

(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
14 février 2013 (14.02.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/021105 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07F 9/09 (2006.01) *A61K 31/67* (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/000335

(22) Date de dépôt international :
6 août 2012 (06.08.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
11 02504 11 août 2011 (11.08.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **AS-CORBIX SARL** [FR/FR]; 23 avenue Bocoumajour, F-13620 Carry le Rouet (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CHIRON, Julien** [FR/FR]; 21 traverse collet redon, bâtiment F, F-13013 Marseille (FR). **FONTES, Michel** [FR/FR]; 23 rue du Figuier, F-13710 Fuveau (FR). **BORDIGNON, Benoît** [FR/FR]; 33 Rue Charles Cerrato APPT B15, F-13010 Marseille (FR).

(74) Représentant commun : **CHIRON, Julien**; 21 traverse collet redon, bâtiment F, F-13013 Marseille (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

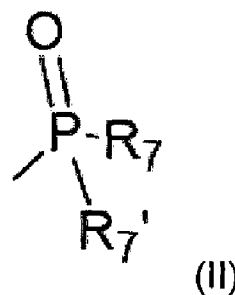
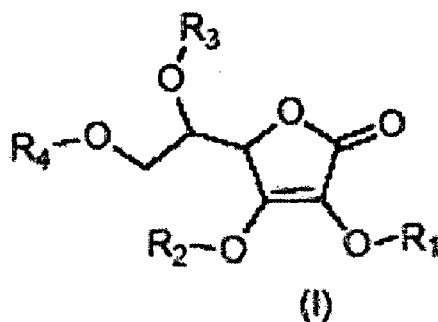
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : NOVEL DERIVATIVES OF FURANONES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DÉRIVÉS DE FURANONES ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LES CONTENANT



(57) Abstract : The invention relates to a compound of general formula (I) wherein R is a phosphoryl group of formula (II), R¹ and R² are selected from alkyl, alkene, aryl, arylalkyl, hetero-arylalkyl, and R⁴ is H.

(57) Abrégé : Composé de formule générale (I) où R est un groupement phosphoryle de formule (II) et où R¹ et R² sont choisis parmi alkyle, alcène, aryle, arylalkyle, hétéro-arylalkyle et où R⁴ est H.



WO 2013/021105 A2

Nouveaux dérivés de furanones et composition pharmaceutique les contenant

Domaine technique

L'invention concerne la chimie pharmaceutique, et plus particulièrement des nouveaux
5 dérivés hétérocycliques de furan-2(5H)-one, leur procédé de préparation, des compositions les contenant le leur utilisation pour la fabrication de médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux dérivés hétérocycliques du furan-2(5H)-one présentant une activité anticancéreuse.

10 Etat de la technique

On pense depuis longtemps que la vitamine C (acide ascorbique L) pourrait avoir d'autres effets thérapeutiques que celui contre le scorbut. Selon une hypothèse controversée (voir la publication de Rath et Pauling « *Hypothesis : Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate* », parue en 1990 dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol 87, p. 6204-6207), une
15 forte concentration plasmatique d'ascorbate pourrait diminuer la concentration en lipoprotéine Lp(a) et ainsi agir contre des maladies cardiovasculaires, le cancer et le diabète. Le brevet US 5,278,189 (Rath et Pauling) décrit l'effet d'un médicament comprenant de l'ascorbate, un inhibiteur du lipoprotéine Lp(a) et un antioxydant contre les maladies cardiovasculaires occlusives.

20 L'effet antiprolifératif de l'acide ascorbique L (vitamine C) à haute dose sur certains types de cancers a été démontré *in vitro* et *in vivo* sur un modèle murin du cancer de côlon par l'équipe du professeur Fontès à Marseille (voir par exemple la publication électronique « *Antiproliferative effect of Ascorbic Acid Is Associated with the Inhibition of Genes Necessary to Cell Cyle Progression* » par S. Belin et al., parue en février 2009 dans
25 PlosOne 4(2), e4409). Cet effet semble être lié au rôle de cette molécule dans la régulation de l'expression de gènes codant la synthèse de deux classes de protéines nécessaires à la progression du cycle cellulaire: les tRNA synthétases et les initiateurs de la traduction. Ceci a été observé aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, entraînant la mort des cellules cancéreuses par nécrose (voir la publication précédemment citées et la
30 publication « *Ascorbic Acid and Gene Expression : Another Example of Regulation of Gene Expression by Small Molecules* » par S. Belin, F. Kaya et al., parue en 2010 dans la revue Current Genomics vol. 11, p. 52-57).

De plus, il a été observé que l'acide ascorbique corrige le phénotype d'un modèle animal de
35 la maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A), une neuropathie périphérique héréditaire. Ces travaux ont été décrits dans la publication de E.Passage et al, Nature

Medicine 2004 (doi :10.1083/nm1023) et dans la demande de brevet WO 2004/006911 sur la base d'un modèle murin. Toutefois, les effets observés chez l'homme sont moins concluants (voir la publication de J.Micaleff et al., « Effect of ascorbic acid in patients with Cjharcot-Marie-Tooth disease type 1A : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-

5 cotnrolled trial » paru en 2009 dans la revue Lancet Neurol., (12) :1103-10).

Kaya et al. (FEBS Letters 528 (2008), p. 3614-1618) ont montré que l'AA est impliqué dans la régulation de l'expression du gène PMP22, dont l'expression dépend également de l'AMP cyclique (c-AMP). Cette propriété est probablement responsable de la correction phénotypique du phénotype CMT1A. Kaya et al, 2008, ont montré que l'acide ascorbique

10 est un régulateur global du pool de cAMP. Ceci est du à une propriété inconnue de l'AA, découverte par ces auteurs. L'AA est un inhibiteur compétitif des adénylates cyclase, probablement par la présence d'un élément structurel commun dans l'ATP et l'acide ascorbique, à savoir le noyau furanique ribose.

Les effets biologiques de certains dérivés de l'acide ascorbique comportant un noyau furanique ribose ont été explorés depuis longtemps. Ainsi, les documents WO 91/16055 et EP 0 579 769 (Allergan), EP 0 799 218 (Merck Frosst Canada & Co) et EP 1 106 175 (Nippon Hypox Laboratoires Inc.) décrivent certaines molécules de ce type présentant un effet anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin. Les documents EP

20 0 202 589 et EP 0 339 486 (Takeda Chemical Industries, Inc.) décrivent un effet prophylactique et curatif de désordres de la circulation sanguine pour certains dérivés de l'acide ascorbique L ; le document US 5,541,221 (Allergan) décrit des furanoses de type 2(5H) substitués en position 3 et 4 et leur utilisation pour la prévention de l'ostéoporose ; le document EP 0 768 314 (Senju Pharmaceutical Co. Ltd.) décrit des diesters de l'acide

25 phosphorique avec l'acide ascorbique (position 5) et un tocophérol, dont certains ont un effet antioxydant (i.e. de capteur de radicaux libres), susceptibles de réduire les troubles de type ischémiques.

Le document EP 0 875 246 (Showa Denko Kabushiki Kaisha) décrit l'effet anticancéreux de certains dérivés de acide ascorbique L, et notamment de ses dérivés 2-phosphate-6-carboxyliques. D'autres dérivés comportant un groupe phosphoryle en position 2 et visant la même application sont décrits dans EP 0 875 514 du même déposant. Une publication récente de Gazivoda et al. (« *Synthesis, structural studies, and cytostatic evaluation of