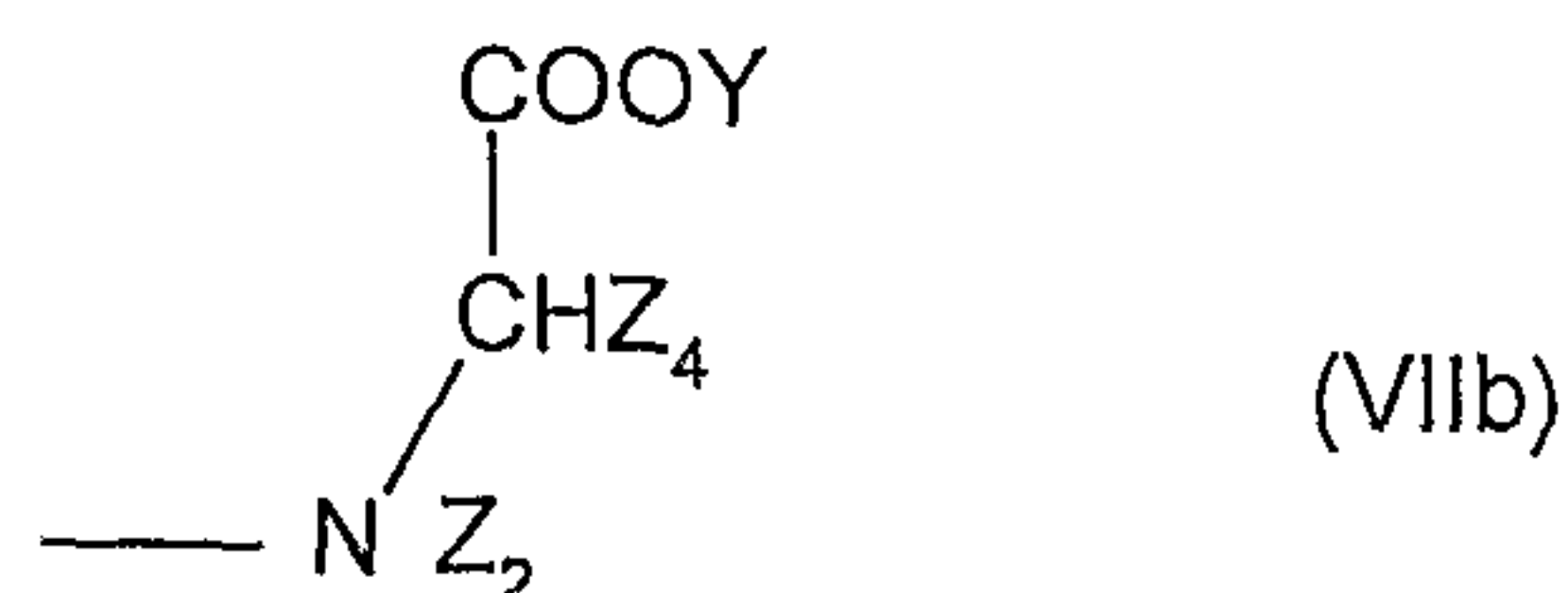
Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur, et

Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- un groupe aminoacide de structure VIIb :



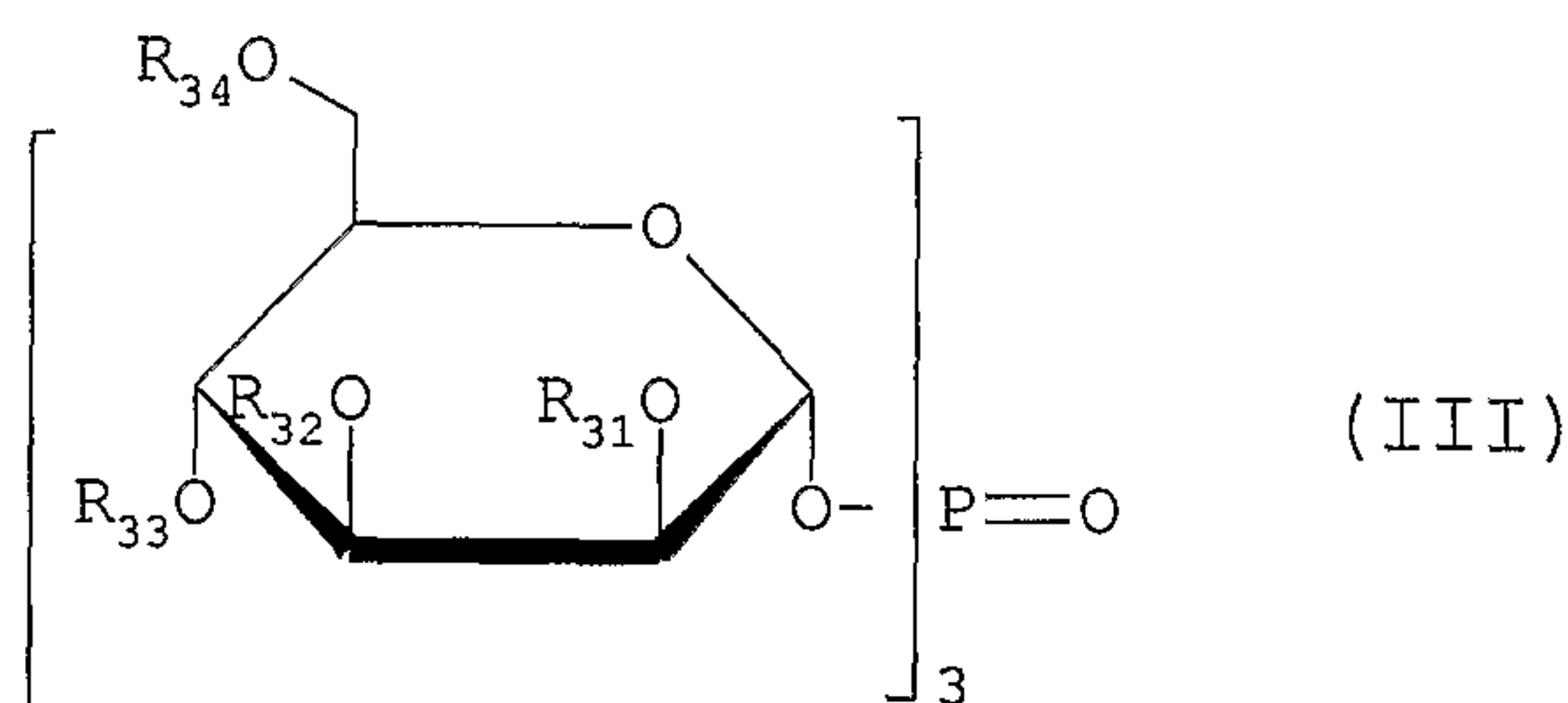
où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅), ou une chaîne latérale des aminoacides naturels, protégée ou non par un groupement protecteur,

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

(γ) les tri(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III :



dans laquelle

R₃₁, R₃₂, R₃₃ et R₃₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur ; et

(δ) leurs mélanges.

Dans cette composition, ledit ingrédient actif est présent selon une quantité thérapeutiquement efficace et intervient en tant que source intracellulaire de Man-1 P. Grâce aux groupes R prévus et aux structures moléculaires envisagées, qu'elles soient mono, di ou a fortiori tri(mannopyranosyl-1) phosphate, elles sont intracellulairement très peu toxiques ou cytotoxiques, car sous l'action des estérases intracellulaires, elles ne conduisent pas à la formation de formaldéhyde qui est très toxique, mais à la formation d'autres molécules, relativement moins toxiques. Globalement, la composition selon l'invention permet d'obtenir des dérivés de Man-1 P qui sont stables dans les liquides corporels extracellulaires et qui peuvent traverser la paroi cellulaire, mais surtout qui

sont intracellulairement moins toxiques ou cytotoxiques que les meilleurs produits de l'art antérieur qui sont représentés par les composés CP1 à CP6 précités.

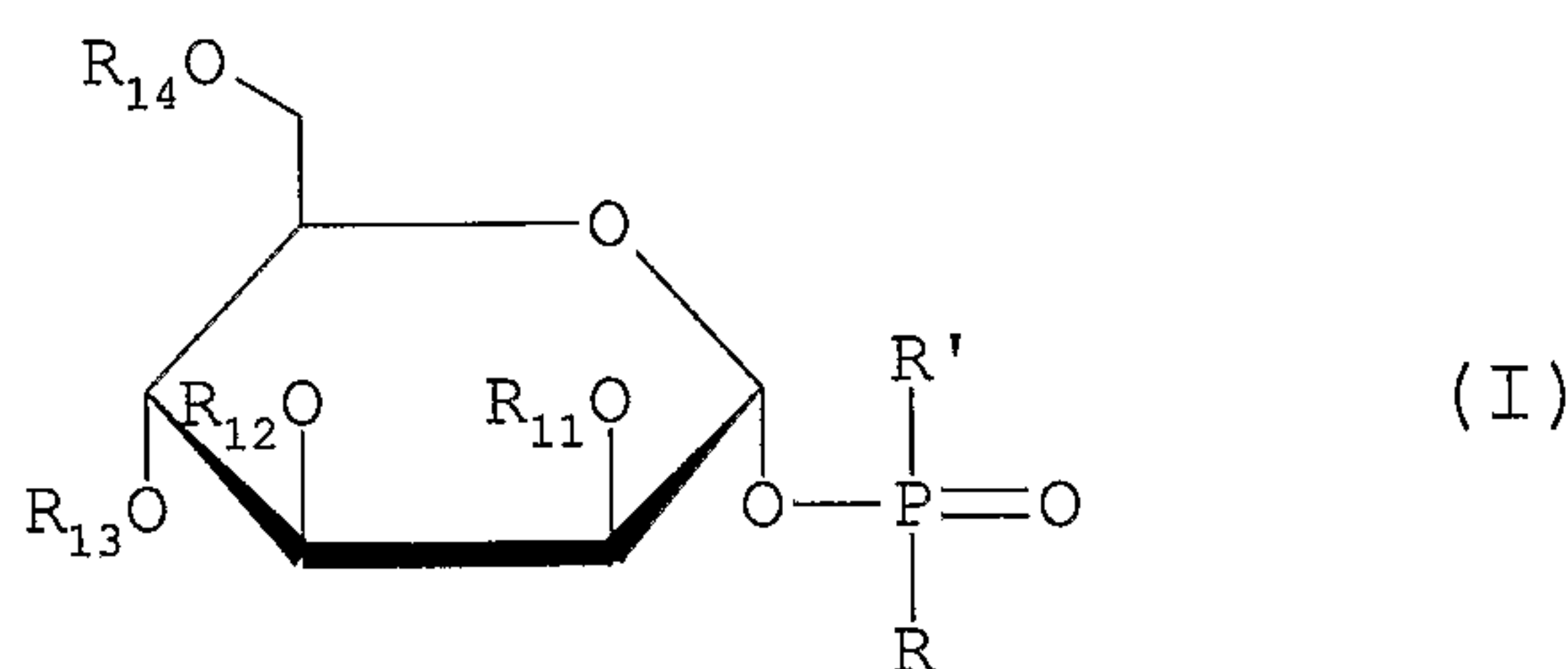
Selon un autre aspect de l'invention, on préconise l'utilisation d'un dérivé de (mannosyl-1) phosphate, ladite utilisation étant caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance intervenant en tant que source intracellulaire de Man-1 P, qui est choisie parmi l'ensemble constitué par les composés

- (α) mono(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I,
- (β) di(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II,
- (γ) tri(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III, et
- (δ) leurs mélanges,

pour la préparation d'un médicament destiné à un usage en thérapeutique vis-à-vis du syndrome CDG-I, et en particulier vis-à-vis du syndrome CDG-Ia.

Selon encore un autre aspect de l'invention, on fournit en tant que produit industriel nouveau un dérivé de (mannosyl-1) phosphate, utilisable vis-à-vis du syndrome CDG-I et en particulier vis-à-vis du syndrome CDG-Ia, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

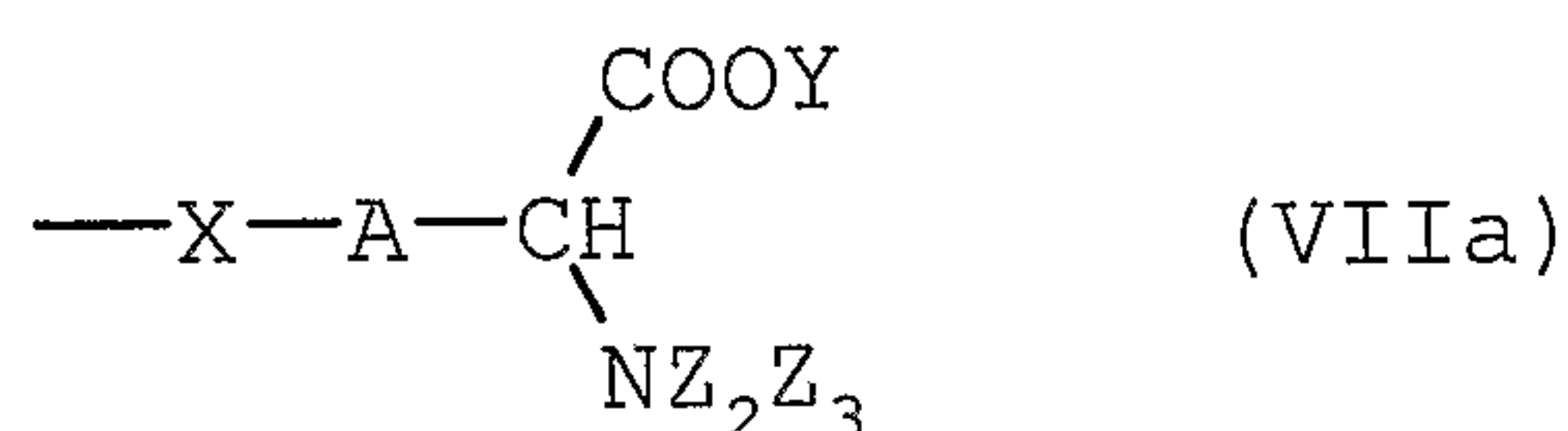
- (α) les mono(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I :



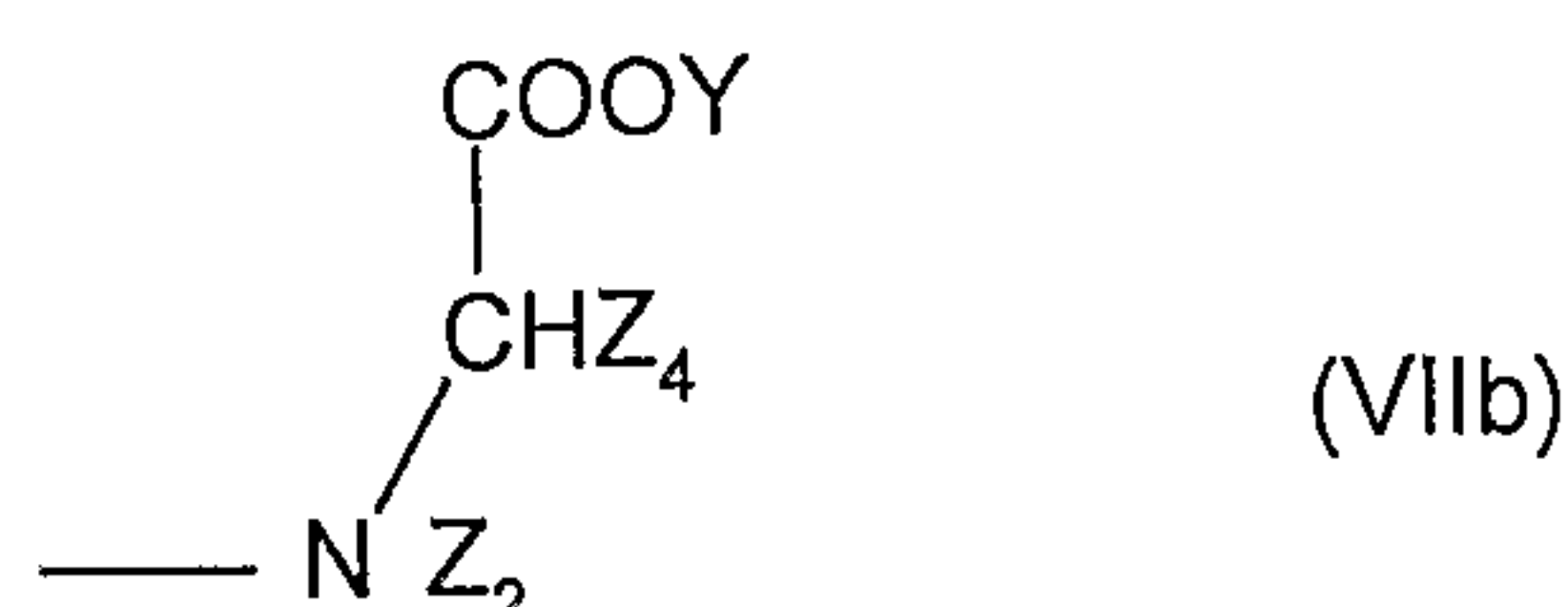
dans laquelle

- R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur,
- R et R', identiques ou différents, représentent chacun
 - un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ (notamment phénoxy, 1-naphtyloxy ou 2-naphtyloxy) susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,

- un groupe arylalkylèneoxy (notamment $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 1-naphtylméthyloxy ou 2-naphtylméthyloxy), où le reste alkylène est en $\text{C}_1\text{-C}_5$, et le reste aryle, qui est en $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_5$, alkoxy en $\text{C}_1\text{-C}_5$, halogéno, CF_3 et/ou nitro,
- un groupe de structure :
 - O-CH(CH₃)-O-CO-alkyle, ou
 - O-CH(CH₃)-O-CO-O-alkyle
 où le reste alkyle est en $\text{C}_1\text{-C}_5$,
- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- un reste OB, où B est un reste aliphatique en $\text{C}_2\text{-C}_{21}$ éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en $\text{C}_5\text{-C}_{21}$, ou
- un groupe aminoacide de structure VIIa :



- où
- X est -O-, -S- ou -NZ₁-,
- Y représente H ou un groupe alkyle en $\text{C}_2\text{-C}_5$,
- A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en $\text{C}_1\text{-C}_5$),
- Z₁ est H, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_5$ ou un groupe N-protecteur,
- et
- Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_5$, ou un groupe N-protecteur ;
- un groupe aminoacide de structure VIIb :



30

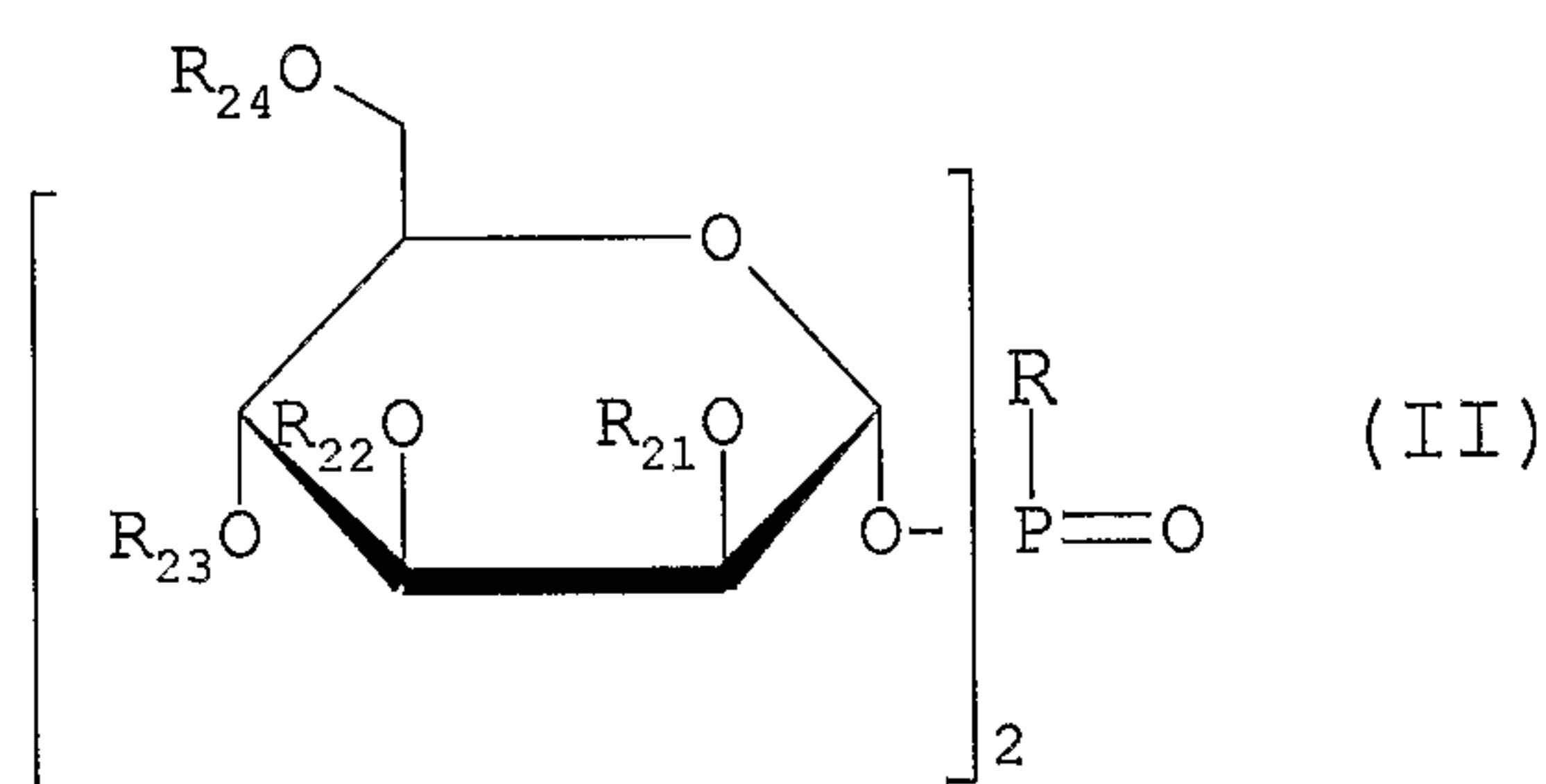
où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅), ou une chaîne latérale des aminoacides naturels, protégée ou non par un groupement protecteur,

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

(β) les di(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II :



dans laquelle

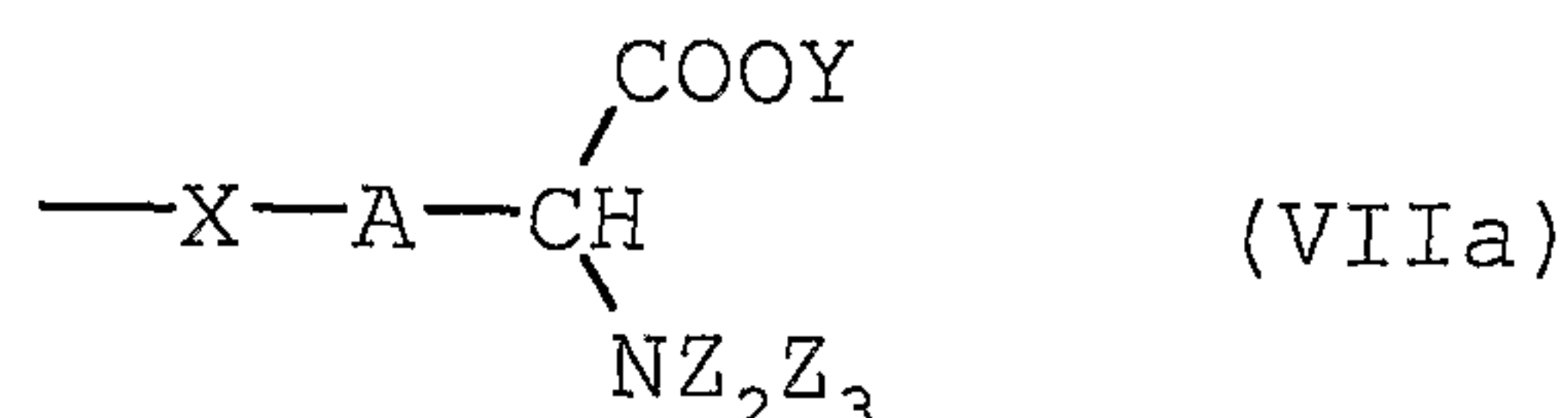
R₂₁, R₂₂, R₂₃ et R₂₄, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur, et

R représente

- un groupe OH,
- un groupe alkoxy en C₁-C₂₀ (de préférence en C₁-C₅),
- un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe arylalkylénoxy (notamment benzyloxy, phényléthoxy, 1-naphtylméthyloxy ou 2-naphtylméthyloxy), où le reste alkylène est en C₁-C₅, et le reste aryle, qui est en C₆-C₁₀, est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe de structure:
 - O-CH(Q)-O-CO-alkyle, ou
 - O-CH(Q)-O-CO-O-alkyle
 - où Q est H ou CH₃, et le reste alkyle est en C₁-C₅,
- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH

peuvent être protégés,

- un reste OB, où B est un reste aliphatique en C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁, ou
- un groupe aminoacide de structure VIIa :



où

X est -O-, -S- ou -NZ₁-,

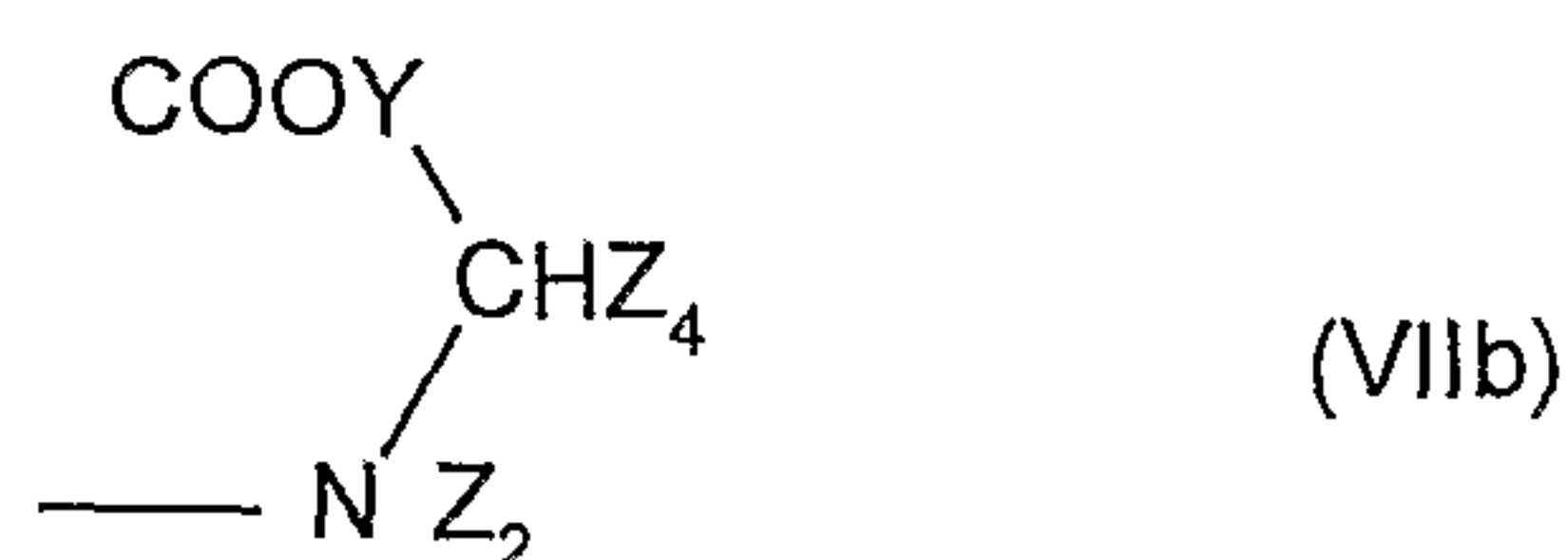
Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur,

Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- un groupe aminoacide de structure VIIb :



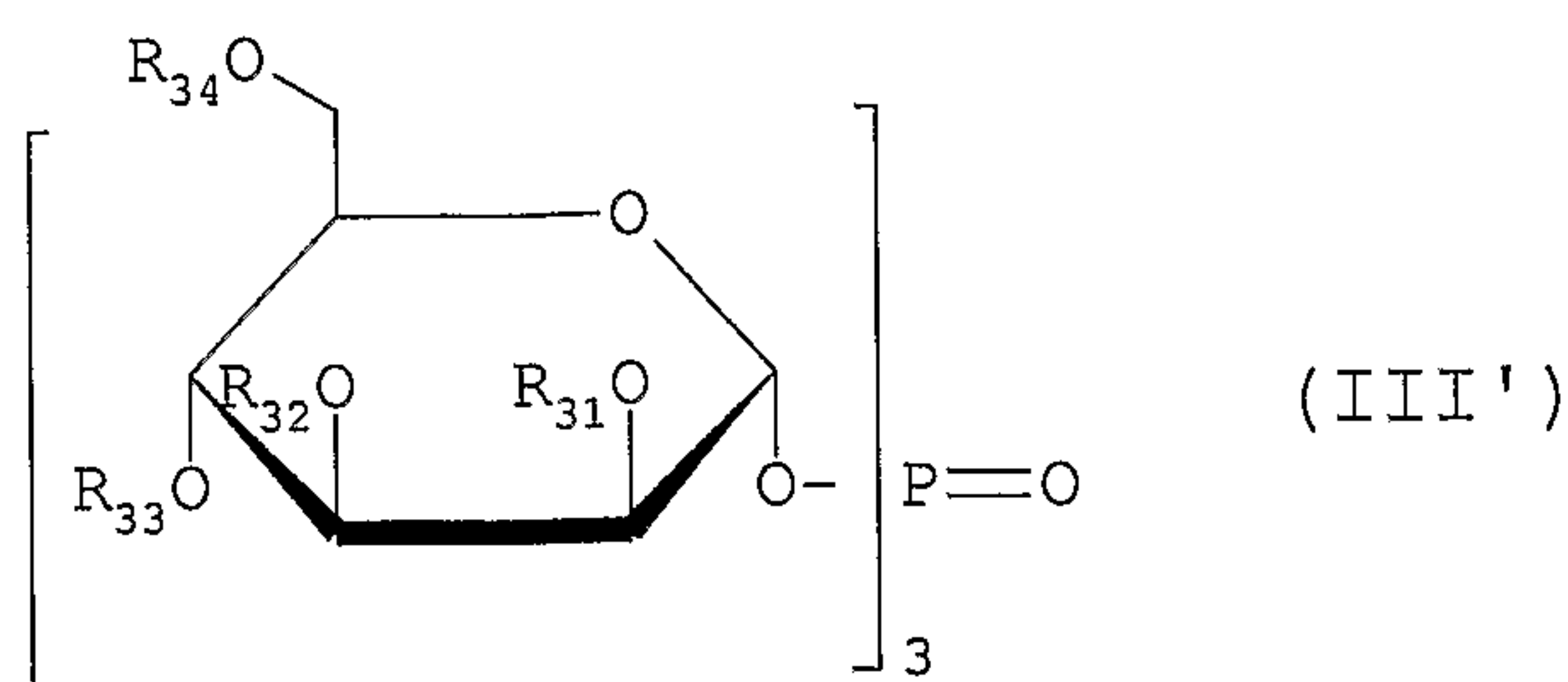
où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅) ou une chaîne latérale des aminoacides naturels, protégée ou non par un groupement protecteur,

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- (γ) les tri(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III' :



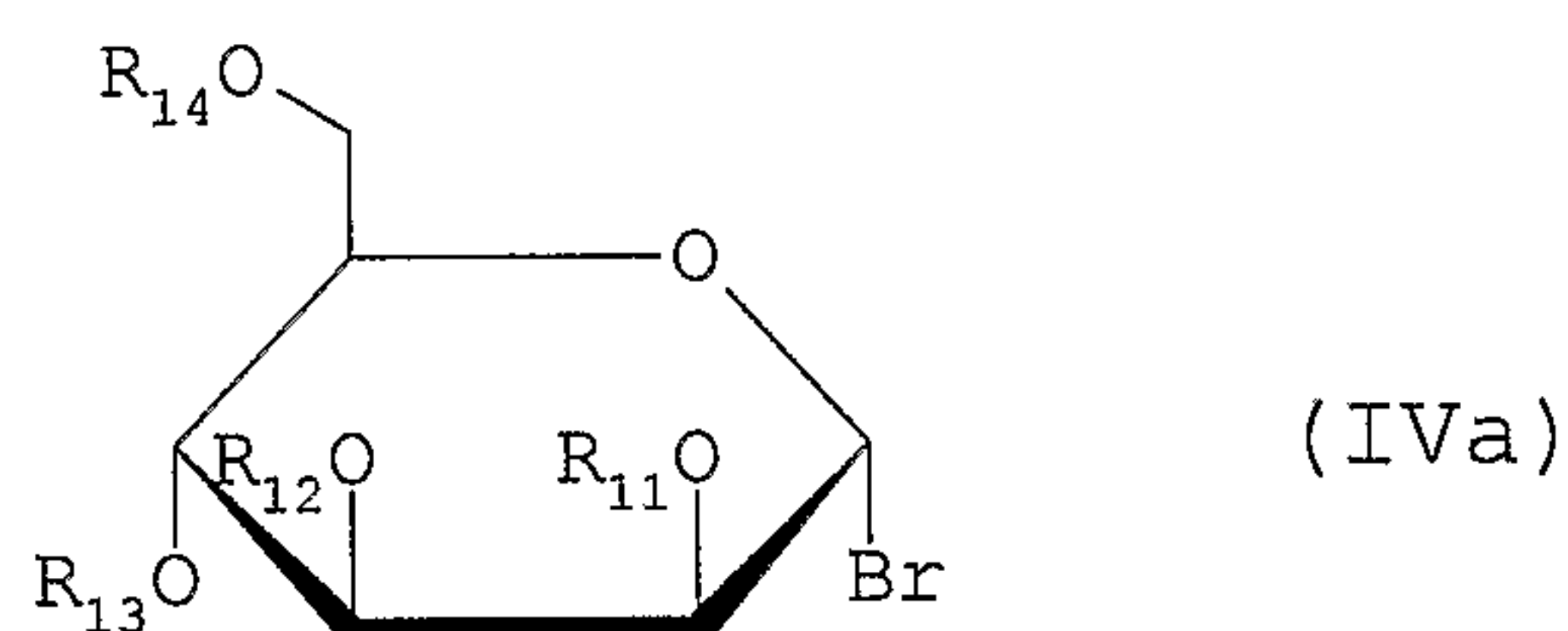
dans laquelle

5 R_{31} , R_{32} , R_{33} et R_{34} , identiques ou différents, représentent chacun un groupe OH-protecteur ayant au moins trois atomes de carbone ; et
(δ) leurs mélanges.

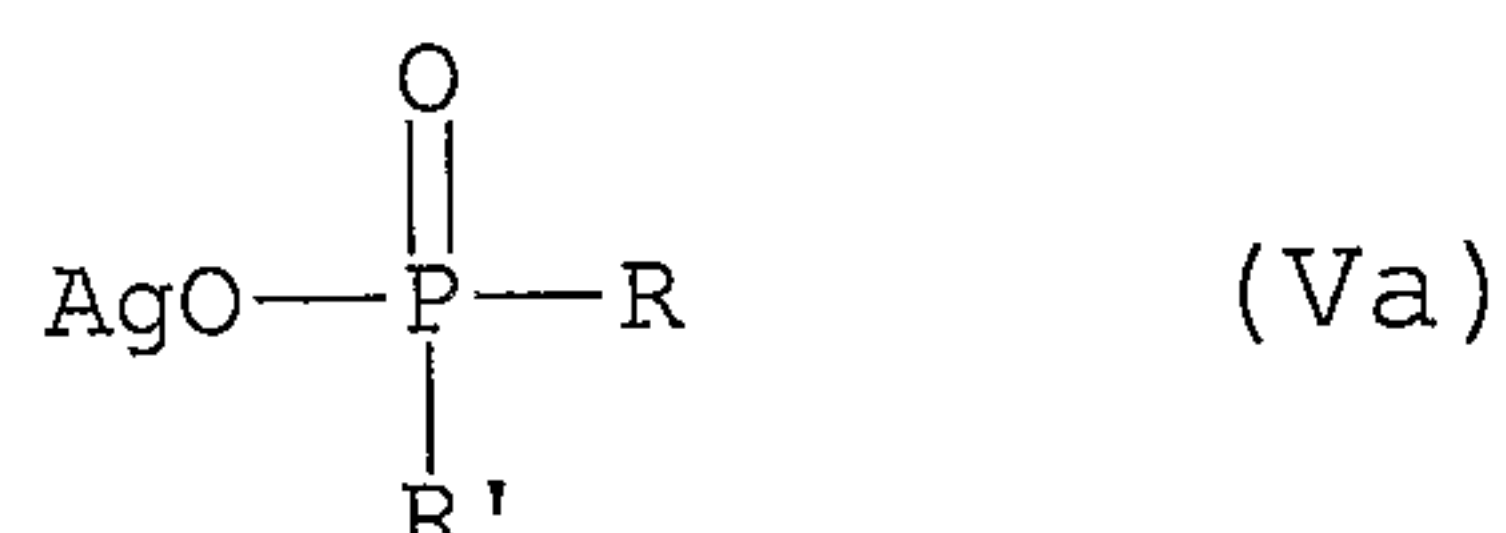
Enfin selon un autre aspect de l'invention,

l'on fournit un procédé pour préparer un composé de formule I, II ou III',
ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend

10 (a) la réaction d'un 1-bromo-mannopyranose de formule (IVa) :



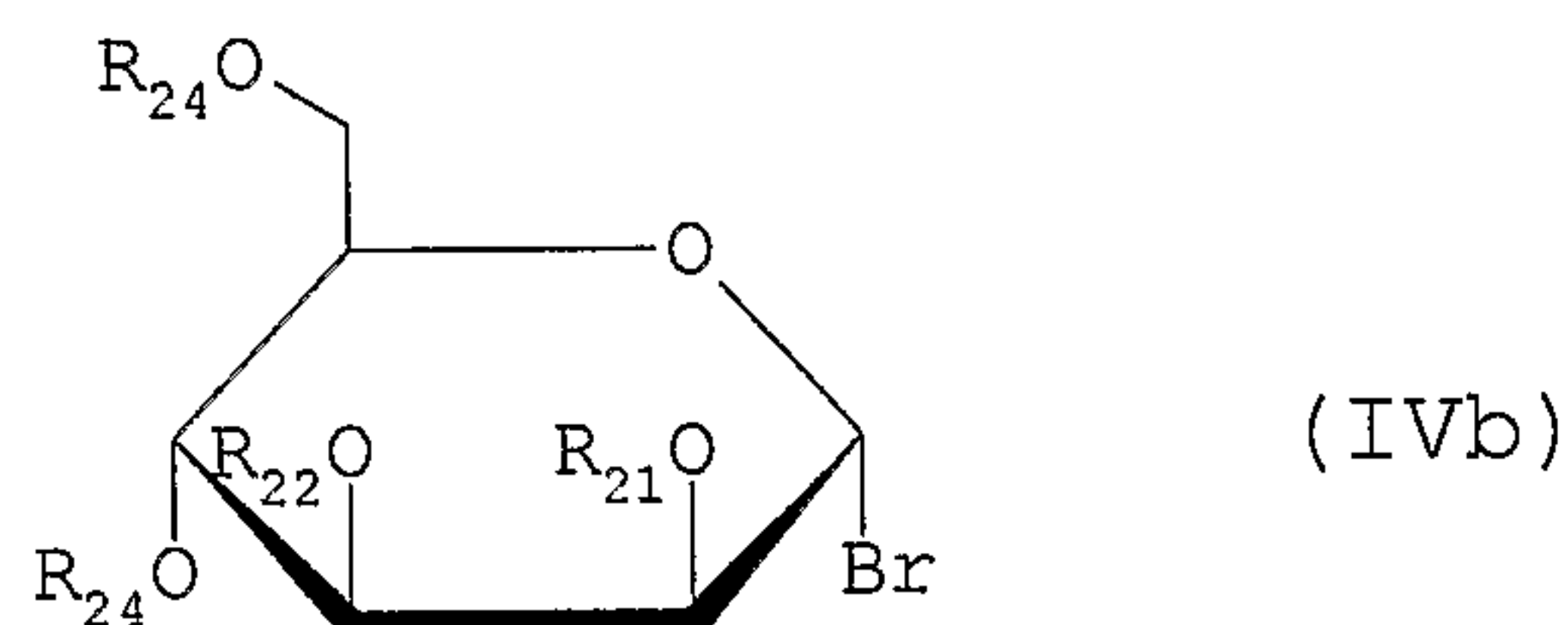
15 où R_{11} , R_{12} , R_{13} et R_{14} sont définis comme indiqué ci-dessus,
avec un phosphate de monoargent de formule (Va) :



où R et R' sont définis comme indiqué ci-dessus,

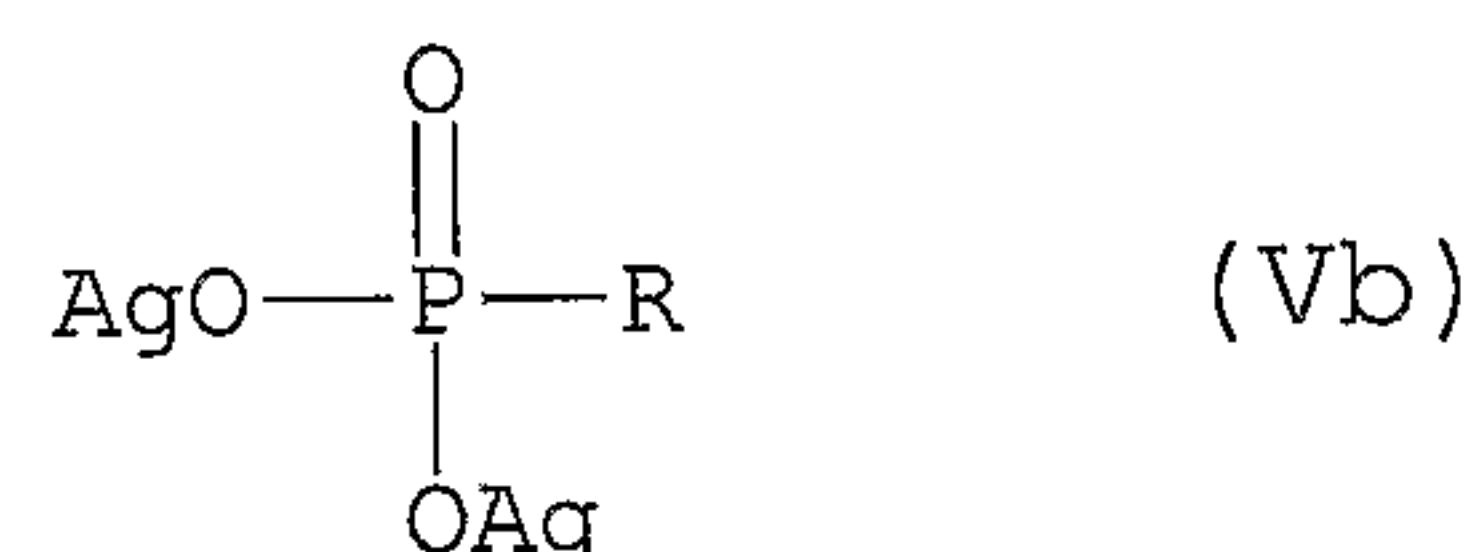
20 pour obtenir un composé mono(α -D-mannopyranosyl-1) phosphate de
formule I ;

(b) la réaction d'un 1-bromo-mannopyranose de formule (IVb) :



où R_{21} , R_{22} , R_{23} et R_{24} sont définis comme indiqué ci-dessus,
avec un phosphate de diargent de formule (Vb) :

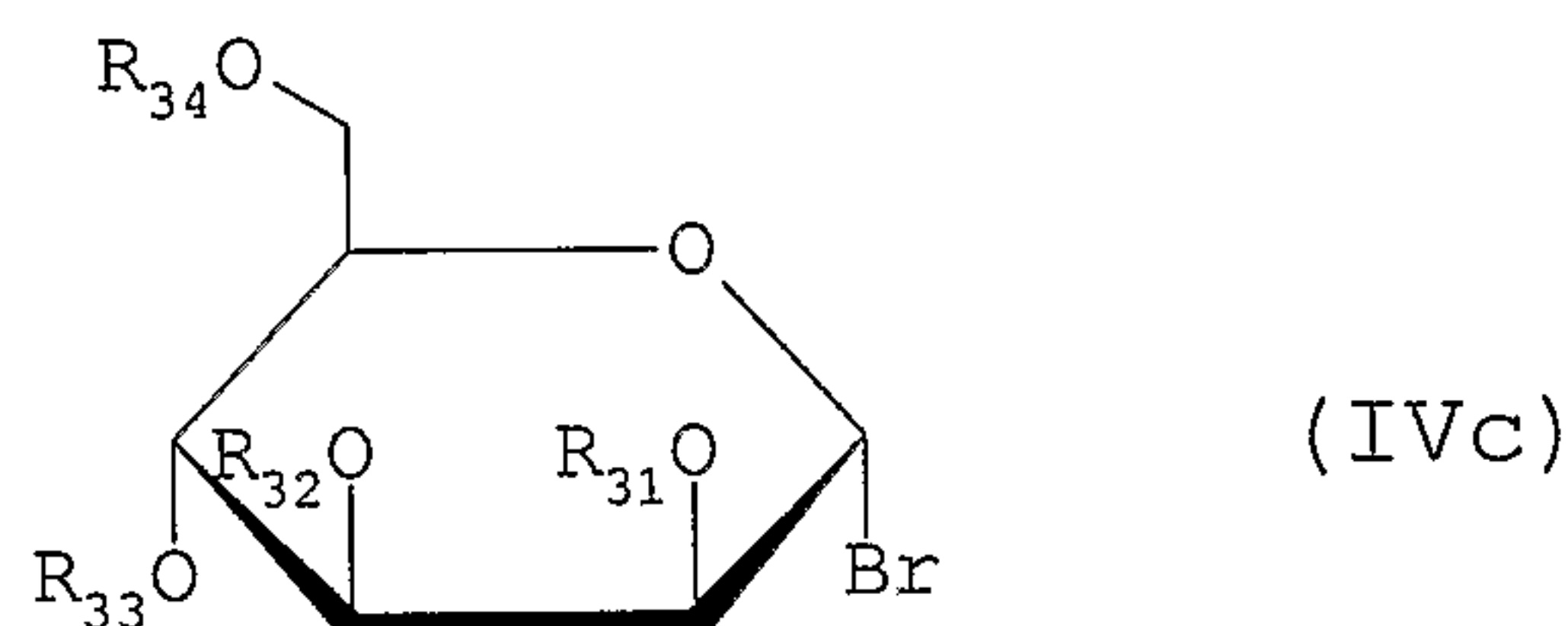
5



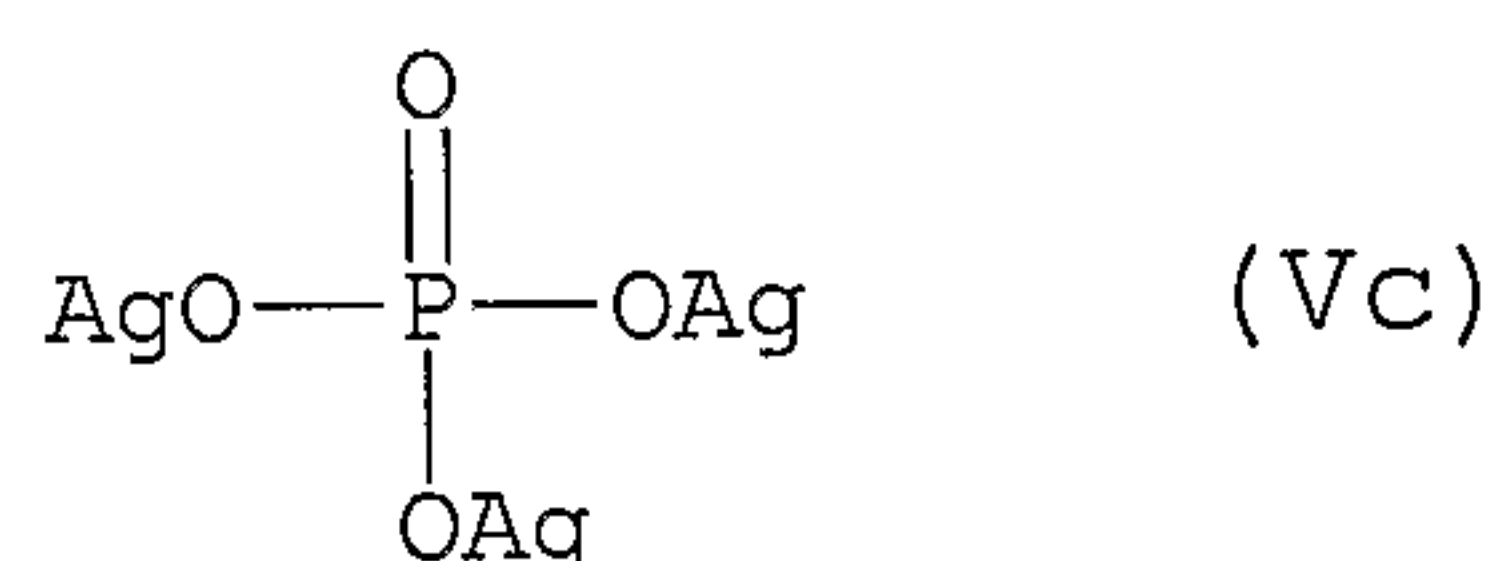
où R est défini comme indiqué ci-dessus,
pour obtenir un composé di(α -D-mannopyranosyl-1) phosphate de formule

10 II ; ou

(c) la réaction d'un 1-bromo-mannopyranose de formule (IVc) :



15 où R_{31} , R_{32} , R_{33} et R_{34} , identiques ou différents, représentent chacun un
groupe OH-protecteur qui est un groupe acyle en C₃-C₆,
avec un phosphate de triargent de formule (Vc) :



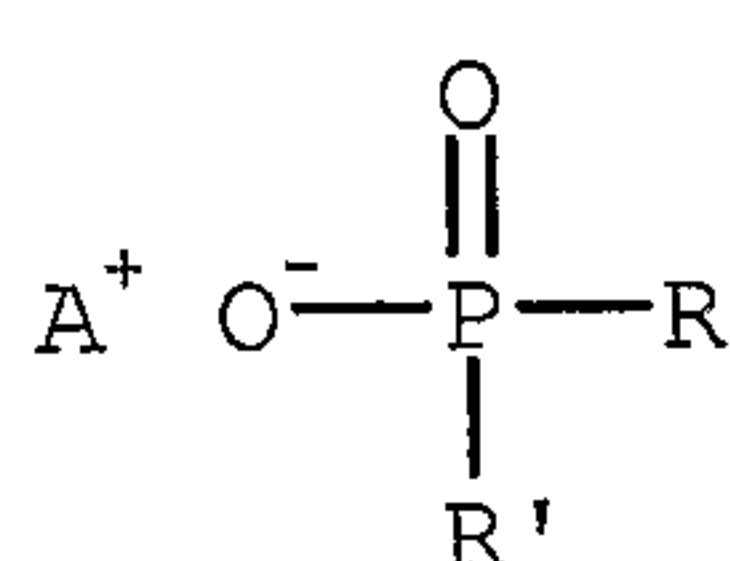
20

pour obtenir un composé tri(α -D-mannopyranosyl-1) phosphate de formule
III'.

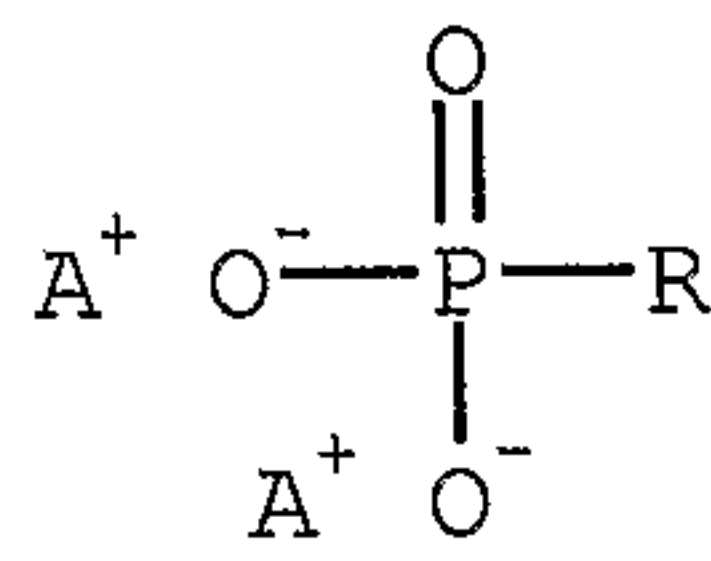
Dans ce procédé les éventuelles opérations usuelles de protection,
déprotection puis reprotection des groupes hydroxyle du reste

mannopyranosyl-1 et/ou du ou des groupes OH acides de PO-OH ont été omises par commodité.

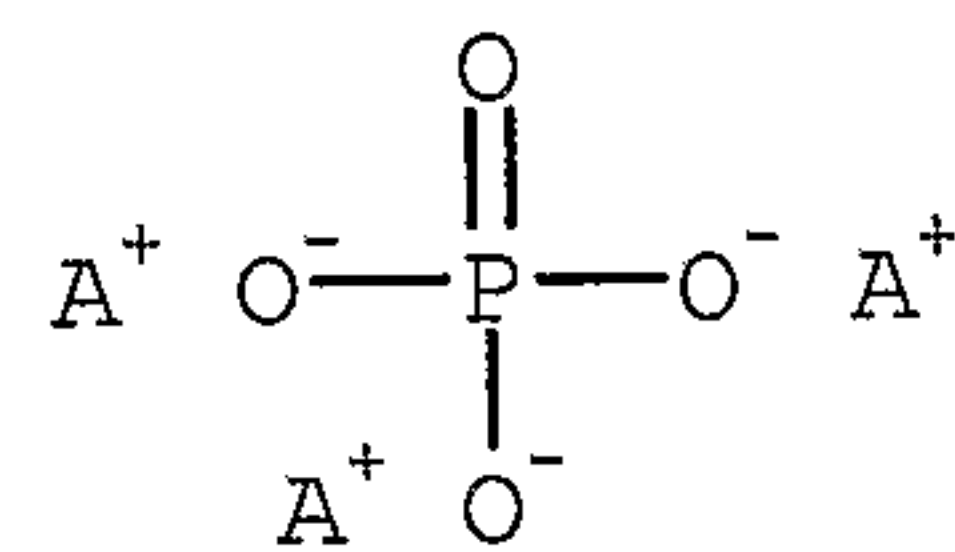
En variante, le phosphate d'argent de formule Va, Vb ou, respectivement, Vc peut être remplacé par un phosphate de formule VIa, VIb ou, respectivement, VIc :



(VIa)



(VIb)



(VIc)

dans lesquelles R et R' sont définis comme indiqué ci-dessus, et A est H ou R''₄N, R'' étant H ou un groupe N-alkyle, cycloalkyle ou aromatique.

10 **Description détaillée de l'invention**

Par groupe halogéno, on entend ici un atome d'halogène tel que F, Cl, Br ou I. Sur le plan de la synthèse, les halogènes préférés sont Cl et surtout Br. Sur le plan des propriétés pharmacologiques, les groupes halogéno préférés sur les groupes aromatiques sont F et Cl. Par ailleurs le

15 groupe CF₃ est également un substituant présentant un intérêt certain au niveau des propriétés pharmacologiques.

Les groupes OH-protecteurs, qui interviennent selon l'invention pour protéger au moins un groupe hydroxyle du reste α-D-mannopyranosyle, sont des groupes usuellement utilisés dans le domaine des synthèses

20 chimiques, notamment (i) dans celui des sucres et (ii) dans celui des peptides contenant des groupes latéraux hydroxylés. Ces groupes protecteurs sont en général éliminables pour restituer le ou les groupes hydroxyle concernés par la protection. Parmi les groupes OH-protecteurs qui conviennent ici, on peut notamment signaler les groupes acyle, en

25 particulier en C₂-C₂₀ qui sont aliphatiques, aromatiques ou arylaliphatiques, notamment du type :

-CO-alkyle (où le groupe alkyle est en C₁-C₁₉ et de préférence en C₁-C₅),

-CO-aryle (où le groupe aryle est de préférence en C₆-C₁₀ et peut être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro), et

-CO-alkylènearyle (où le groupe alkylène est avantageusement en C₁-

C₅, et le groupe aryle est en C₆-C₁₀ et est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro).

De façon avantageuse, dans les formules I, II et III, le groupe OH-protecteur des fonctions OH en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannosyle est essentiellement un groupe acyle aliphatique en C₂-C₆ (notamment COCH₃, COCH₂CH₃, COCH₂CH₂CH₃, COCH(CH₃)₂, CO(CH₂)₃CH₃, COC(CH₃)₃, COCH(CH₃)CH₂CH₃ ou COCH₂CH(CH₃)₂].

Dans la formule III', le groupe OH-protecteur des fonctions OH en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannosyle est essentiellement (i) un groupe acyle aliphatique en C₃-C₆, notamment COCH₂CH₃, COCH₂CH₂CH₃, COCH(CH₃)₂, CO(CH₂)₃CH₃, COC(CH₃)₃, COCH(CH₃)CH₂CH₃ ou COCH₂CH(CH₃)₂.

Les groupes protecteurs du ou des groupes OH de la fonction acide PO-OH, qui interviennent selon l'invention, sont également classiques dans le domaine de la chimie organique. La protection concernée, qui est éventuellement temporaire, est principalement obtenue par estérification de la fonction acide PO-OH au moyen d'un composé présentant un groupe hydroxyle du type alcool (ou dérivé) ou phénol (ou dérivé). Des exemples de groupes protecteurs de chaque fonction acide PO-OH (i.e. quand R et/ou R' = OH) sont donnés plus loin. Enfin les groupes N-protecteurs, qui interviennent ici dans la structure VII, sont bien connus dans la chimie des peptides.

Le groupe R des formules I et II (et il en est de même pour le groupe R' de la formule I) représente d'une manière générale :

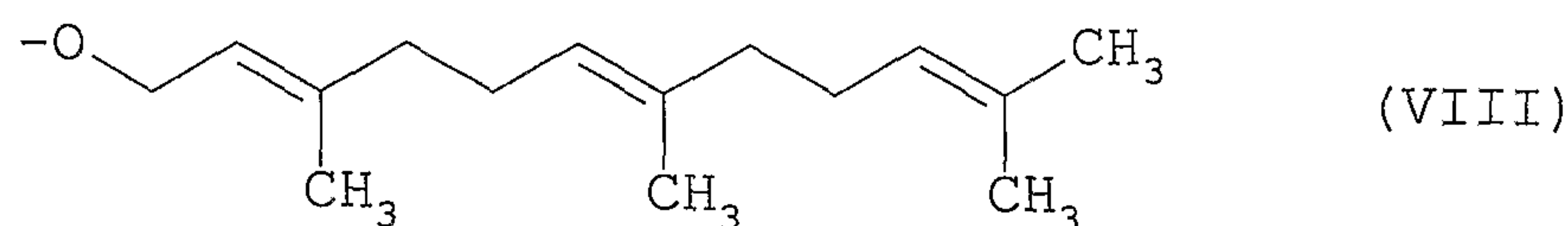
- un groupe OH (notamment pour la synthèse d'autres mannopyranosyl-1 phosphates),
- un groupe OT, où T est un reste protecteur de la fonction acide PO-OH, ou
- un reste amino (en particulier quand R est un reste de structure VII, dans lequel le groupe X est -NZ₁-).

Ainsi le groupe R selon l'invention est :

- (a) un groupe alkoxy en C₁-C₂₀ (i.e. T = alkyle en C₁-C₂₀), quand il s'agit d'un composé de formule II, de préférence en C₁-C₅,
- (b) un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ (i.e. T = aryle en C₆-C₁₀) qui est sus-

- ceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro, notamment un groupe phénoxy, 4-méthoxyphénoxy, 3,4-diméthoxyphénoxy, 4-nitrophénoxy, 3-chlorophénoxy, 4-chlorophénoxy, 3,5-diméthylphénoxy, 3-trifluorométhylphénoxy, 1-naphtyloxy ou 2-naphtyloxy,
- 5 (c) un groupe (C₁-C₅)aryl-(C₆-C₁₀)alkylèneoxy, en particulier un groupe benzyloxy, phénéthylloxy, 1-naphtylméthylloxy ou 2-naphtylméthylloxy, où le reste aryle peut être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- 10 (d) un groupe
- O-CH(Q)-O-CO-(C₁-C₅)alkyle
- où Q est CH₃ dans la formule I, et H ou CH₃ dans la formule II, ou
- O-CH(Q)-O-CO-O-(C₁-C₅)alkyle,
- où Q est H ou CH₃,
- 15 (e) un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- (f) un groupe OB, où B est un reste aliphatique C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé (qui peut comporter une ou plusieurs doubles liaisons C=C) à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁, notamment un groupe -O-CH₂-CH=C(CH₃)₂ ou un groupe terpèneoxy dans lequel la portion terpène est cyclique ou acyclique, parmi les groupes R = terpèneoxy acycliques qui conviennent on peut citer de façon non limitative :
- 20 le groupe farnésyloxy de structure (VIII) :

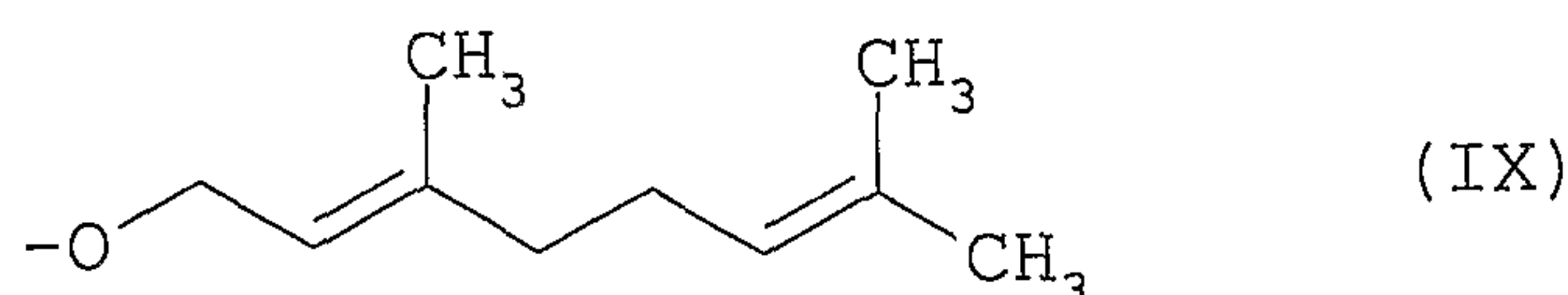
25



[autre nomenclature : (3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodécatriène-1-yl)oxy],
et

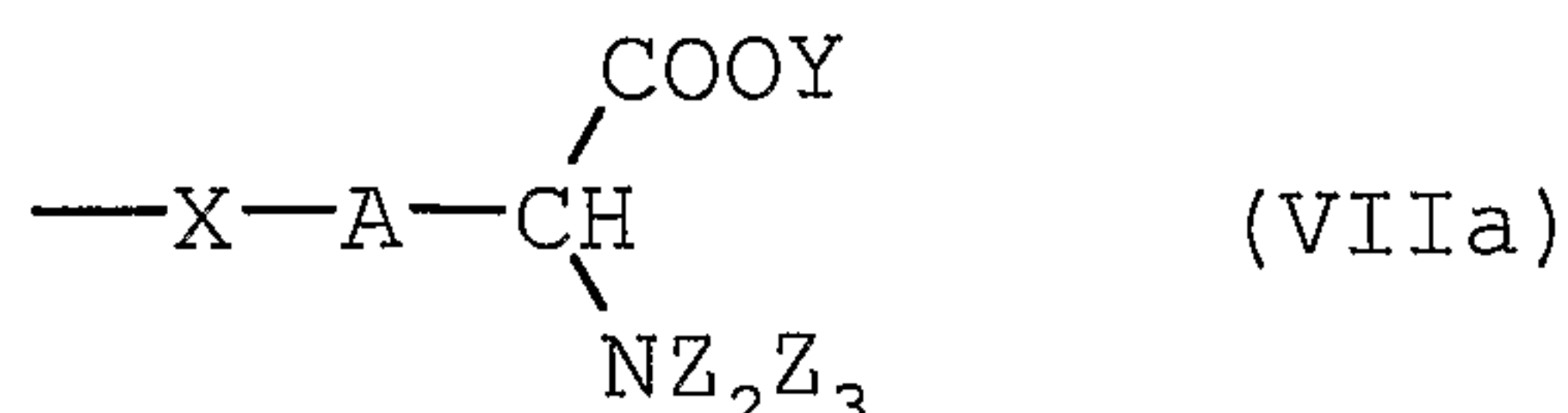
30

le groupe géranyloxy de structure (IX) :



[autre nomenclature : ((E)-3,7-diméthyl-2,6-octadiène-1-yl)oxy],

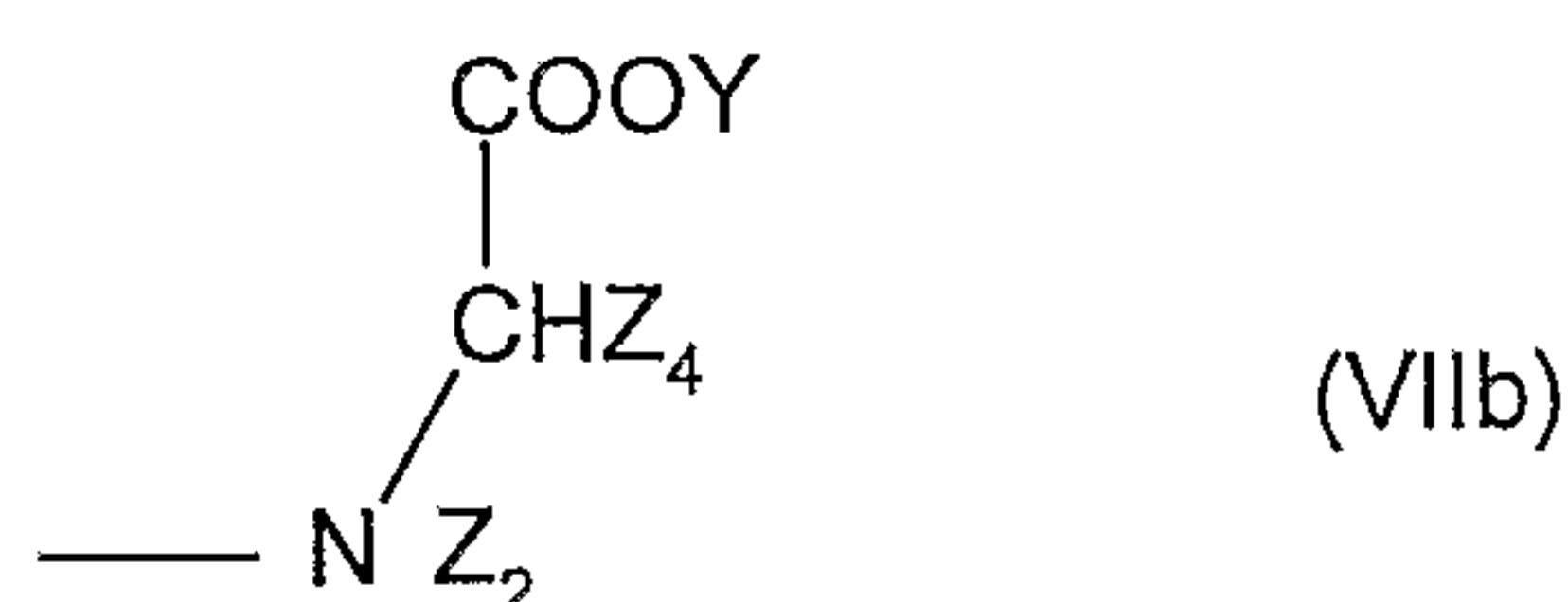
(g) un groupe de structure VIIa :



5

où X est -O-, -S- ou -NZ₁-, et, A, Y, Z₂ et Z₃ sont définis comme indiqué ci-dessus, et

(h) un groupe aminoacide de structure VIIb :



10

où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅) ou une chaîne latérale des aminoacides naturels, protégée ou non par un groupement protecteur,

15

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur.

De façon avantageuse, lesdites structures VIIa, VIIb pourront être élaborées à partir d'un aminoacide (avantageusement un aminoacide naturel) comportant une fonction amine ou hydroxyle latérale permettant la fixation de l'aminoacide basique ou hydroxylé sur l'atome de phosphore.

Parmi les aminoacides qui conviennent, on recommande tout particulièrement les aminoacides à chaîne latérale basique tels que la lysine, d'une part, et les aminoacides à chaîne latérale hydroxylée tels que la tyrosine, la sérine et la thréonine, d'autre part. On notera que la cystéine ou l'homocystéine tout comme la sérine ou l'homosérine sont des acides aminés qui conviennent également.

Les groupes R (ou R') préférés selon l'invention sont les suivants en ce qui concerne les composés de formule I ou II :

30

(α) un groupe phénoxy ou 1-naphtyloxy,

- (β) un groupe benzyloxy ou 1-naphtylméthoxy,
- (γ) un groupe -O-CH(Q)-O-CO-O-(C₁-C₅)alkyle, où Q est H ou CH₃, à l'exclusion de H pour le composé de formule I afin d'éviter la formation de formaldéhyde lors de la dégradation du composé,
- (δ) un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- (ε) un groupe εLys, pTyr; βSer ou βThr, dont les structures (où les groupes NH₂ et COOH peuvent être protégés) sont les suivantes :

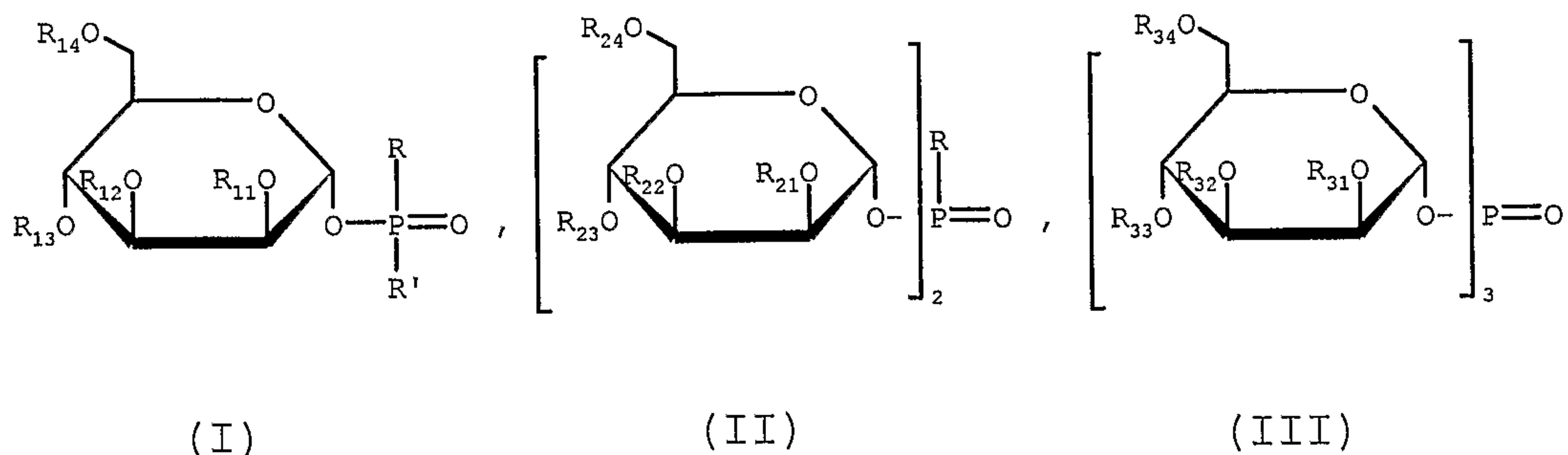
10 ϵ Lys : $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$,
 pTyr : $-(\text{p-O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$,
 β Ser : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, et
 β Thr : $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, et

- 15 (ζ) un groupe
-NH-(CH₂)₃-CH(NH₂)COOH ou
-NH-(CH₂)₂-CH(NH₂)COOH,
où les fonctions NH₂ et COOH peuvent être protégées.

En ce qui concerne les composés de formule II, on peut également citer un autre groupe R préféré :

- 20 (η) -O-CH(Q)-O-CO-(C₁-C₅)alkyle, où Q est H ou CH₃.

Comme indiqué plus haut, l'invention concerne en particulier (a) en tant que médicaments, les mono(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I, les di(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II et les tri(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III :



et (b) en tant que produits industriels nouveaux, les mono(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I, les di(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II et les tri(α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de

formule III' ci-dessus.

Les composés de formule I où $R_{11} = R_{12} = R_{13} = R_{14} = H$, et $R = R' = OH$, ceux de formule II où $R_{21} = R_{22} = R_{23} = R_{24} = H$ et $R = OH$, et ceux de formule III où $R_{31} = R_{32} = R_{33} = R_{34} = H$ sont (i) utiles sur le plan de la
5 synthèse d'autres composés de l'invention et (ii) intéressants sur le plan pharmacologique.

Cependant, les composés de formules I, II et III, où tous les groupes OH sont protégés tant sur le cycle mannopyranosyle que sur l'atome de phosphore, interviennent de façon plus efficace que les précédents en tant
10 que sources intracellulaires de Man-1 P : après avoir traversé la paroi cellulaire, ils sont déprotégés principalement par voie enzymatique pour fournir le Man-1 P requis dans le syndrome CDG-I et plus particulièrement dans le syndrome CDG-Ia.

De façon pratique, pour le traitement des patients souffrant du
15 syndrome CDG-Ia, les composés selon l'invention qui sont les plus intéressants sont (dans un ordre d'intérêt décroissant) les suivants :

(1°) les di(2,3,4,6-tétra-O-acyl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II, dans lesquels le groupe OH-protecteur des groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannopyranosyle est tel que : $R_{21} = R_{22} = R_{23} = R_{24} =$ acyle aliphatique en C_2-C_6 ;
20

(2°) les mono(2,3,4,6-tétra-O-acyl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I, dans lesquels $R = R'$ et le groupe OH-protecteur des groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannopyranosyle est tel que : $R_{11} = R_{12} = R_{13} = R_{14} =$ acyle aliphatique en C_2-C_6 ; puis

25 (3°) les tri(2,3,4,6-tétra-O-acyl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III, dans lesquels le groupe OH-protecteur des groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannopyranosyle est tel que : $R_{31} = R_{32} = R_{33} = R_{34} =$ acyle aliphatique en C_2-C_6 .

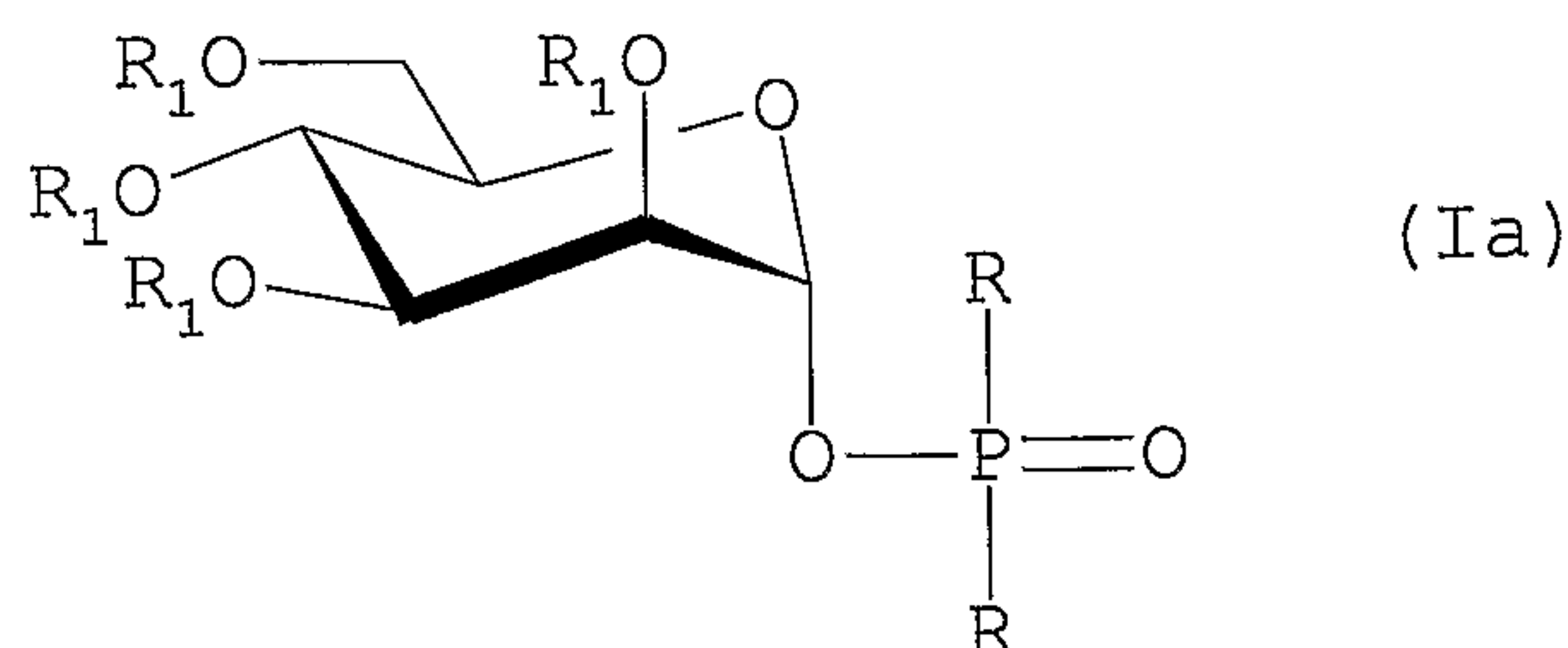
Dans les tableaux I, II et III, qui suivent, on a consigné un certain
30 nombre de dérivés de (α -D-mannopyranosyl-1) phosphate typiques selon l'invention. Par commodité, les groupes R_{11} à R_{14} , R_{21} à R_{24} et R_{31} à R_{34} y sont représentés par le même symbole R_i , d'une part, et les formules I, II et, respectivement, III sont désignées par Ia, IIa et, respectivement, IIIa, d'autre part.

Dans ces tableaux I, II et III, les abréviations utilisées sont les suivantes :

	Ac	acétyl,
	Bu	butyle $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$,
5	iBu	isobutyle $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$,
	sBu	sec.-butyle $[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]$,
	tBu	tert.-butyle $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$,
	Far	farnésyle [voir plus haut],
	Ger	géranyl [voir plus haut],
10	ϵ Lys	reste ϵ -lysyle $[\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]$ dans lequel les fonctions NH_2 et COOH peuvent être protégées,
	Me	méthyle
	1Napht	1-naphtyle
	Pr	propyle $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$,
15	iPr	isopropyle $[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$,
	β Ser	reste β -sérinyle $[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]$ dans lequel les fonctions NH_2 et COOH peuvent être protégées,
	β Thr	reste β -thréonyle $[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]$ dans lequel les fonctions NH_2 et COOH peuvent être protégées,
20	pTyr	reste p-tyrosyle $[(p\text{-O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]$ dans lequel les fonctions NH_2 et COOH peuvent être protégées,

Tableau I

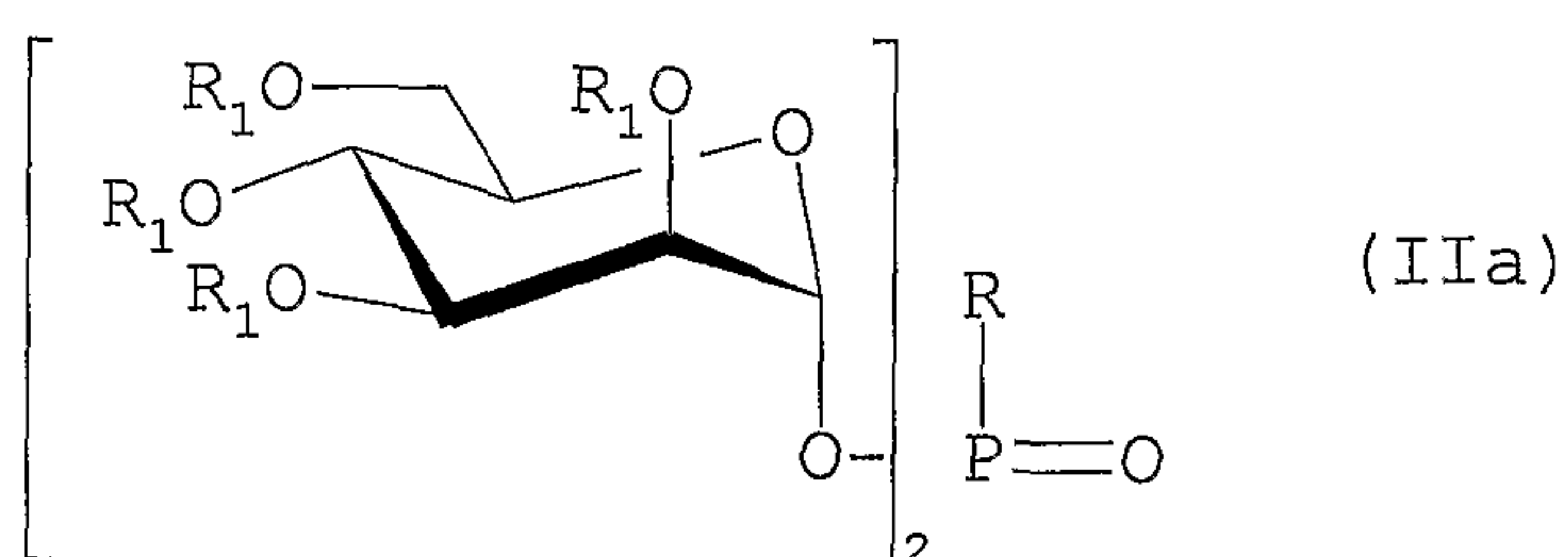
25



Produit	R ₁	R
Ex. 20	Ac	O-1Napht
Ex. 21	Ac	O-C ₆ H ₅
Ex. 22	Ac	O-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CF ₃)
Ex. 23	CO-tBu	O-CH ₂ C ₆ H ₄ (3,4-diMeO)
Ex. 24	CO-sBu	O-CH(CH ₃)-O-CO-CH ₂ CH ₃
Ex. 25	CO-iPr	O-CH ₂ -O-CO-O-tBu
Ex. 26	CO-Bu	O-CH ₂ -O-CO-O-iPr
Ex. 27	Ac	εLys
Ex. 28	Ac	pTyr
Ex. 29	Ac	O-CH(CH ₃)-O-CO-O-iPr
Ex. 30	Ac	O-Far
Ex. 31	Ac	O-Ger
Ex. 32	Ac	O-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
Ex. 33	Ac	O-(CH ₂) ₂ -CH=C(CH ₃) ₂

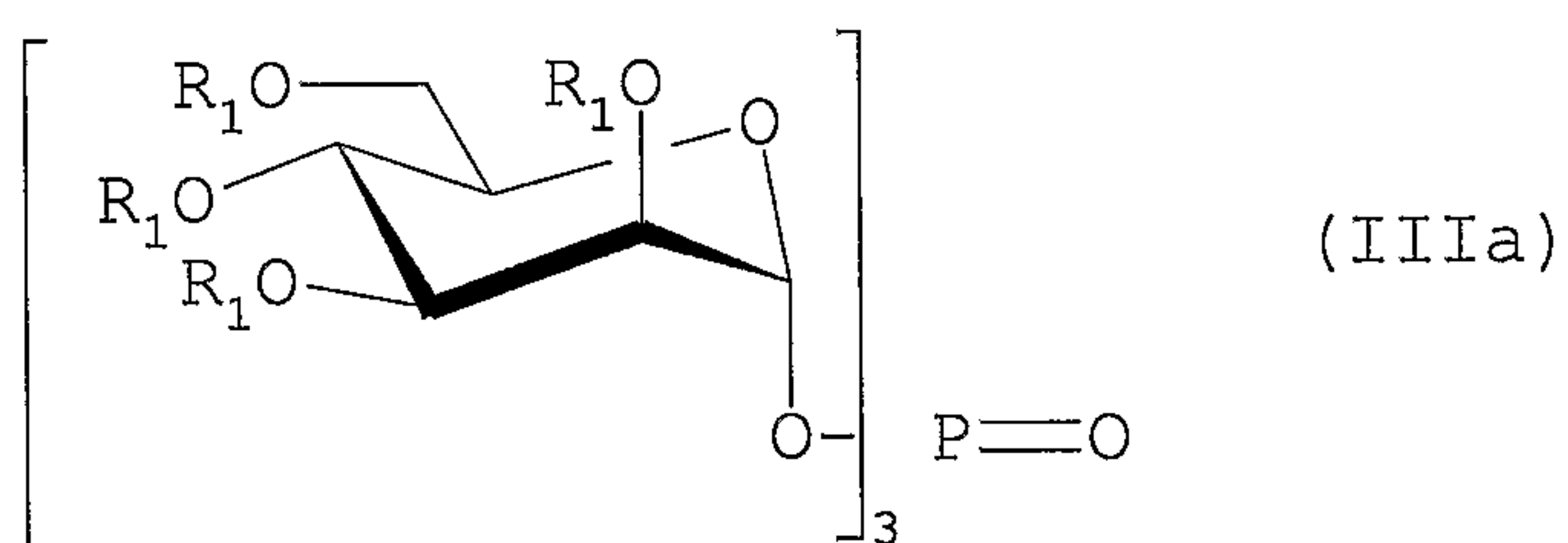
Tableau II

5



Produit	R ₁	R
Ex. 1	Ac	O-CH ₂ CH ₃
Ex. 2	Ac	O-CH ₂ C ₆ H ₅
Ex. 3	Ac	O-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-NO ₂)
Ex. 4	CO-iPr	OH
Ex. 5	Ac	O-C ₆ H ₅

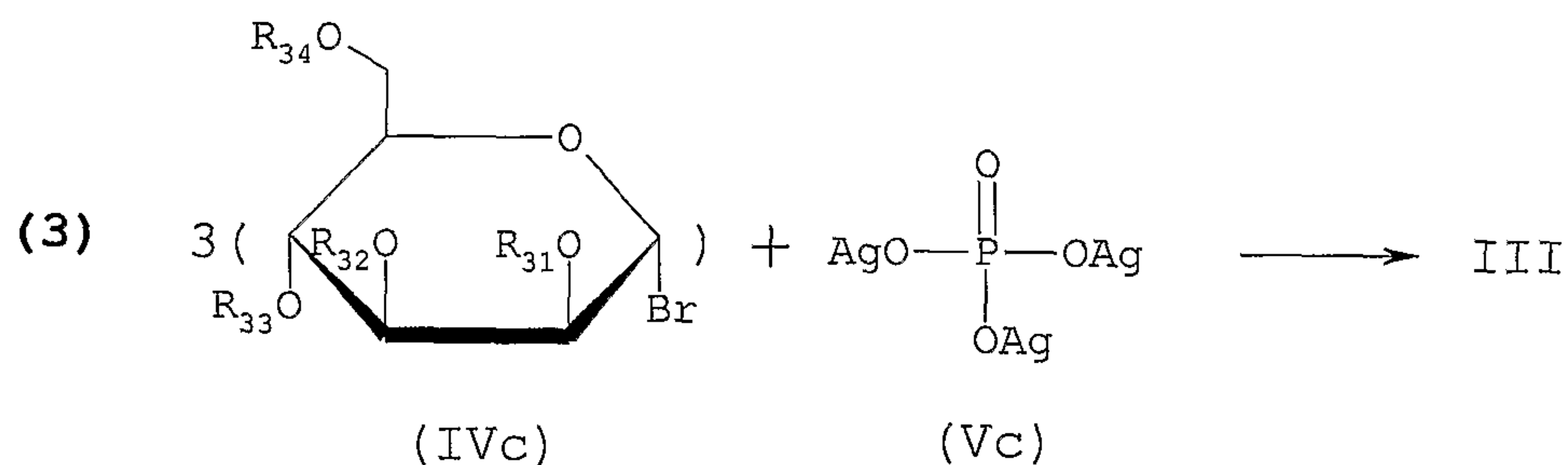
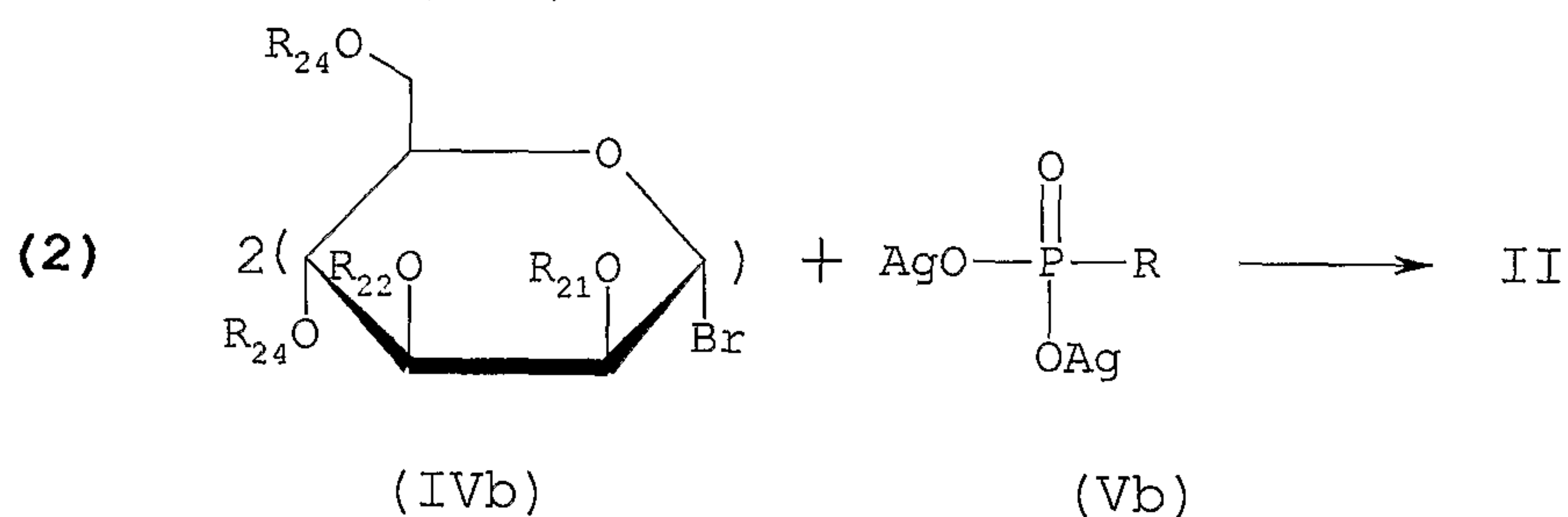
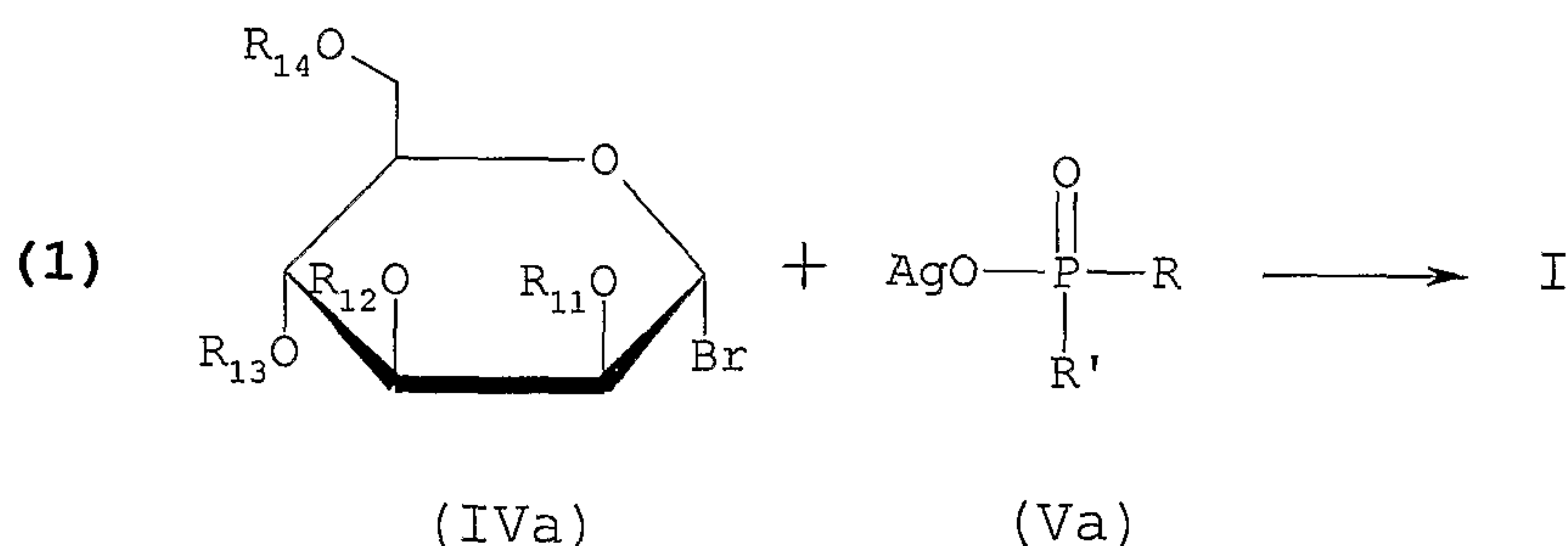
Ex. 6	CO-tBu	O-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OCH ₃)
Ex. 7	CO-tBu	O-CH ₂ -1Napht
Ex. 8	CO-tBu	O-C ₆ H ₅
Ex. 9	CO-tBu	O-CH ₂ -O-CO-tBu
Ex. 10	CO-tBu	εLys
Ex. 11	Ac	O-CH ₂ -1Napht
Ex. 12	CO-iPr	O-CH ₂ C ₆ H ₅
Ex. 13	CO-iPr	O-C ₆ H ₅
Ex. 14	Ac	βThr
Ex. 15	CO-Pr	βSer
Ex. 16	CO-iPr	pTyr
Ex. 17	Ac	εLys
Ex. 18	Ac	O-Far
Ex. 19	Ac	O-Ger
Ex. 20	Ac	O-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
Ex. 21	Ac	O-(CH ₂) ₂ -CH=C(CH ₃) ₂

Tableau III

5

Produit	R ₁
Ex. 33	COCH ₃
Ex. 34	CO-CH ₂ CH ₃
Ex. 35	CO-Pr
Ex. 36	CO-iPr
Ex. 37	CO-tBu
Ex. 38	CO-iBu
Ex. 39	CO-Bu

Les composés de formule I, II ou III peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Le procédé de synthèse, que l'on, préconise selon l'invention met en œuvre les réactions de substitution nucléophile (1), (2) ou (3) qui suivent :



Chacune de ces réactions (1), (2) et (3) est mise en œuvre à une température de 15 à 40 °C, de préférence à la température ambiante (RT = 15-25 °C) dans un solvant inerte approprié, en présence d'un tamis moléculaire. Un tel solvant est avantageusement le toluène. Le tamis moléculaire que l'on préconise de façon avantageuse est un tamis moléculaire de 4 Å (i. e. 0,4 μm).

Avantageusement, les opérations de protection, déprotection puis reprotection sont incluses dans les mécanismes réactionnels du procédé

de préparation selon l'invention, à savoir :

- (1°) protection des groupes OH en positions 2, 3, 4 et 6 du reste mannopyranosyle lors de la synthèse des composé de formule IVa, IVb ou IVc, en amont des réactions (1), (2) ou (3), par acylation desdits groupes OH ;
- (2°) protection du ou des groupes acides R (ou R') = OH liés à l'atome de phosphore dans la formule Va, Vb ou Vc, par exemple au moyen d'un groupe R (ou R') = alkoxy (notamment éthyloxy), aryloxy (notamment phénoxy, 1-naphtyloxy ou 2-naphtyloxy) ou arylalkyloxy (notamment benzyloxy, 1-naphtylméthoxy ou 2-naphtylméthoxy), en amont de la réaction (1), (2) ou (3), par estérification du ou des groupes acides PO-OH avec un alcool ou dérivé ;
- (3°) mise en oeuvre de la réaction (1), (2) ou (3) ;
- (4°) le cas échéant, déprotection du groupe alkoxy R (ou R') différent de OH pour obtenir la ou les fonctions acides PO-OH ;
- (5°) reprotection du ou des groupes acides R = OH, ainsi obtenus, par réaction d'estérification avec un alcool ou dérivé différent de celui de l'étape (2°) ou, respectivement, par réaction d'amidification avec une amine pour obtenir de nouveaux amides du type PO-NZ₁-A-CH(NH₂)COOH (où Z₁ est défini comme ci-dessus, et les fonctions NH₂ et COOH peuvent être protégées).

En pratique, il n'est pas nécessaire d'envisager la protection, la déprotection puis la reprotection des groupes OH en positions 2, 3, 4 et 6 du reste mannopyranosyle. Il suffit de partir d'un composé de formule IVa, IVb ou IVc comportant le reste acyle final souhaité en positions 2, 3, 4 et 6.

Pour ne pas compliquer les modalités de synthèse, on préfère plutôt avoir :

- (1°) $R_{11} = R_{12} = R_{13} = R_{14}$,
 $R_{21} = R_{22} = R_{23} = R_{24}$, et
 $R_{31} = R_{32} = R_{33} = R_{34}$, d'une part ; et
- (2°) $R = R'$, d'autre part.

En bref, l'on préconise selon l'invention un dérivé de (α -D-mannopyranosyl-1) phosphate qui est caractérisé en ce que :

- dans la formule I, $R = R'$, d'une part, et le groupe OH-protecteur des

groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannopyranosyle est tel que : $R_{11} = R_{12} = R_{13} = R_{14} =$ acyle en C_2-C_6 , d'autre part ;

- dans la formule II, le groupe OH-protecteur des groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannopyranosyle est tel que :

$R_{21} = R_{22} = R_{23} = R_{24} =$ acyle en C_2-C_6 ; et

- dans la formule III, le groupe OH-protecteur des groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannopyranosyle est tel que :

$R_{31} = R_{32} = R_{33} = R_{34} =$ acyle en C_2-C_6 .

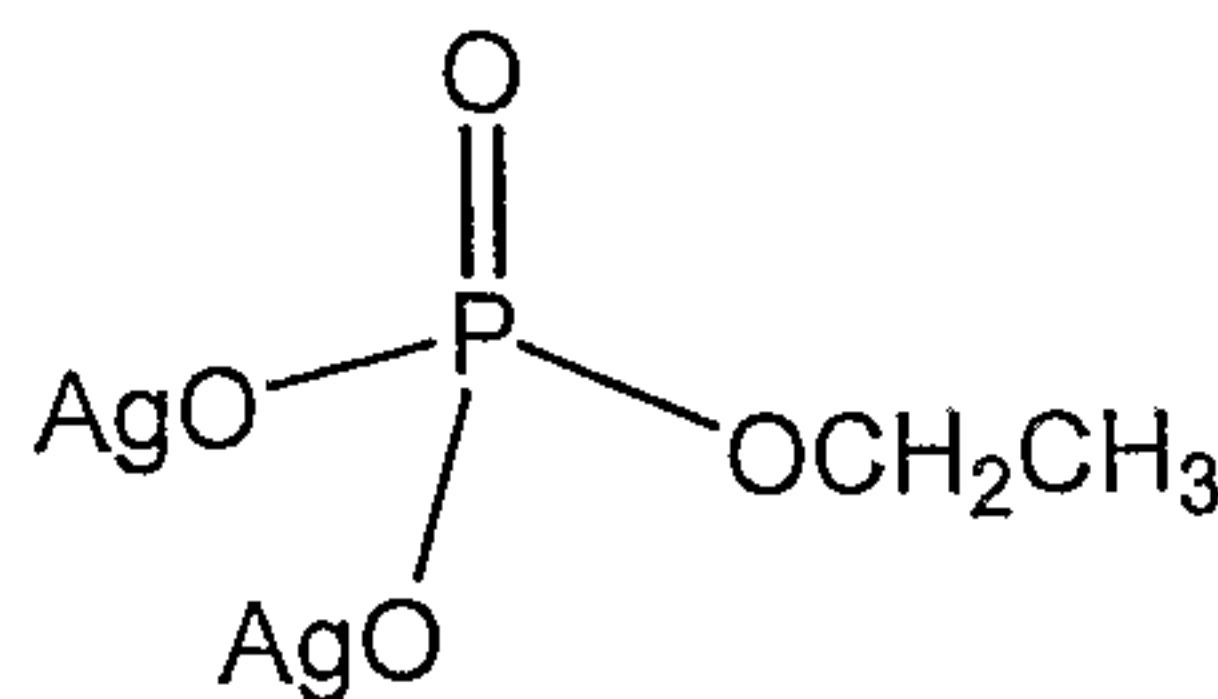
Les produits de l'invention peuvent être administrés chez les patients souffrant du syndrome CDG-la par voie orale qui est la voie la plus simple d'emploi et la plus appropriée chez la majorité des patients. Selon l'état des connaissances actuelles; une dose quotidienne délivrant environ 300 à 750 mg/kg de poids corporel de Man-1 P semble indiquée, eu égard aux doses de mannose utilisées dans le traitement *per os* du syndrome CDG-Ib dont le déficit enzymatique est juste en amont dans la séquence métabolique conduisant au mannose-6 phosphate, qui est le substrat de la PPM2.

Comme indiqué plus haut, les dérivés de (α -D-mannopyranosyl-1) phosphate, dans lesquels R (ou R') = OH, sont utilisables en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule I ou II où R est différent de OH.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture de la description qui va suivre (i) d'exemples de préparation et (ii) de résultats d'essais pharmacologiques. Bien entendu l'ensemble de ces éléments n'est nullement limitatif mais est fourni à titre d'illustration.

Préparation I

Monoéthyl phosphate d'argent



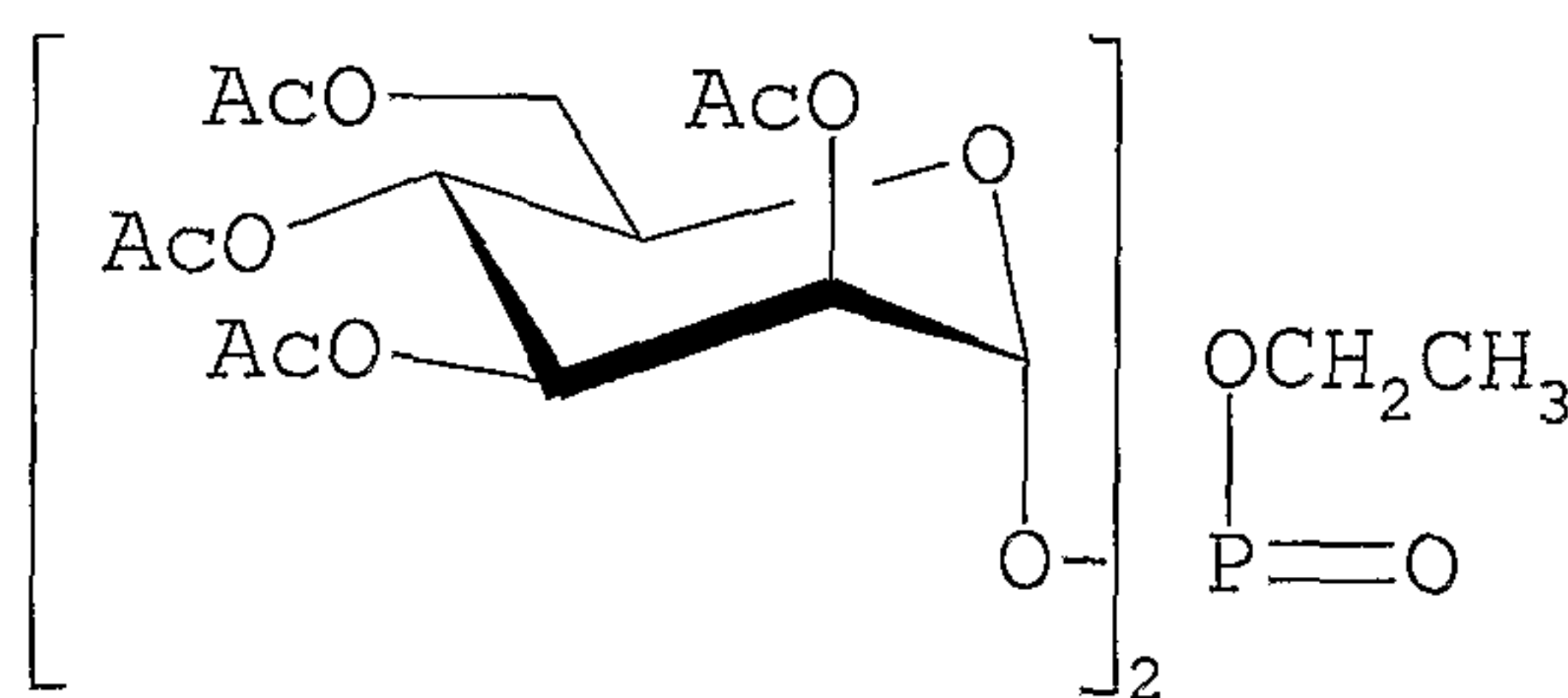
L'acide phosphoreux (5 g ; 61 mmol) est solubilisé dans une solution

d'éthanol (53 mL) et de triéthylamine (30 mL ; 6,75 mmol). L'iode (23,2 g ; 91,4 mol) est ensuite ajouté en portions dans la solution refroidie à 5°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est versé dans l'acétone (400 mL) à 0°C et un excès de cyclohexylamine (20 mL) est ajouté. Le précipité
 5 formé est filtré, lavé à l'acétone et recristallisé dans l'éthanol à chaud. Le rendement en éthyl phosphate de dicyclohexylammonium est de 80%.

Une solution d'éthyl phosphate de dicyclohexylammonium dans l'eau distillée est échangée sur une colonne (5 x 3,5 cm) de Dowex 50W x 8 - 100 sous forme Na⁺. La résine est lavée avec 5 volumes d'eau pure par
 10 rapport à la résine. Après concentration des éluats, le produit sous forme de sel de sodium (1,684 mg; 1 mmol) est repris dans l'eau (2 mL) et une solution de AgNO₃ (378,8 mg ; 2,23 mmol) dans l'eau (2 mL) est ajoutée. Le mélange est agité à l'obscurité, à température ambiante. Le précipité formé est ensuite filtré, rincé successivement à l'eau à 0°C, l'éthanol et
 15 l'éther, puis séché. Le monoéthyl phosphate d'argent, ainsi obtenu, est conservé à -20°C.

Préparation II (Ex. 1)

Ethyle di[2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyl-1] phosphate
 [Autre nomenclature : phosphate de di(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyl-1) et d'éthyle]
 20



Le monoéthyl phosphate d'argent (333 mg ; 0,9 mmol), obtenu selon
 25 le procédé de la Préparation I, est agité, en suspension dans le toluène anhydre (3 ml) avec un tamis moléculaire 4Å activé, pendant 30 minutes à température de 15-20 °C. Une solution de 1-bromo-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- α -D-mannopyranose (732,3 mg ; 1,78 mmol) dans le toluène (2 mL) est ajoutée et le mélange est agité à température ambiante pendant 6
 30 h. Après filtration sur célite et évaporation du toluène, le mélange est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant :

cyclohexane/acétate d'éthyle : 5/5 v/v avec 3 ‰ de triéthylamine). Le produit attendu est obtenu pur avec un rendement de 65% (455 mg ; 0,59 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = + 38$ (c 1,0 ; CH₂Cl₂)

5

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 5,72 (d, 2 H, $J_{1,2} = 5,5$ Hz, H-1), 5,32-5,39 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4), 4,12-4,42 (m, 8 H, H-5, 2H-6, CH₂-CH₃), 2,02 ; 2,08 ; 2,12 ; 2,19 (s, 24 H, 4 acétyles), 1,43 (t, 3 H, $J = 7,25$ Hz, CH₂-CH₃)

10 **RMN ¹³C** (CDCl₃, 63 MHz) : δ 170,6 ; 169,9 ; 169,8 ; 169,6 (CO acétates), 95,6 ; 95,5 (2 d, $J_{C1-P} = 6,3$ Hz, C-1^A, C-1^B), 70,8 ; 70,6 (C-5^A, C-5^B), 68,9 ; 68,7 (2 d, $J_{C2-P} = 3$ Hz, C-2^A, C-2^B), 68,2 (C-4^A, C-4^B), 65,5 (d, $J_{C-P} = 6,3$ Hz, CH₂CH₃), 65,4 ; 65,2 (C-3^A, C-3^B), 62,0 ; 61,8 (C-6^A, C-6^B), 20,7 (CH₃ acétates), 16,2 (d, $J_{C-P} = 6,2$ Hz, CH₃CH₂)

15

RMN ³¹P (CDCl₃, 250 MHz) : δ -15 ppm

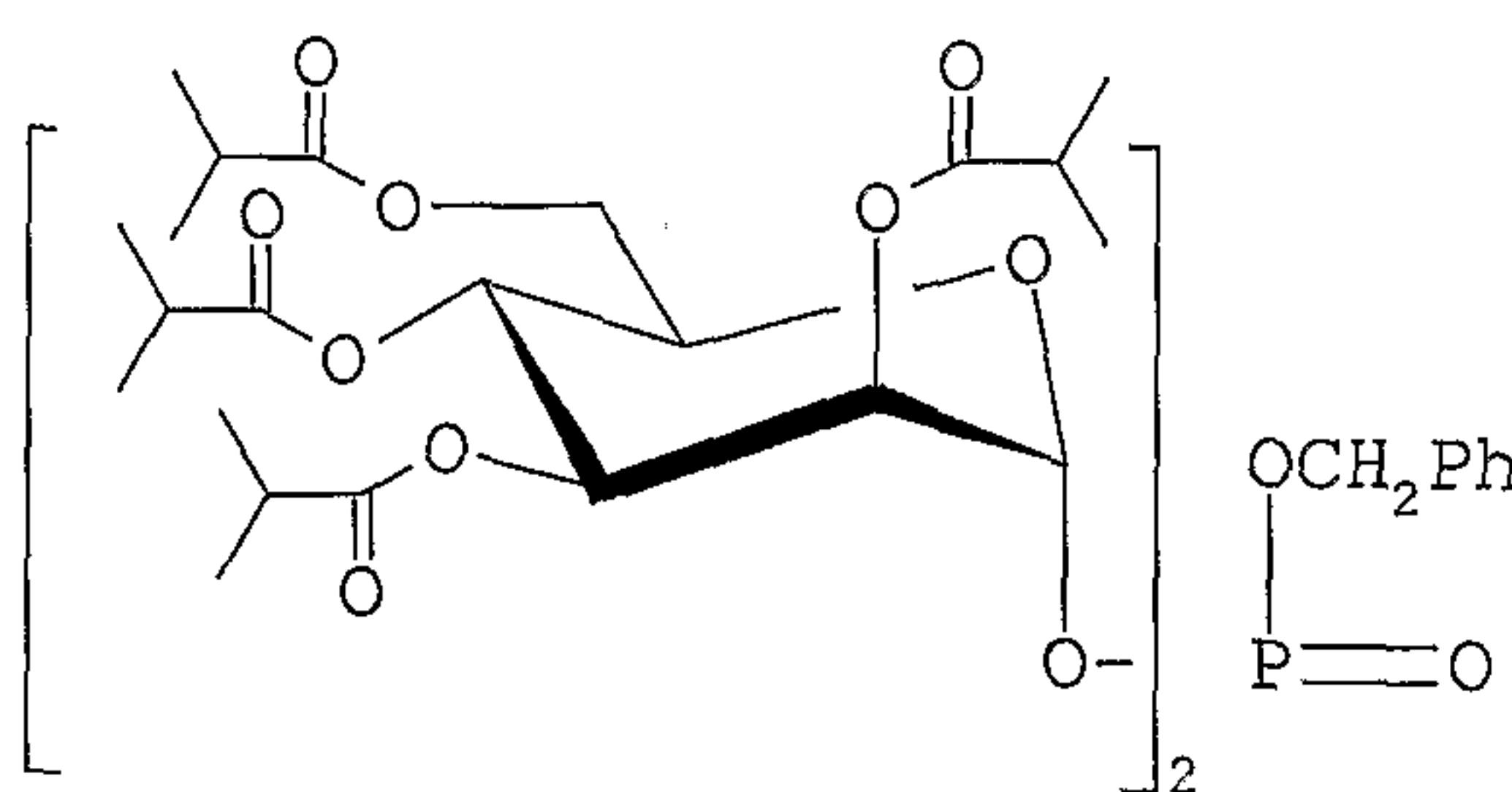
SMHR Electrospray (mode positif) : calculé pour C₃₀H₄₇O₂₂NP [M + NH₄]⁺ : 804,2327 ; trouvé : 804,2329.

20

Préparation III (Ex. 12)

Benzyle di(2,3,4,6-tétra-O-iso-butyryl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphate
[Autre nomenclature : phosphate de di(2,3,4,6-tétra-O-iso-butyryl- α -D-mannopyranosyl-1) et de benzyle]

25



30 Le benzylphosphate de diargent (148,08 mg ; 0,368 mmol) en suspension dans le toluène anhydre (3mL) avec un tamis moléculaire 4Å activé (0,5 g) est agité pendant 30 min à température ambiante. Ensuite, une solution de 1-bromo-(2,3,4,6-tétra-O-iso-butyryl)- α -D-mannopyranose

(350 mg ; 0,67 mmol) est ajoutée sous argon et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. Après filtration et évaporation des solvants, le résidu repris dans du CH₂Cl₂ est purifié sur une colonne de Sephadex LH-20 et élué avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH : 7/3 v/v. Le produit attendu, est isolé avec un rendement de 80% (280 mg ; 0,26 mmol).

$$[\alpha]_D^{20} = + 44 \text{ (c 1.0, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 5,71 (d, 1 H, $J_{H1a-P} = 7,5$ Hz, H-1^A), 5,69 (dd, 1 H, $J_{H1B-P} = 5,6$ Hz, $J_{H1B-2} = 1,5$ Hz, H-1^B), 5,52 ; 5,47 (2 dd, 2 H, $J_{H4-5} = 10$ Hz, $J_{H4-3} = 10$ Hz, H-4), 5,42-5,34 (m, 2H, H-3), 5,29 (t, 2 H, $J_{H2-3} = 2,5$ Hz, H-2), 5,19 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH₂ benzyle), 4,40 (dd, 1 H, $J_{H6a-5a} = 2,5$ Hz, $J_{H6a-6b} = 12,5$ Hz, H-6^A), 4,27 (d, 1 H, $J_{H5b-4} = 10$ Hz, H-5^B), 4,15-4,00 (m, 3 H, H-5^A, H-6^B, H-6'^A), 3,90 (d, 1 H, $J_{H6'a-6'b} = 10$ Hz, H-6'^B), 2,64-2,36 (m, 8 H, CH(CH₃)₂), 1,26 -1,00 (m, 48 H, CH(CH₃)₂).

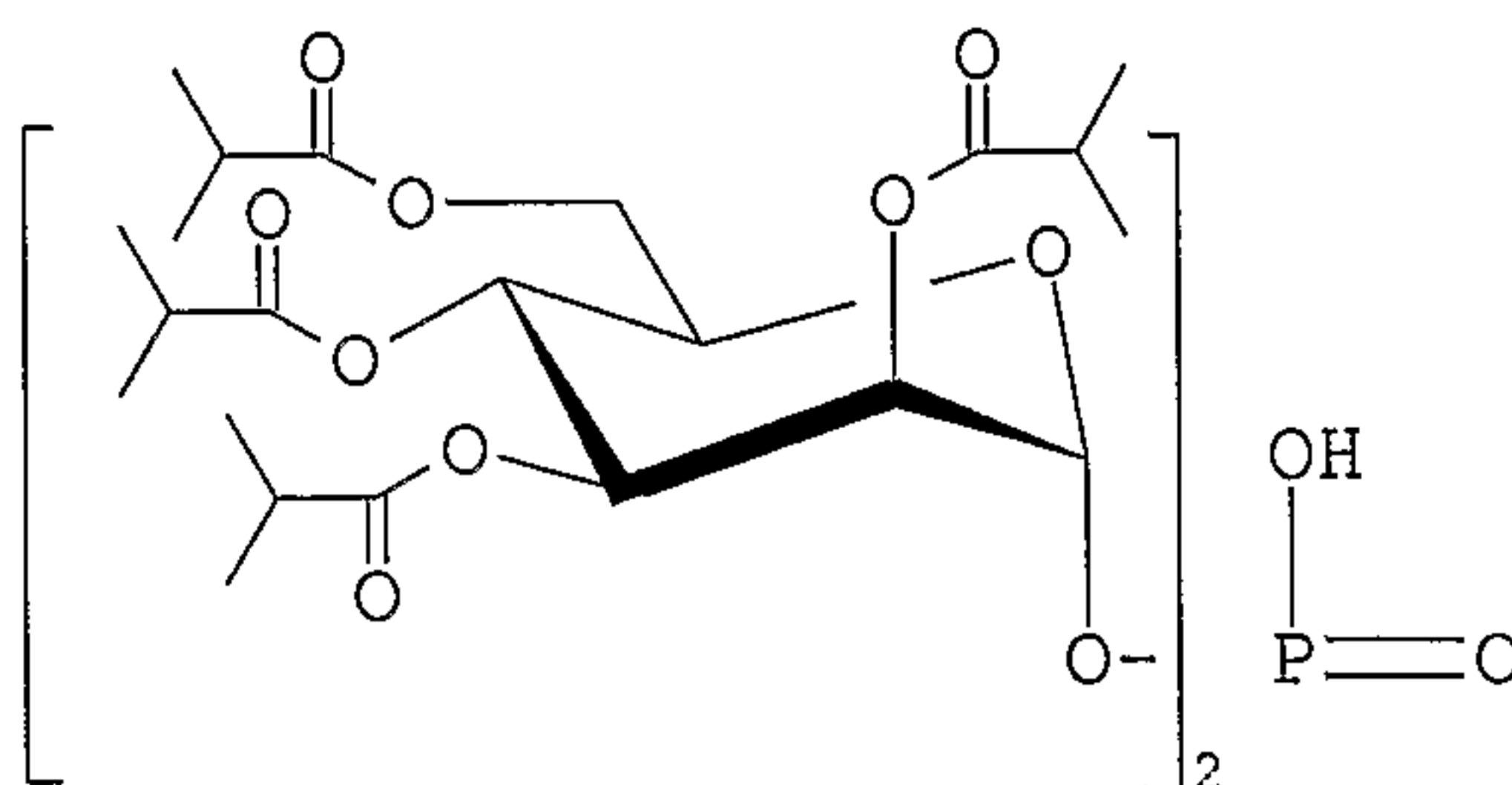
RMN ¹³C (CDCl₃, 63 MHz): δ 176,7 ; 176,6 ; 175,8 ; 175,6 (CO isobutyrate), 135,1 (d, $J_{C-P} = 6,8$ Hz, C_{quat} aromatique), 129,4 ; 129,2 ; 128,6 (CH aromatiques), 96,0 ; 96,3 (C-1^A, C-1^B), 71,4 ; 71,2 (C-5^A, C-5^B), 70,9 (d, $J_{C-P} = 6,3$ Hz, CH₂Ph), 68,7 (C-2, C-3), 64,5 (C-4), 61,2 (C-6), 34,2 (CH(CH₃)₂), 19,3 ; 19,1 (CH(CH₃)₂)

RMN ³¹P (CDCl₃, 250 MHz) : δ -15,5 ppm

SMHR Electrospray (mode positif) : calculé pour C₅₁H₇₇O₂₂PNa [M+Na]⁺ : 1095,4542 ; Trouvé : 1095,4521

Préparation IV (Ex. 4)

Di(2,3,4,6-tétra-O-isobutyryl-α-D-mannopyranosyl-1) hydrogénophosphate
[Autre nomenclature : hydrogénophosphate de di(2,3,4,6-tétra-O-isobutyryl-α-D-mannopyranosyl-1)]



Le benzyle di(2,3,4,6-tétra-O-isobutyryl- α -D-mannopyranosyl-1) phosphate (48 mg ; 44,8 μ mol), obtenu selon le procédé de la Préparation III, est agité dans le méthanol (2 mL) en présence de Pd/C 10% (20 mg) sous atmosphère de H₂ pendant 5h. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et les solvants évaporés. Le produit débenzylé attendu est obtenu avec un rendement de 93% (41 mg ; 41,7 μ mol)
 $[\alpha]_D^{20} = +9$ (c 1,0 ; CH₂Cl₂).

10

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 5,58 (d, 2 H, H-1, $J_{H1-P} = 5$ Hz), 5,20-5,50 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4), 4,32 (d, 4 H, $J_{H6-6'} = 10$ Hz, H-6, H-6'), 4,20 (m, 2H, H-5), 2,69-2,41 (m, 8H, CH(CH₃)₂), 1,27-1,00 (m, 48 H, CH(CH₃)₂)

15 **RMN ¹³C** (CDCl₃, 63 MHz) : δ 175,7; 176,4; 177,0 (CO isobutyrate), 94,4 (C-1), 70,0-69,0 (C-2, C-3, C-5), 66,0 (C-4), 62,0 (C-6), 34,2 (CH(CH₃)₂), 18,8; 19,2; 19,4 (CH(CH₃)₂)

RMN ³¹P (CDCl₃, 250 MHz) : δ -20 ppm

20

MSHR Electrospray (mode positif) : calculé pour C₄₄H₇₀O₂₂PNa₂ [M-H+2Na]⁺ : 1027,3892 ; Trouvé : 1027,3905

Essais pharmacologiques

25 Les composés de formule I, II et III ont été testés en tant que prodrogues (i. e. en tant que sources intracellulaires de Man-1 P), d'une part, pour évaluer leur toxicité et, d'autre part, pour apprécier leur capacité à inhiber l'incorporation de 2[³H]mannose au sein des glycoconjugués cellulaires. En effet, s'ils peuvent générer du Man-1 P dans les cellules, celui-ci sera en compétition avec le 2[³H]mannose-1 phosphate pour entrer dans la voie de biosynthèse des glycoprotéines (voir Eklund, E.A.,

30

et al. précité).

Les premiers résultats obtenus sont consignés dans le Tableau IV, qui suit. Les produits ont été testés (5 essais par produit et par dose) sur des lymphoblastes de malades CDG-Ia et leurs activités ("radioactivité", i. e. inhibition, par compétition, de la fixation de 2[³H]mannose-1 phosphate ; et "toxicité" cellulaire) ont été appréciées en pourcentage par rapport aux témoins (10 essais).

Ces résultats montrent que les meilleurs produits de l'art antérieur CP1, CP3 et CP6 (à la dose de 500 µM)) inhibent à au moins 90%, l'incorporation de 2[³H]mannose dans les glycoprotéines. Néanmoins, cet effet s'accompagne d'un doublement au moins de la mortalité cellulaire. Tous ces effets ont été observés sur des lymphoblastes issus de sujets sains et de patients CDG-Ia. En revanche, pour les produits des exemples 5, 11, 12 et 13 (utilisés à la dose de 500 µM), les premiers résultats sont très favorables. En effet, même si Ex. 5, Ex. 11, Ex. 12 et Ex. 13 sont moins efficaces que CP1, CP3 et CP6 à inhiber l'incorporation de mannose radioactif dans les glycoprotéines, ils sont toutefois beaucoup moins toxiques qu'eux. Le produit de l'exemple 4, qui est un produit acide de formule II (où R = OH), est moins toxique et thérapeutiquement plus intéressant que CP1, CP3 et CP6 ; cependant il semble thérapeutiquement moins efficace que Ex. 5, Ex. 11, Ex. 12 et Ex. 13.

Tableau IV

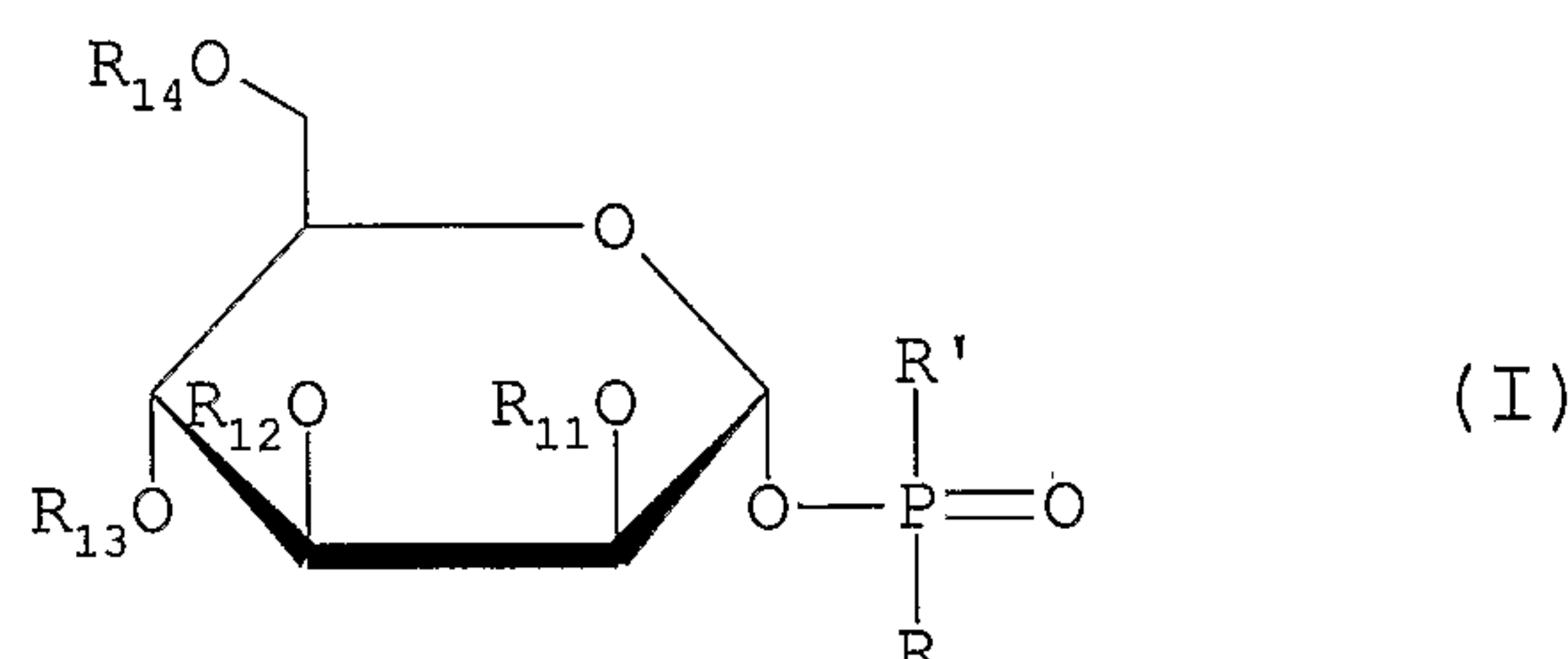
Produits	Radioactivité	Toxicité
CP1	92 %	210 %
CP3	90 %	205 %
CP6	91 %	201 %
Ex. 4*	100 %	100 %
Ex. 5	80 %	120 %
Ex. 11	40 %	115 %
Ex. 12	25 %	112 %
Ex. 13	21 %	110 %
Note (*) : composé acide (R = OH)		

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition pour une utilisation comme médicament, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une substance active choisie parmi l'ensemble constitué par :

(α) les mono(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I :

10



dans laquelle

15 R_{11} , R_{12} , R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur,

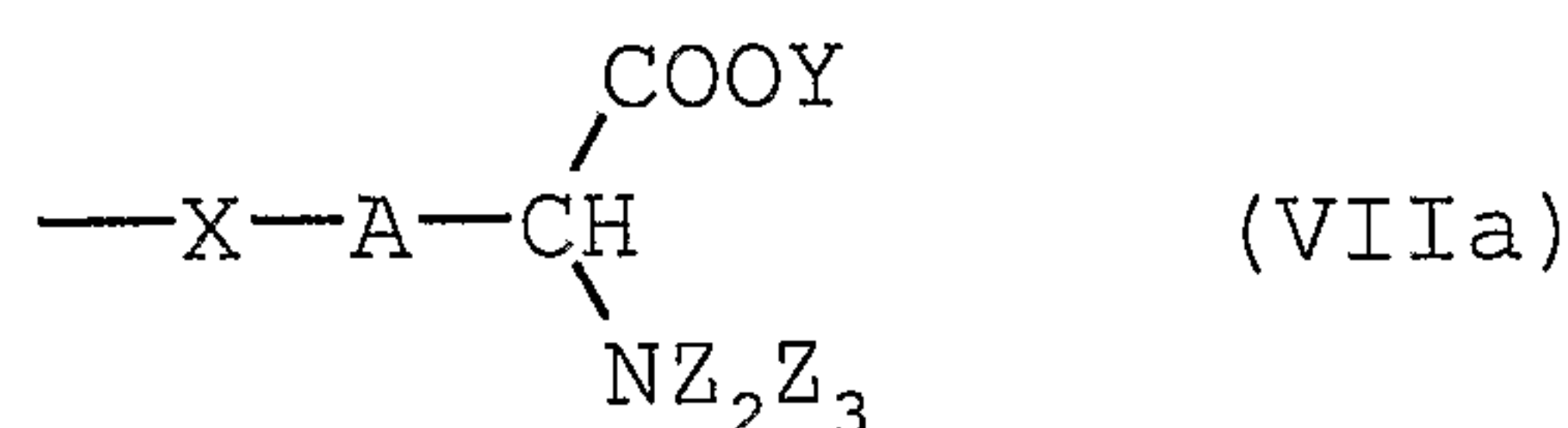
R et R', identiques ou différents, représentent chacun

- un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- 20 • un groupe arylalkylèneoxy, où le reste alkylène est en C₁-C₅, et le reste aryle, qui est en C₆-C₁₀, est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe de structure :

25 -O-CH(CH₃)-O-CO-alkyle, ou
 -O-CH(CH₃)-O-CO-O-alkyle

où le reste alkyle est en C₁-C₅,
- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- 30 • un reste OB, où B est un reste aliphatique en C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou

- ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁,
- un groupe aminoacide de structure VIIa :



5

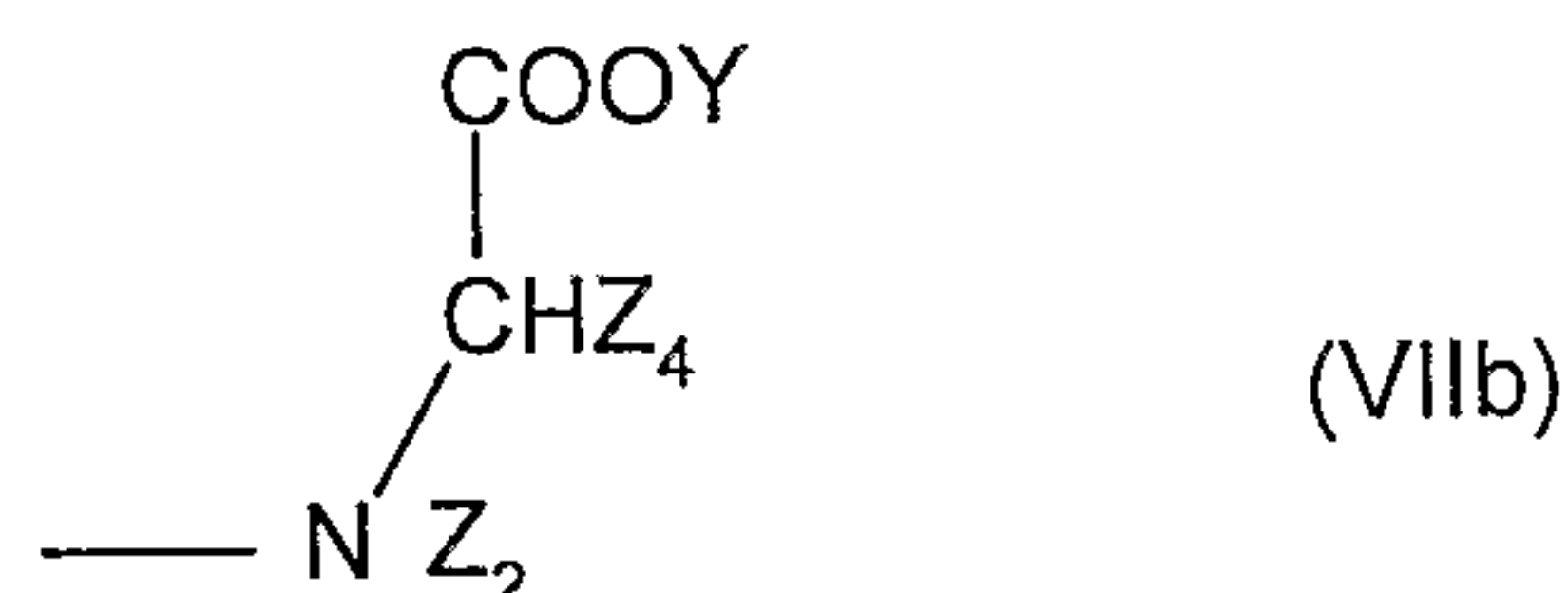
où

X est -O-, -S- ou -NZ₁-,Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

10

Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur,Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- un groupe aminoacide de structure VIIb :



15

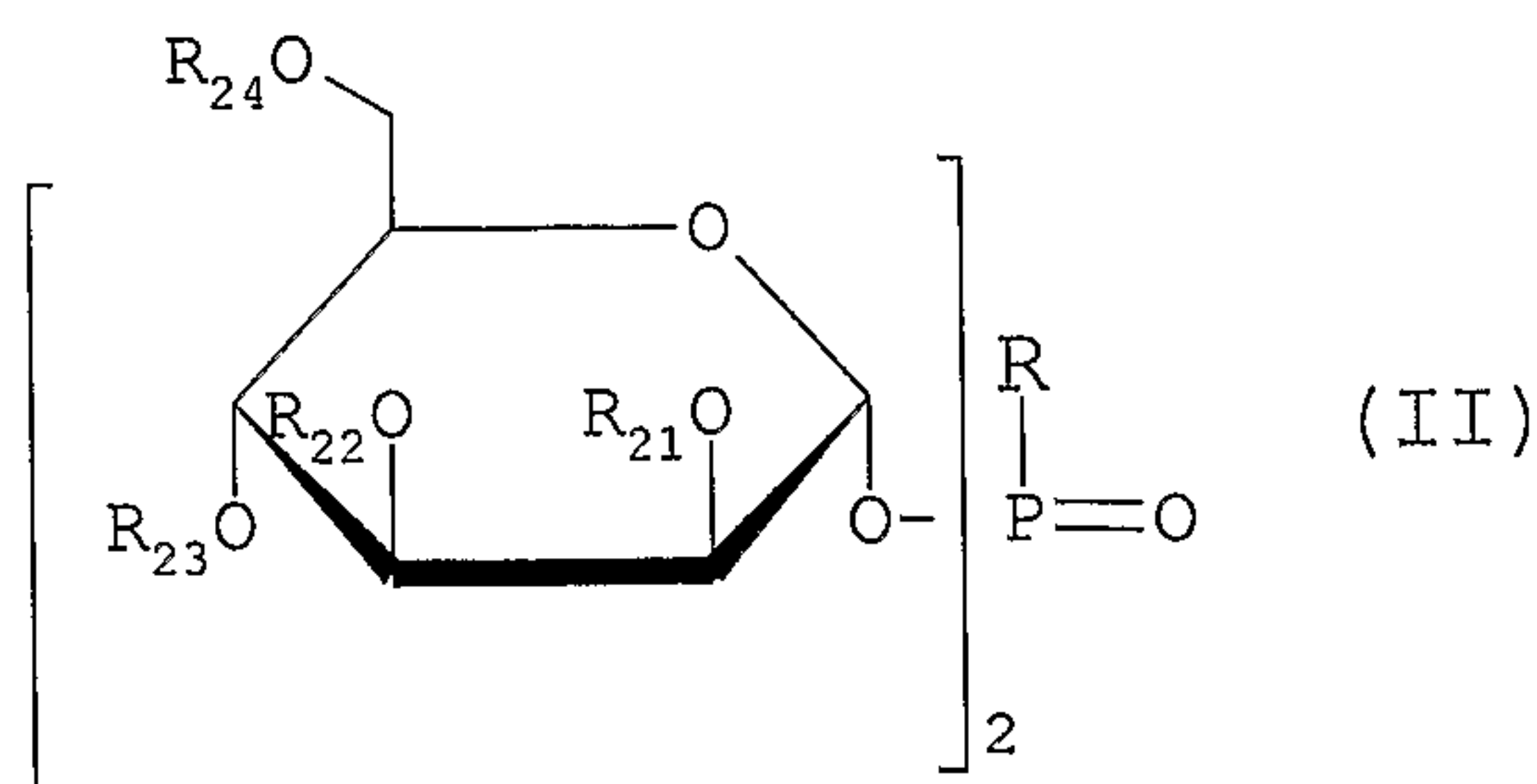
où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

20

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- (β) les di(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II :

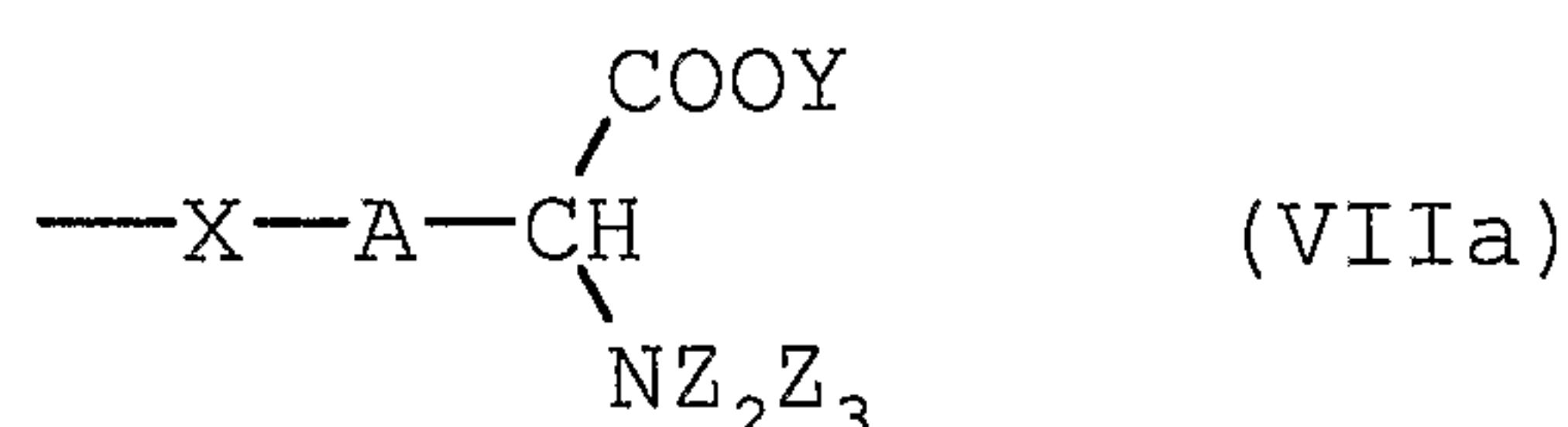


25

dans laquelle

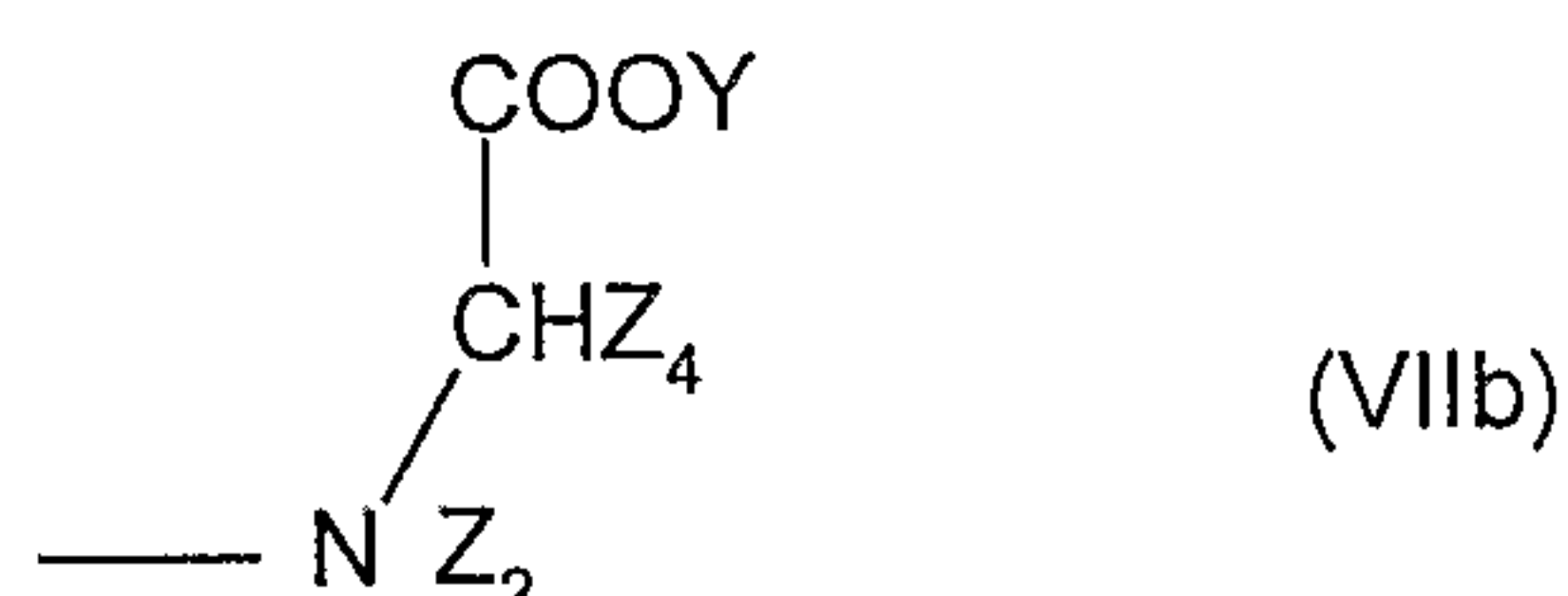
R₂₁, R₂₂, R₂₃ et R₂₄, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur, et R représente

- un groupe OH,
- 5 • un groupe alkoxy en C₁-C₂₀,
- un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- 10 • un groupe arylalkylèneoxy, où le reste alkylène est en C₁-C₅, et le reste aryle, qui est en C₆-C₁₀, est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe de structure:
 - 15 -O-CH(Q)-O-CO-alkyle, ou
 - O-CH(Q)-O-CO-O-alkyle
 - où Q est H ou CH₃, et le reste alkyle est en C₁-C₅,
- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- un reste OB, où B est un reste aliphatique en C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁, ou
- 20 • un groupe aminoacide de structure VIIa :



- 25 où
- X est -O-, -S- ou -NZ₁-,
- Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,
- A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),
- 30 Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur, et
- Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

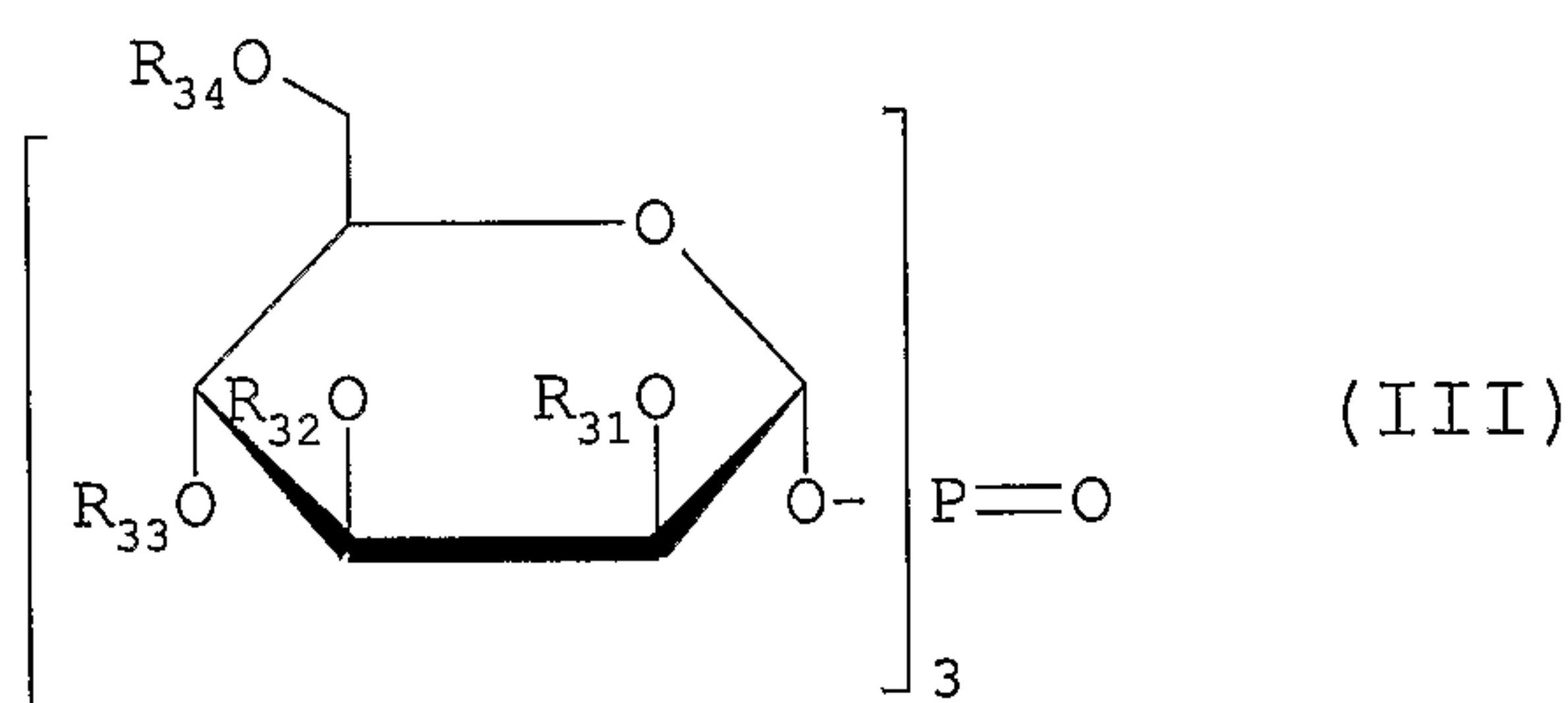
- un groupe aminoacide de structure VIIb :



où

- 5 Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,
 Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),
 Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- 10 (γ) les tri(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III :



dans laquelle

- 15 R₃₁, R₃₂, R₃₃ et R₃₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou groupe OH-protecteur ; et
 (δ) leurs mélanges.

2. Composition suivant la revendication 1, pour une utilisation comme médicament vis-à-vis du syndrome CDG-I.
- 20 3. Composition suivant la revendication 2, pour une utilisation comme médicament vis-à-vis du syndrome CDG-Ia.
4. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ledit groupe OH-protecteur des groupes hydroxyle en positions 2, 3, 4 et 5 du cycle mannopyranosyle est un groupe acyle.
- 25 5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que, dans les formules I, II et III, le groupe OH-protecteur des fonctions OH en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannosyle est un groupe acyle aliphatique en C₂-C₆.

6. Utilisation d'un dérivé de (mannosyl-1) phosphate, ladite utilisation étant caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance intervenant en tant que source intracellulaire de Man-1 P, qui est choisie parmi l'ensemble constitué par les composés

- 5 (α) mono(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I,
 (β) di(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II,
 (γ) tri(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III, et
 (δ) leurs mélanges,

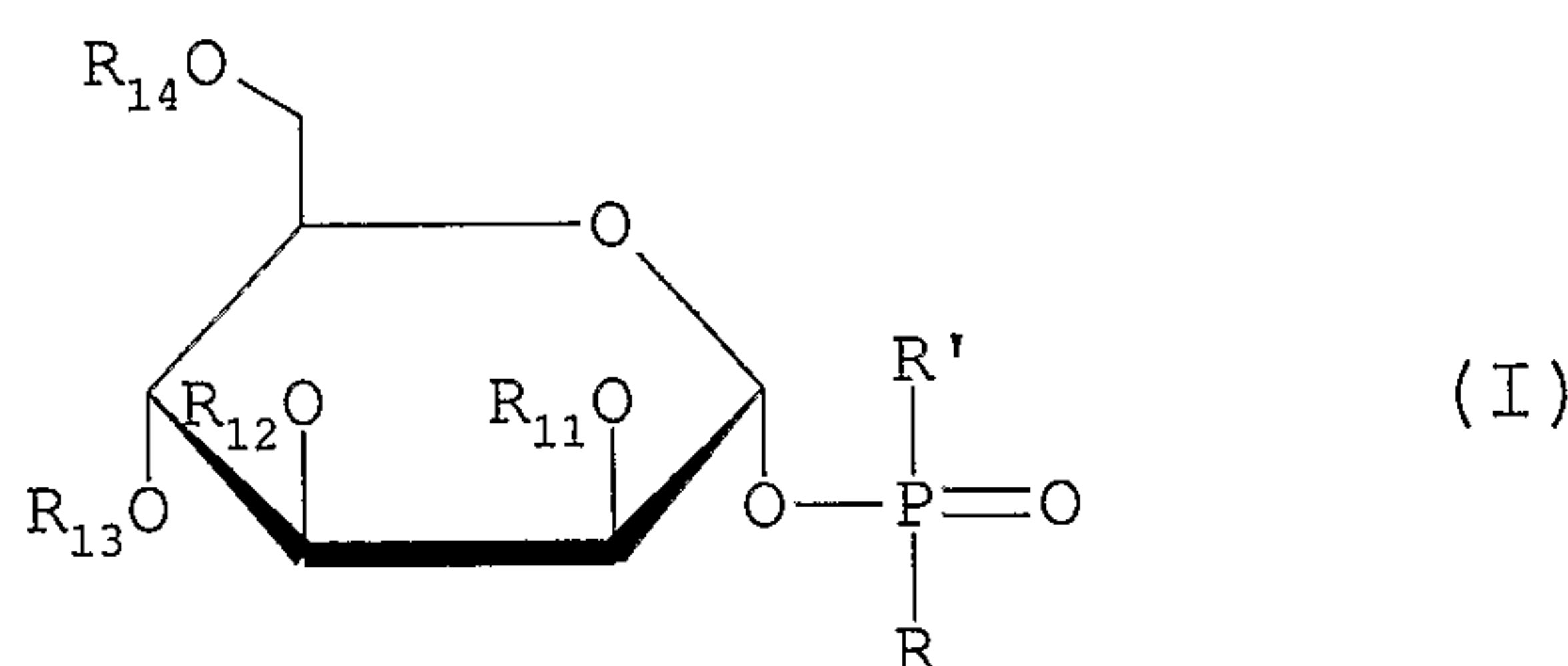
selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,

10 pour la préparation d'un médicament destiné à un usage en thérapeutique vis-à-vis du syndrome CDG-I, et en particulier vis-à-vis du syndrome CDG-Ia.

7. Dérivé de mannosyl-1 phosphate, pour une utilisation comme médicament, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué

15 par :

- (α) les mono(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule I :



20 dans laquelle

R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur,

R et R', identiques ou différents, représentent chacun

- un groupe aryloxy en C₆-C₁₀ (notamment phénoxy, 1-naphtyloxy ou 2-naphtyloxy) susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,
- un groupe arylalkylèneoxy (notamment OCH₂CH₂C₆H₅, OCH₂C₆H₅, 1-naphtylméthyloxy ou 2-naphtylméthyloxy), où le reste alkylène est en C₁-C₅, et le reste aryle, qui est en C₆-C₁₀, est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes

alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅, halogéno, CF₃ et/ou nitro,

- un groupe de structure :

-O-CH(CH₃)-O-CO-alkyle, ou

-O-CH(CH₃)-O-CO-O-alkyle

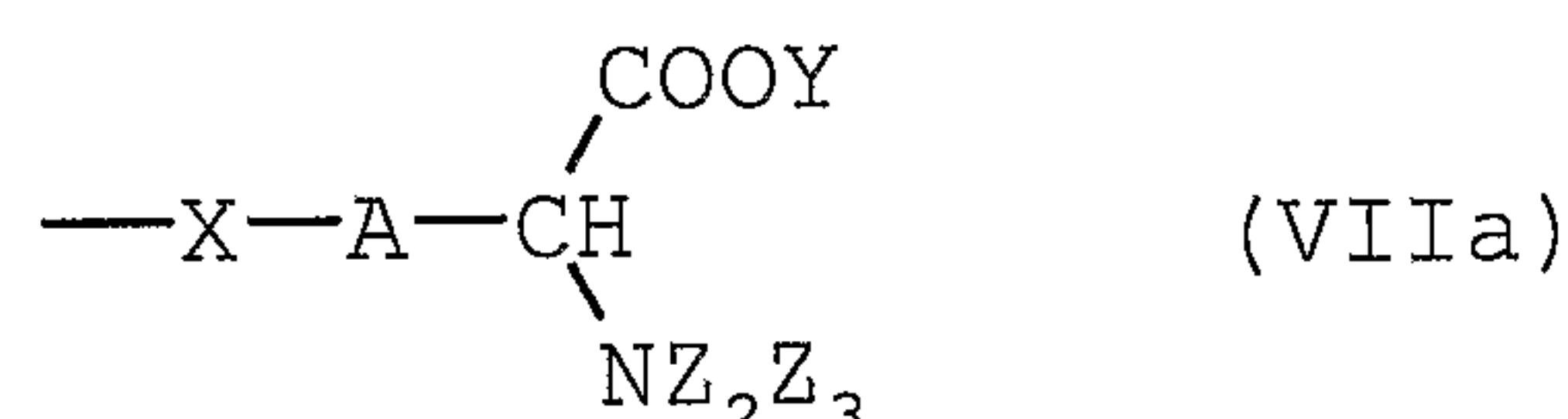
5 où le reste alkyle est en C₁-C₅,

- un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,

- un reste OB, où B est un reste aliphatique en C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁, ou

10

- un groupe aminoacide de structure VIIa :



où

15

X est -O-, -S- ou -NZ₁-,

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

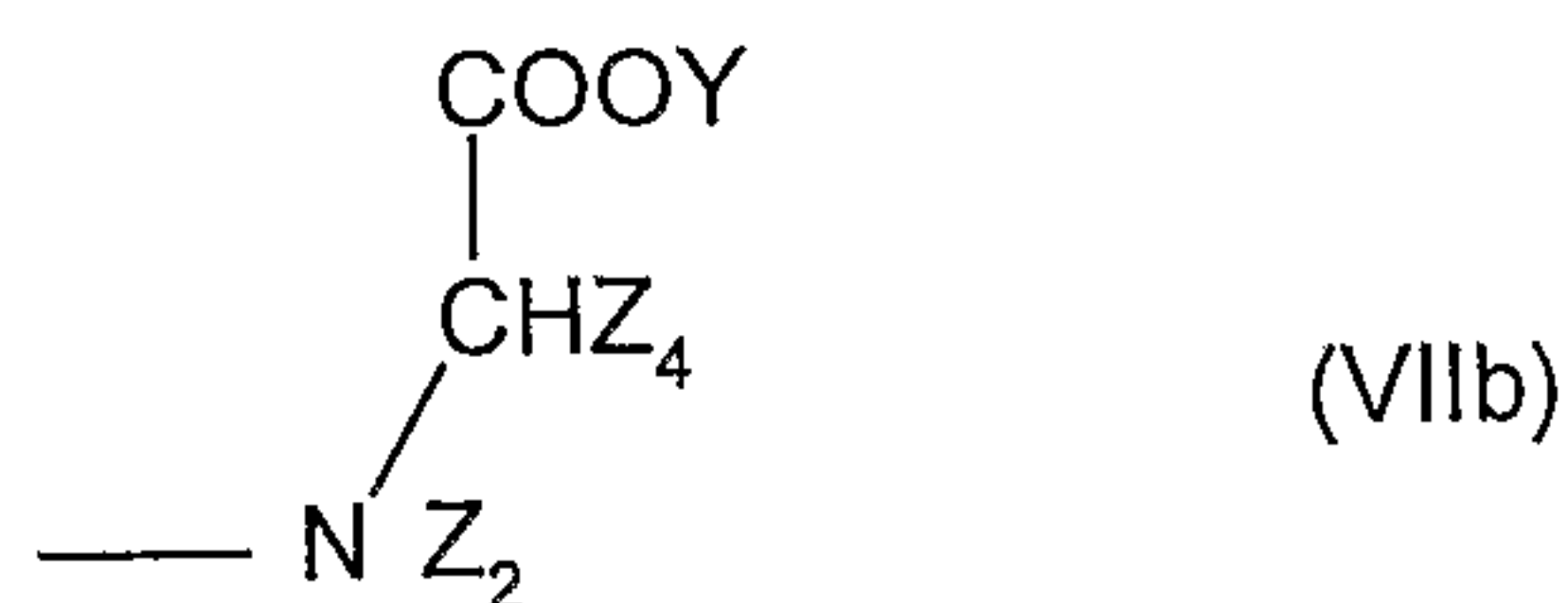
Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur,

20

et

Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- un groupe aminoacide de structure VIIb :



25

où

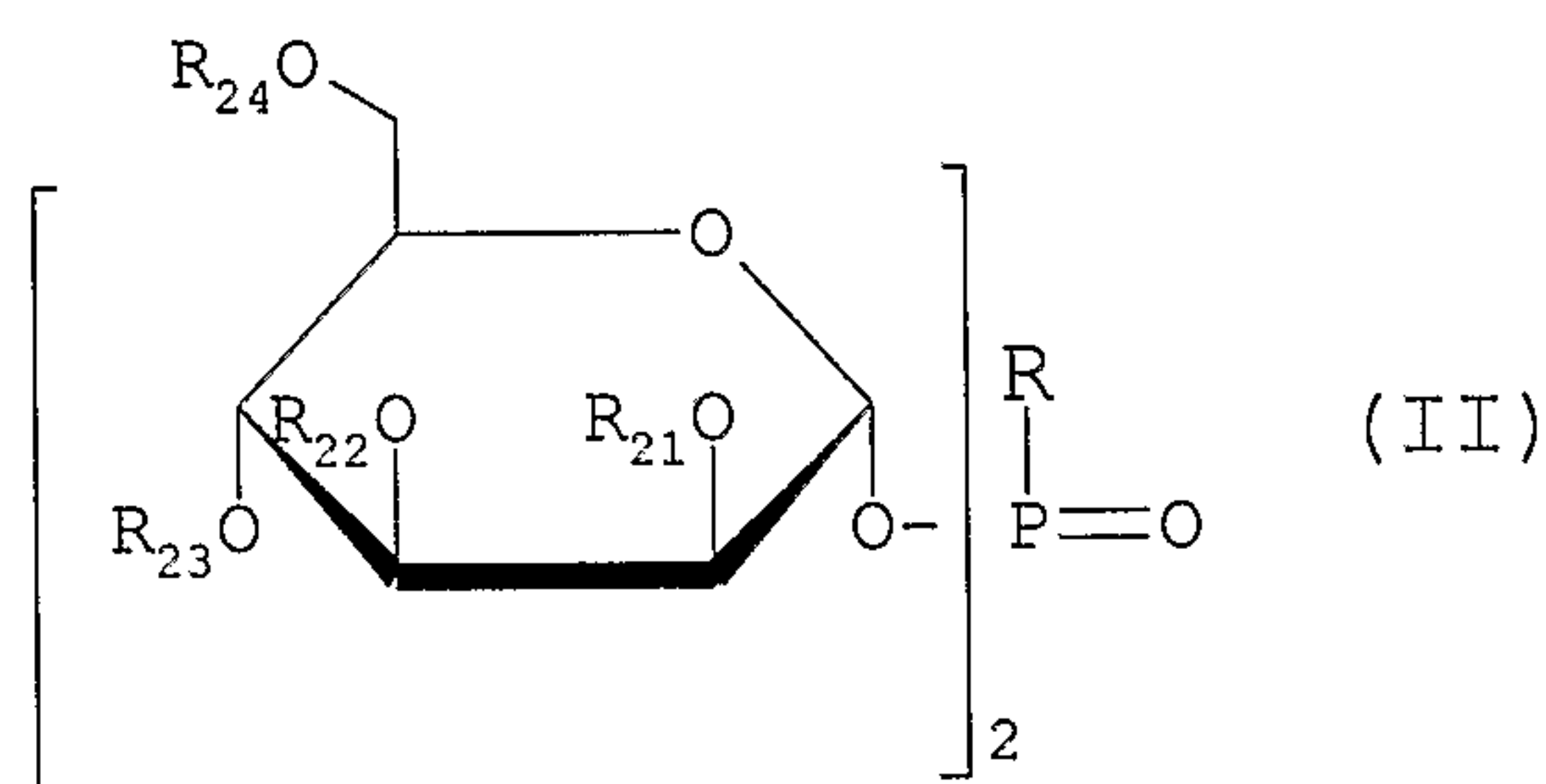
Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

30

Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

(β) les di(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule II :



5 dans laquelle

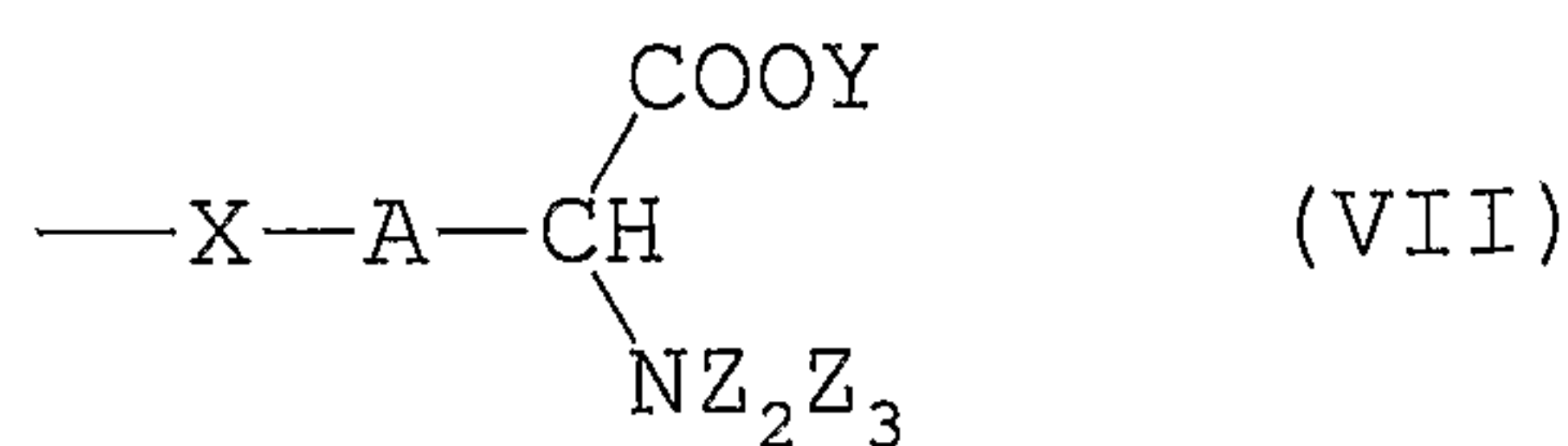
R_{21} , R_{22} , R_{23} et R_{24} , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe OH-protecteur, et

R représente

- un groupe OH,
- 10 • un groupe alkoxy en C_1 - C_{20} (de préférence en C_1 - C_5),
- un groupe aryloxy en C_6 - C_{10} susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1 - C_5 , alkoxy en C_1 - C_5 , halogéno, CF_3 et/ou nitro,
- un groupe arylalkylèneoxy (notamment benzyloxy, phényléthoxy, 1-naphtylméthyloxy ou 2-naphtylméthyloxy), où le reste alkylène est en C_1 - C_5 , et le reste aryle, qui est en C_6 - C_{10} , est susceptible d'être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1 - C_5 , alkoxy en C_1 - C_5 , halogéno, CF_3 et/ou nitro,
- 15 • un groupe de structure:

-O-CH(Q)-O-CO-alkyle, ou
- O-CH(Q)-O-CO-O-alkyle

où Q est H ou CH_3 , et le reste alkyle est en C_1 - C_5 ,
- un groupe -O- CH_2 -CH(OH)- CH_2 OH, où les groupes OH peuvent être protégés,
- 25 • un reste OB, où B est un reste aliphatique en C_2 - C_{21} éthyléniquement insaturé à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C_5 - C_{21} , ou
- un groupe aminoacide de structure VII :



où

X est -O-, -S- ou -NZ₁-,

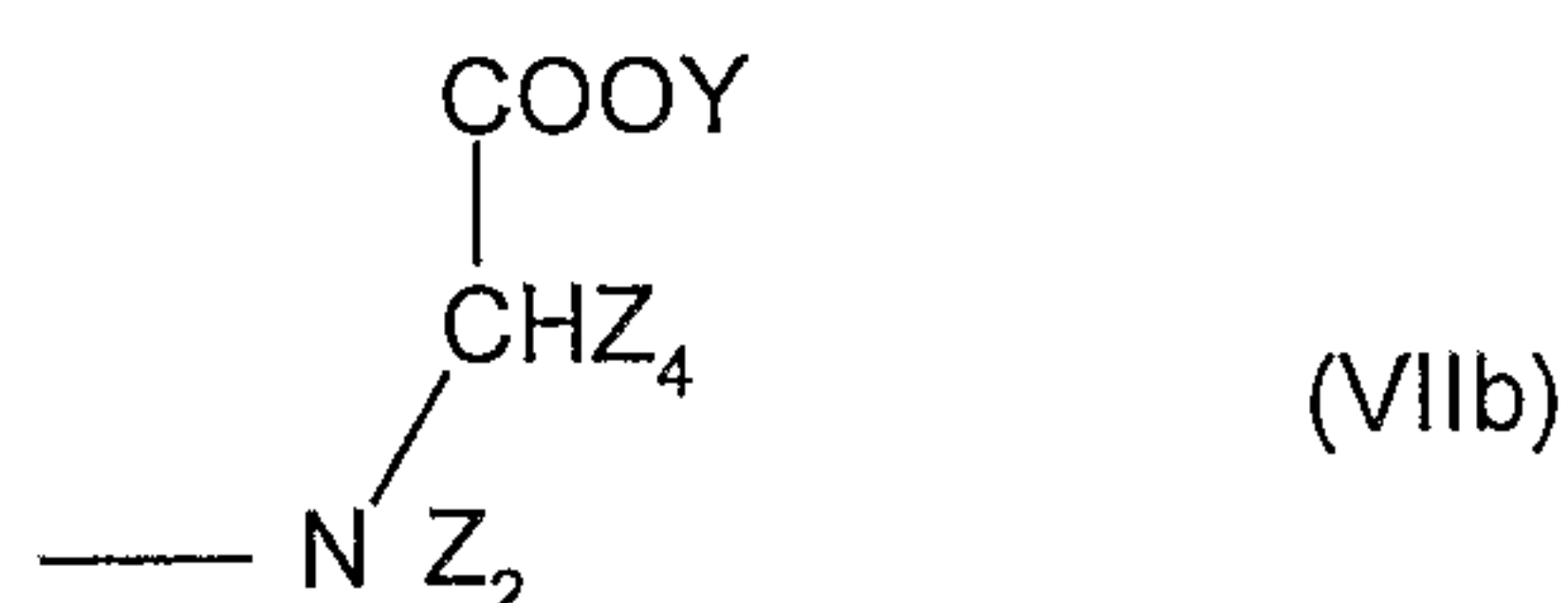
5 Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

A est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

Z₁ est H, un groupe alkyle en C₁-C₅ ou un groupe N-protecteur, et

10 Z₂ et Z₃, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

- un groupe aminoacide de structure VIIb :



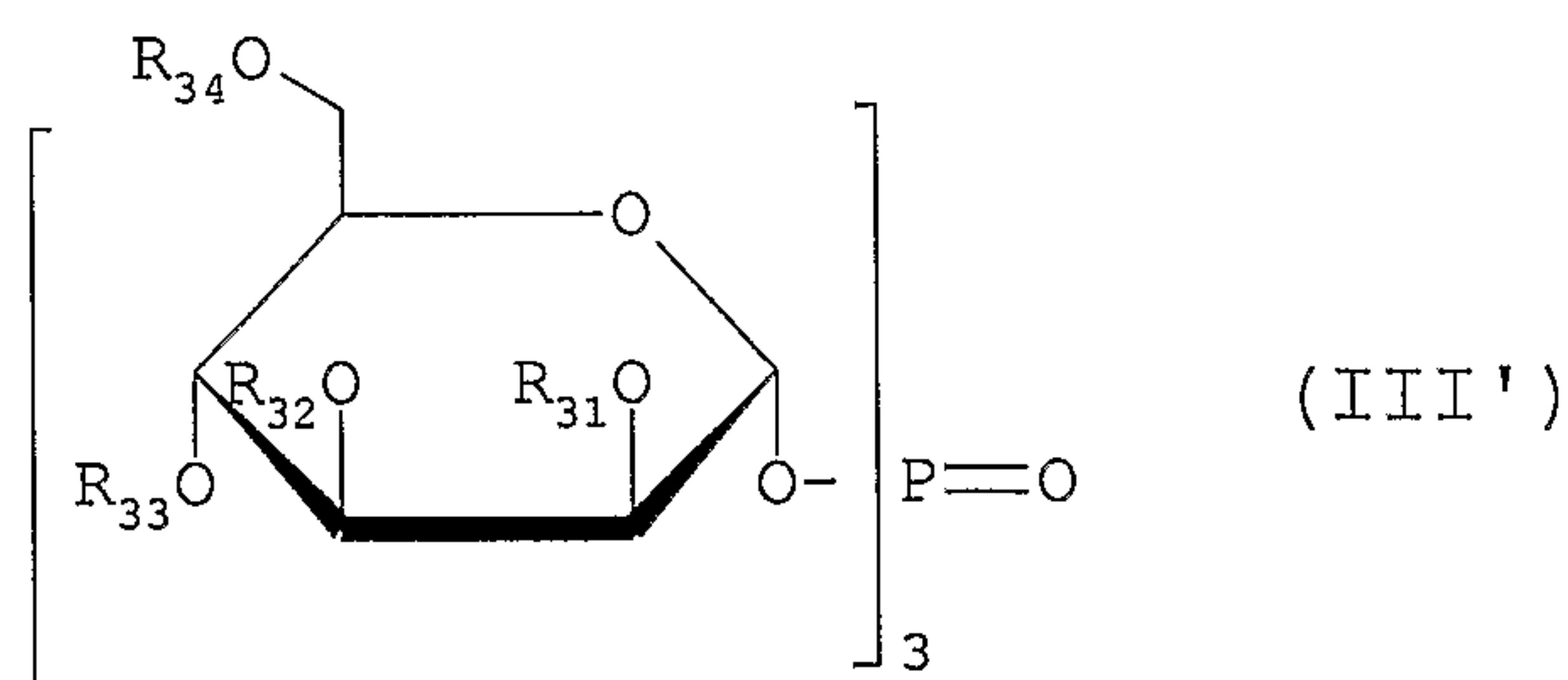
15 où

Y représente H ou un groupe alkyle en C₂-C₅,

Z₄ est un groupe alkylène, phénylène ou phénylalkylène, (où chaque groupe alkylène est en C₁-C₅),

20 Z₂ représente H, un groupe alkyle en C₁-C₅, ou un groupe N-protecteur ;

(γ) les tri(α-D-mannopyranosyl-1) phosphates de formule III' :



25 dans laquelle

R₃₁, R₃₂, R₃₃ et R₃₄, identiques ou différents, représentent chacun un

groupe OH-protecteur ayant au moins trois atomes de carbone ; et
(δ) leurs mélanges.

8. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant la revendication 7, pour une utilisation comme médicament vis-à-vis du syndrome CDG-I.

5 9. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant la revendication 8, pour une utilisation comme médicament vis-à-vis du syndrome CDG-Ia.

10 10. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que, dans les formules I et II, le groupe OH-protecteur des fonctions OH en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannosyle est un groupe acyle aliphatique en C₂-C₆, et en ce que, dans la formule III', le groupe OH-protecteur des fonctions OH en positions 2, 3, 4 et 6 du cycle mannosyle est un groupe acyle aliphatique en C₃-C₆.

15 11. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que, le groupe R (ou R') est un groupe OB où B est un reste aliphatique en C₂-C₂₁ éthyléniquement insaturé, pouvant comporter une ou plusieurs doubles liaisons C=C, à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un reste cycloaliphatique en C₅-C₂₁, OB étant notamment un groupe -O-CH₂-CH=C(CH₃)₂, O-(CH₂)₂-CH=C(CH₃)₂ ou un groupe terpèneoxy.

20 12. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9 ou 11, caractérisé en ce que, le groupe R (ou R') est un groupe OB = terpèneoxy, dans lequel la portion terpène est cyclique ou acyclique, OB étant notamment un groupe farnésyloxy ou géranyloxy.

25 13. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que, le groupe R (ou R') est un groupe de structure VII provenant d'un aminoacide comportant une fonction amine ou hydroxyle latérale.

30 14. Dérivé de (α-D-mannosyl-1) phosphate suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le groupe R (ou R') représente dans la formule I ou II :

(α) un groupe phénoxy ou 1-naphtyloxy,

(β) un groupe benzyloxy ou 1-naphtylméthoxy,

(γ) un groupe -O-CH(Q)-O-CO-O-(C₁-C₅)alkyle, où Q est H ou CH₃,

35 (δ) un groupe -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, où les groupes OH peuvent être protégés,

(ε) un groupe εLys, pTyr; βSer ou βThr, dont les structures (où les groupes NH₂ et COOH peuvent être protégés) sont les suivantes :

εLys : -NH-(CH₂)₄-CH(NH₂)COOH,

pTyr : -(p-O)-C₆H₄-CH₂-CH(NH₂)COOH,

βSer : -O-CH₂-CH(NH₂)COOH, et

βThr : -O-CH(CH₃)-CH(NH₂)COOH, ou

(ζ) un groupe

-NH-(CH₂)₃-CH(NH₂)COOH ou

-NH-(CH₂)₂-CH(NH₂)COOH,

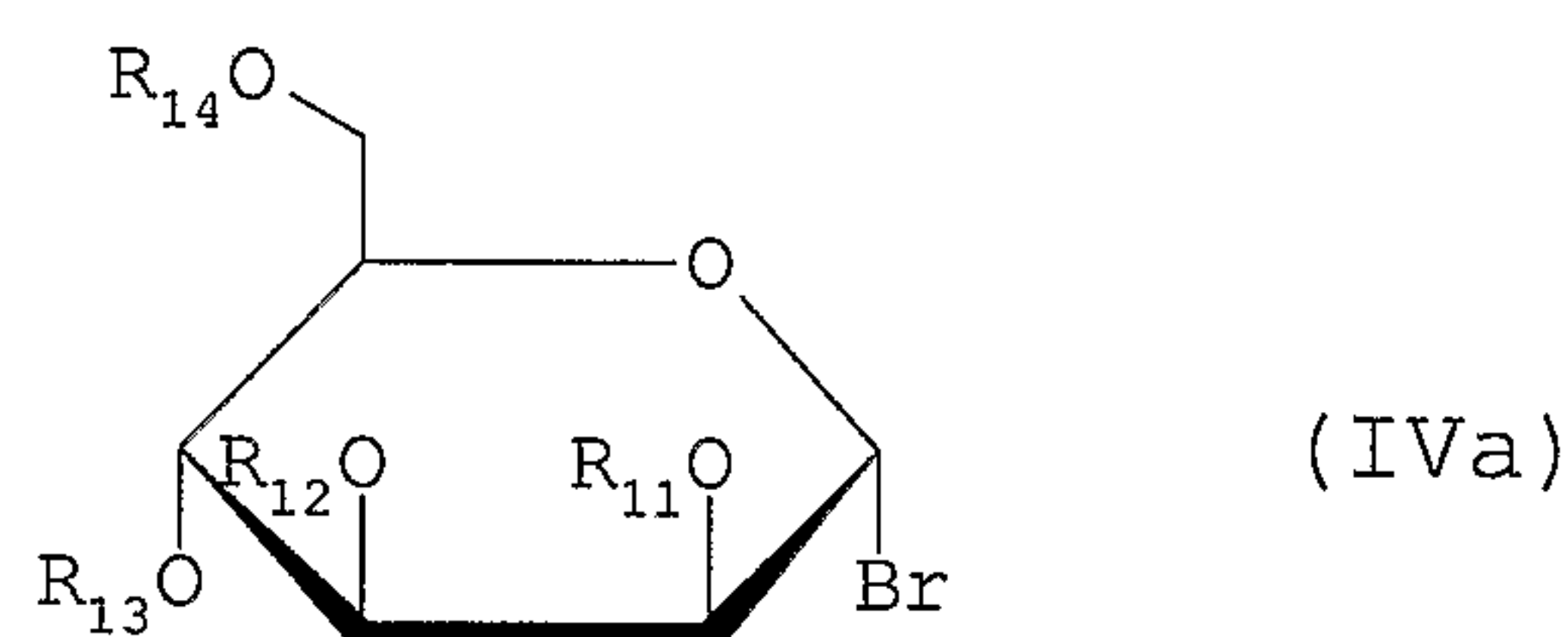
où les fonctions NH₂ et COOH peuvent être protégées.

R pouvant également représenter dans la formule II :

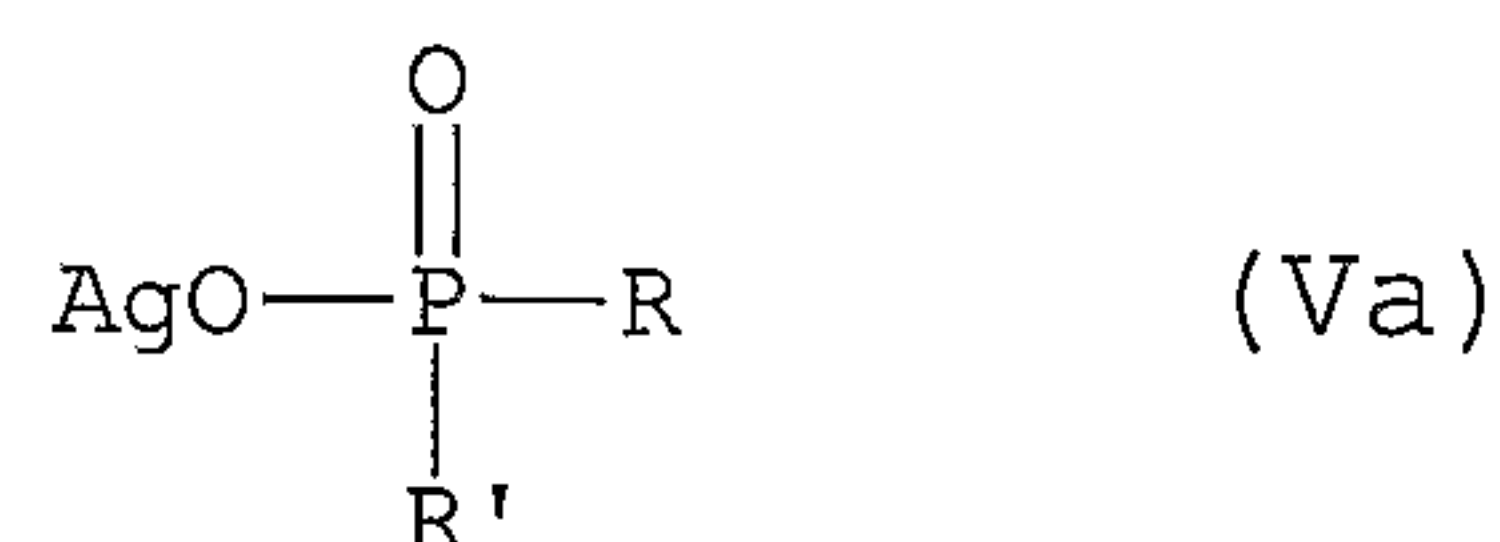
(η) un groupe -O-CH(Q)-O-CO-(C₁-C₅)alkyle, où Q est H ou CH₃.

15. Procédé pour préparer un composé de formule I, II ou III' selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend

(a) la réaction d'un 1-bromo-mannopyranose de formule (IVa) :

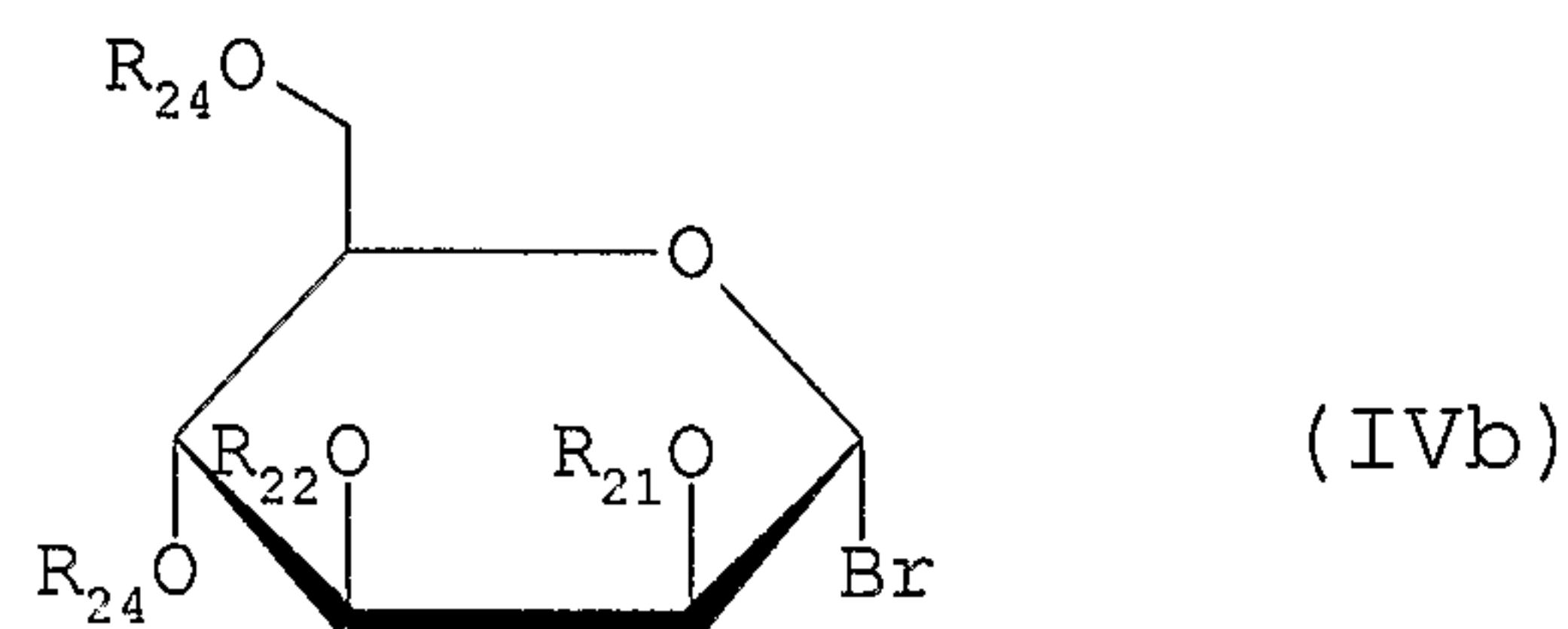


où R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄ sont définis comme indiqué ci-dessus, avec un phosphate de monoargent de formule (Va) :



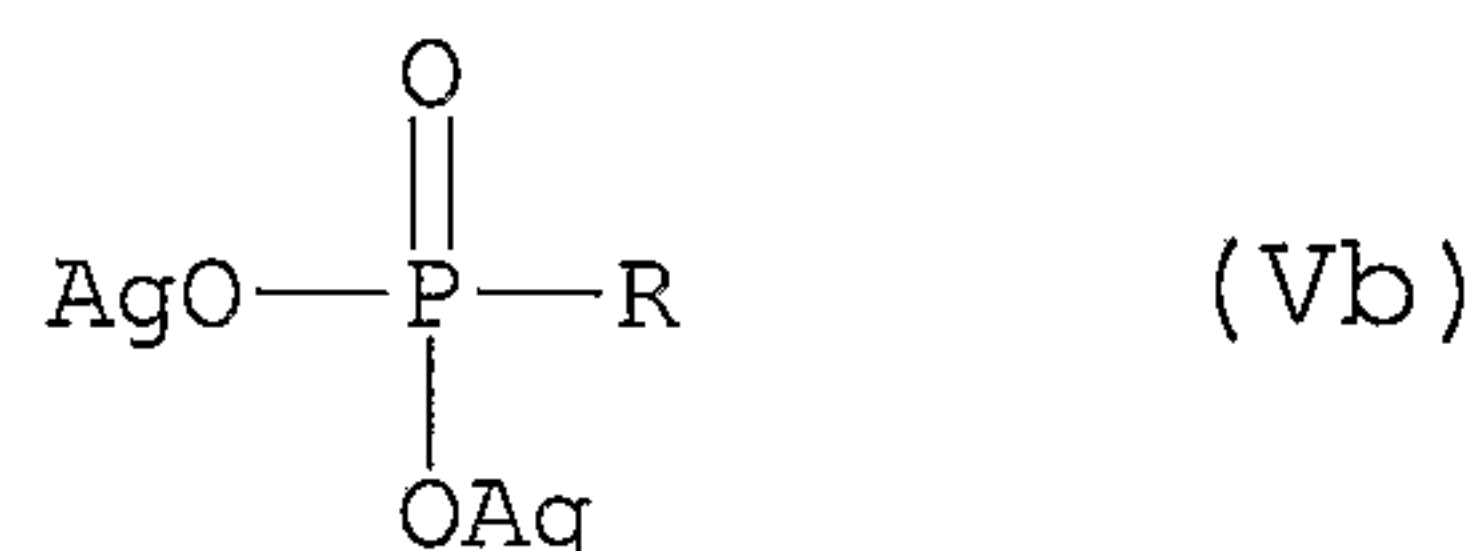
où R et R' sont définis comme indiqué ci-dessus, pour obtenir un composé mono(α-D-mannopyranosyl-1) phosphate de formule I ;

(b) la réaction d'un 1-bromo-mannopyranose de formule (IVb) :



où R_{21} , R_{22} , R_{23} et R_{24} sont définis comme indiqué ci-dessus,
avec un phosphate de diargent de formule (Vb) :

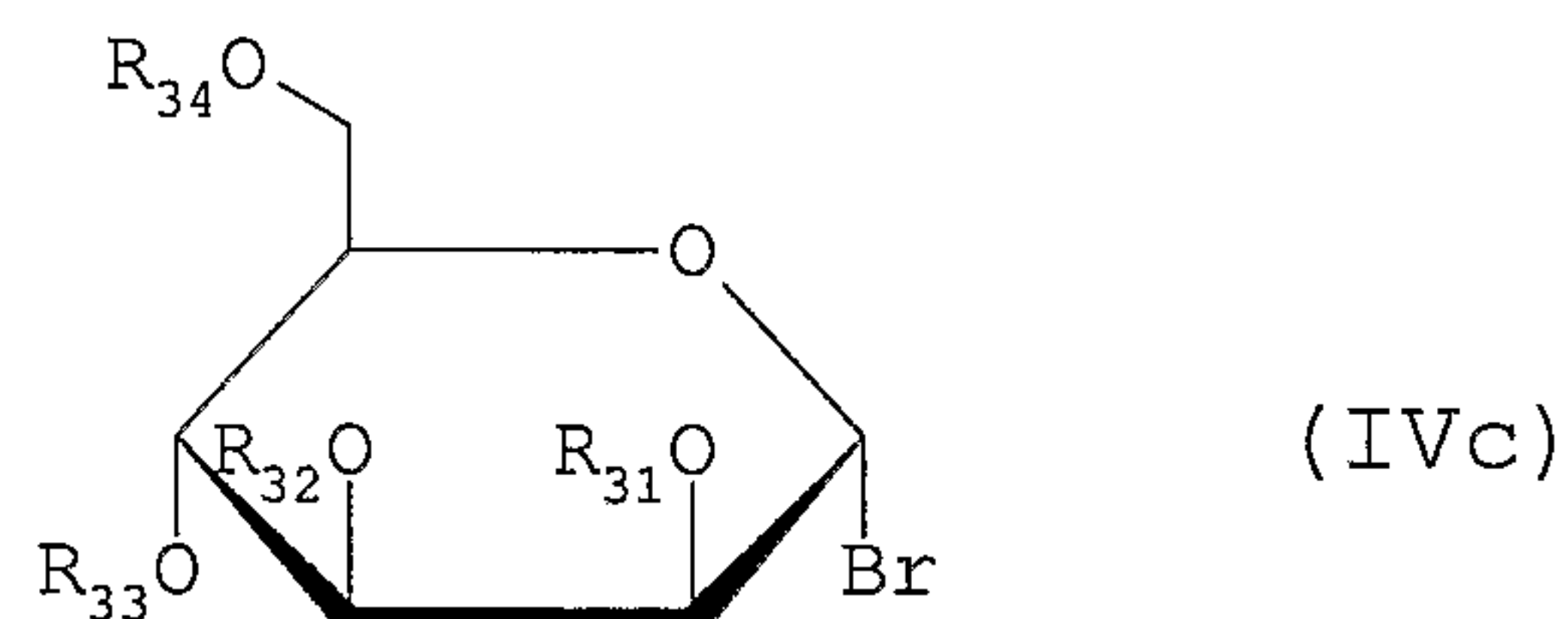
5



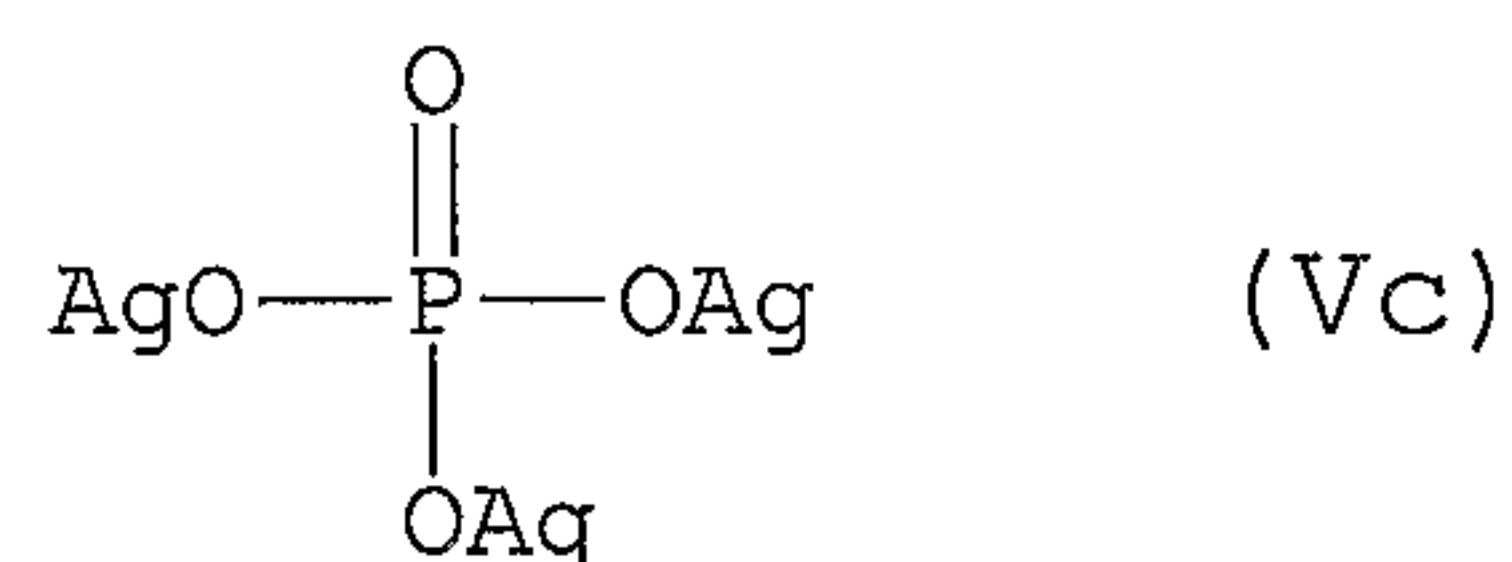
où R est défini comme indiqué ci-dessus,
pour obtenir un composé di(α -D-mannopyranosyl-1) phosphate de formule
II ; ou

10

(c) la réaction d'un 1-bromo-mannopyranose de formule (IVc) :



15 où R_{31} , R_{32} , R_{33} et R_{34} , identiques ou différents, représentent chacun un
groupe OH-protecteur qui est un groupe acyle en C_3 - C_6 ,
avec un phosphate de triargent de formule (Vc) :



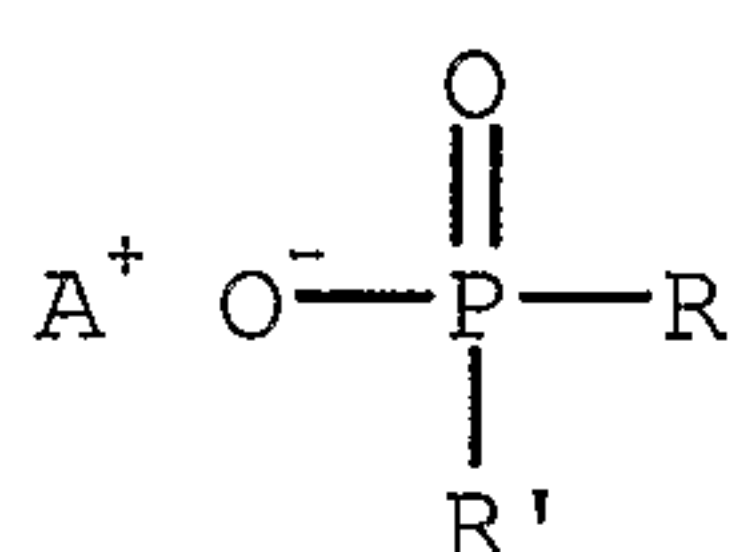
20

pour obtenir un composé tri(α -D-mannopyranosyl-1) phosphate de formule
III'.

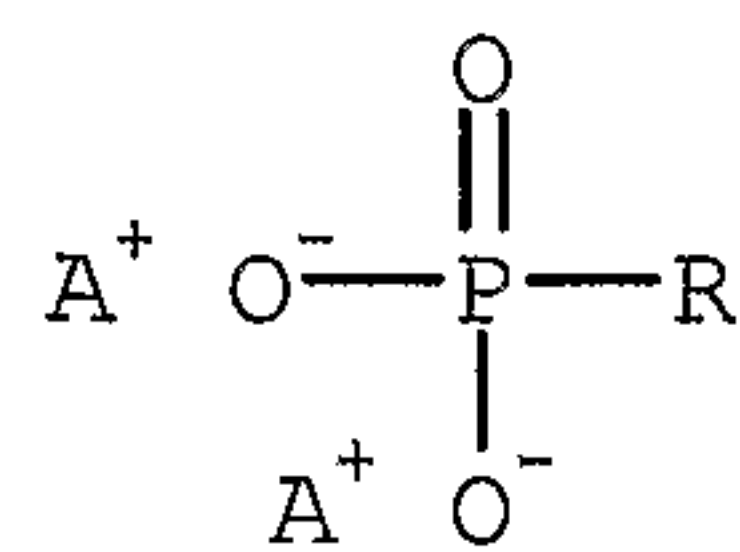
16. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que la
réaction de IVa avec Va, la réaction de IVb avec Vb ou la réaction de IVc

avec Vc est mise en œuvre à une température de 15 à 40 °C, de préférence à la température ambiante (15-25 °C), avantageusement dans un solvant inerte approprié, de préférence le toluène, en présence d'un tamis moléculaire.

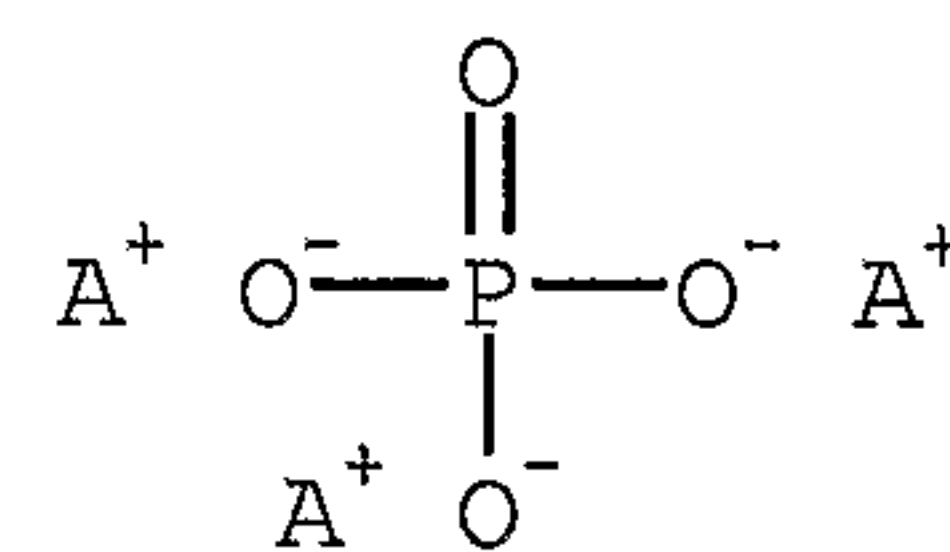
- 5 17. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que le phosphate d'argent de formule Va, Vb ou, respectivement, Vc est remplacé par un phosphate de formule VIa, VIb ou, respectivement, VIc :



(VIa)

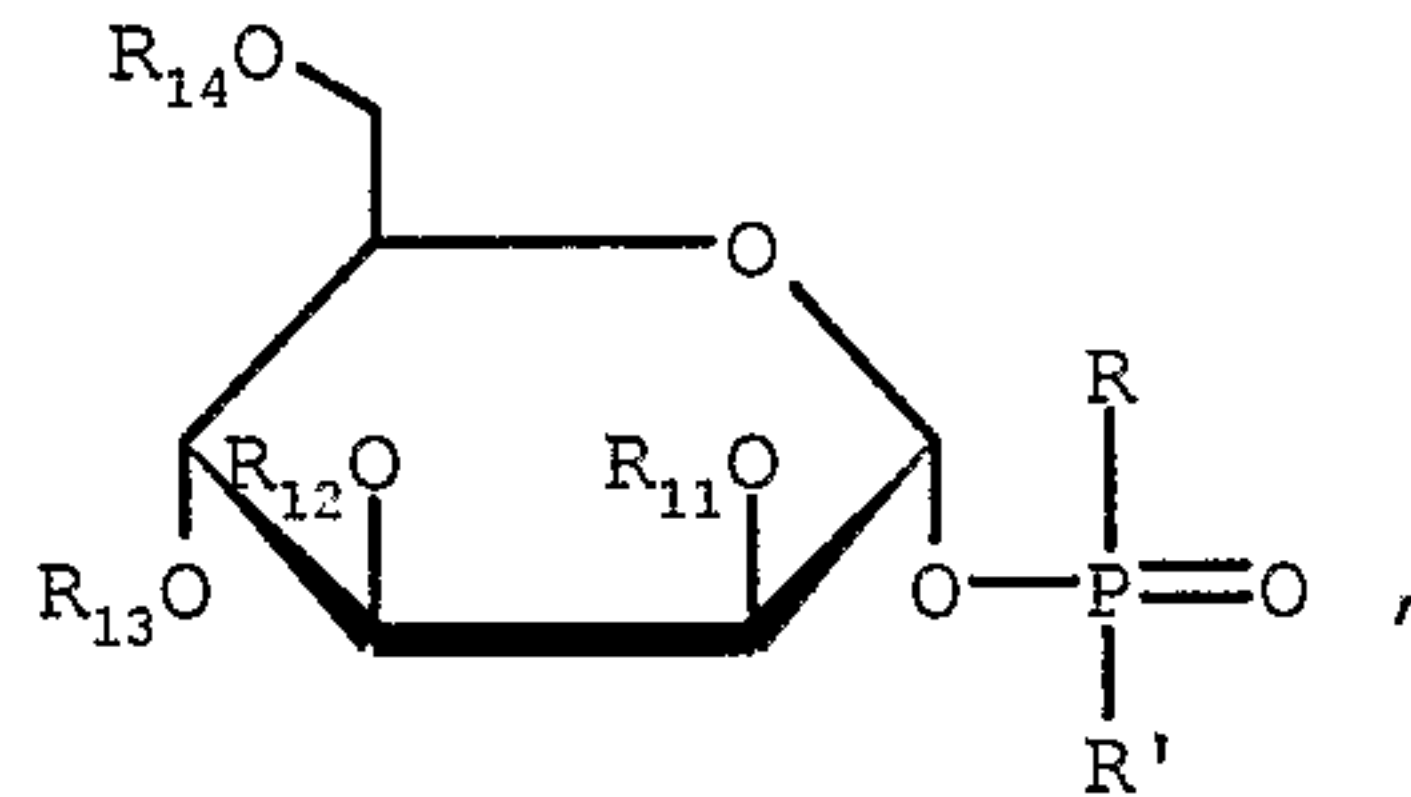


(VIb)

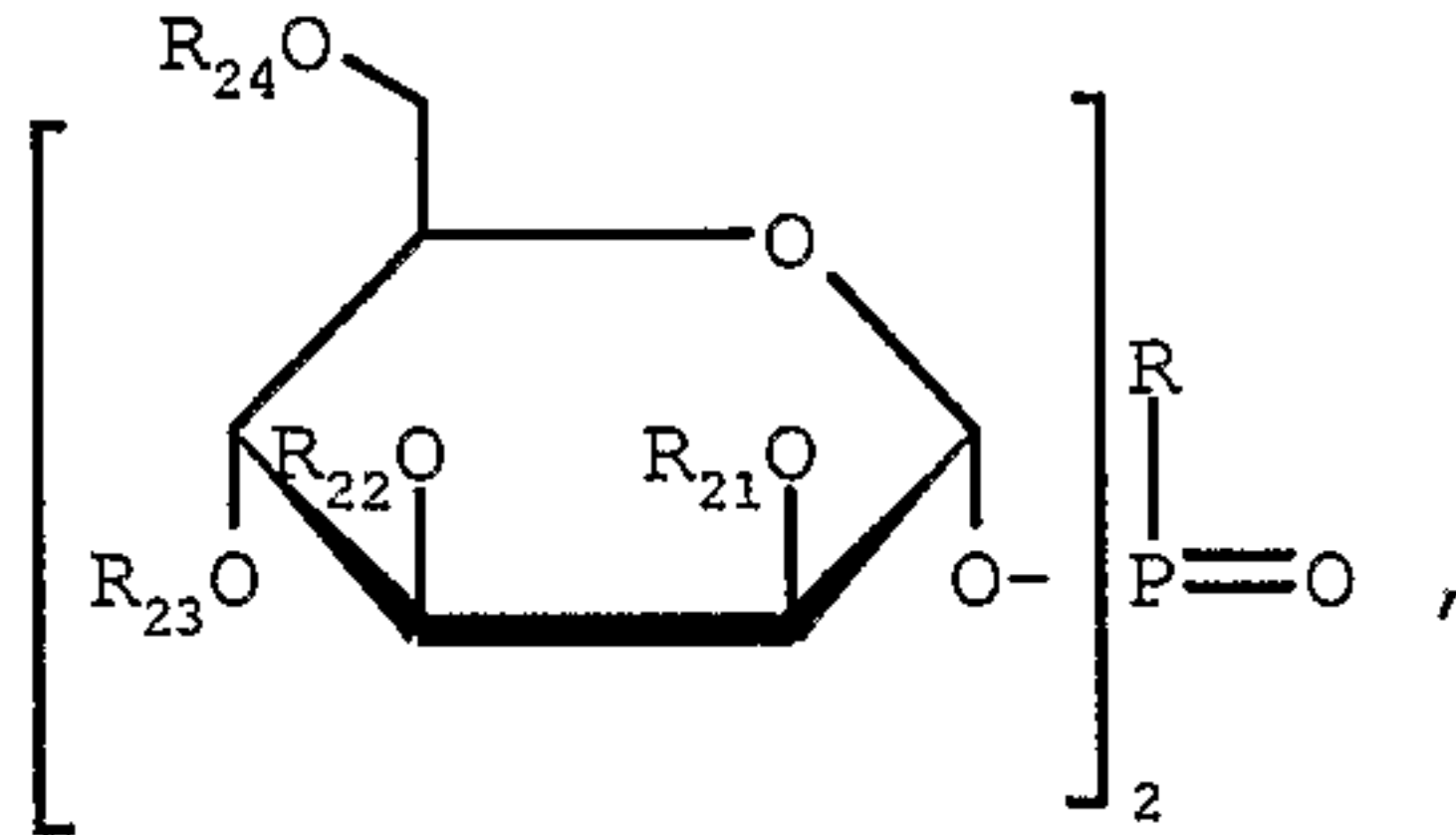


(VIc)

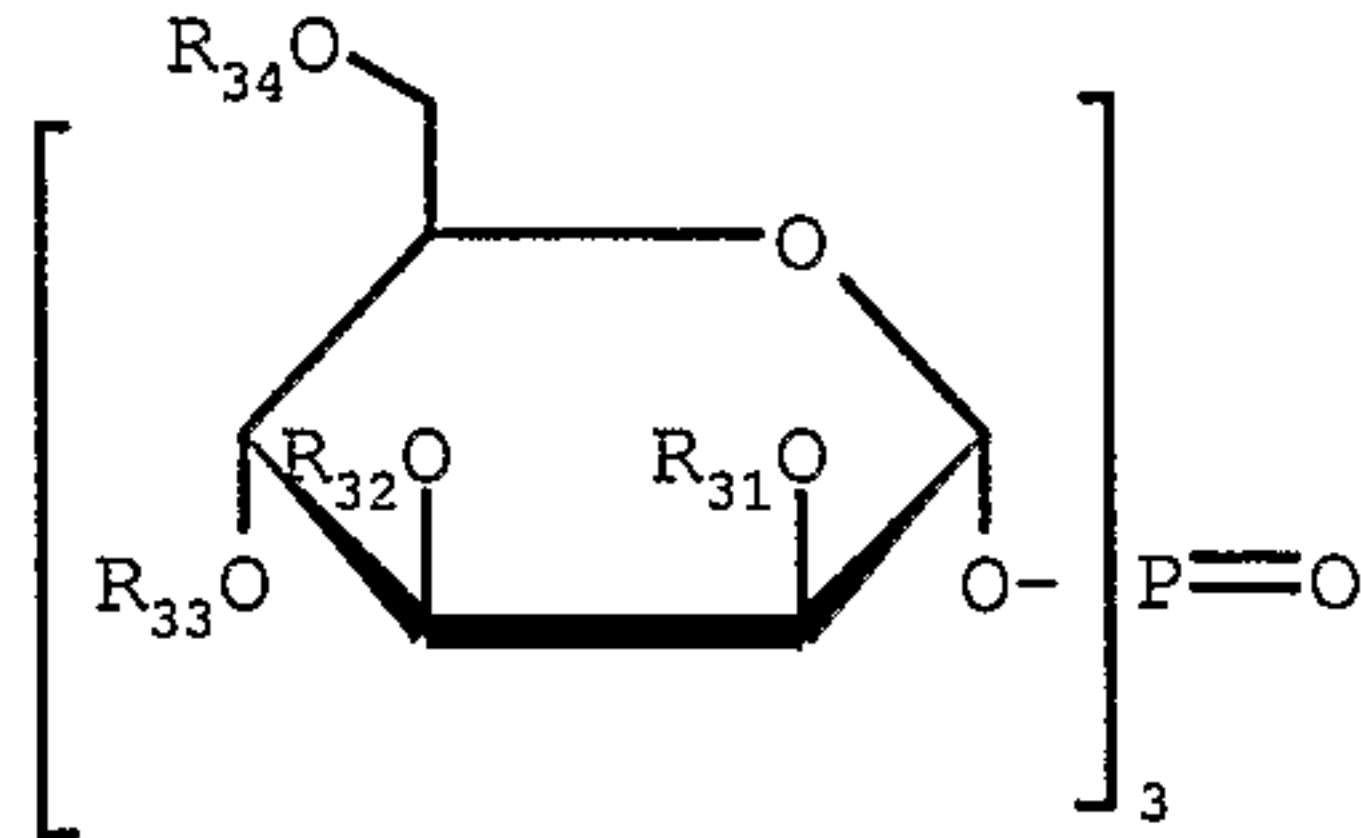
- 10 dans lesquelles R et R' sont définis comme indiqué ci-dessus, et A est H ou R''₄N, R'' étant H ou un groupe N-alkyle, cycloalkyle ou aromatique.



(I)



(II)



(III)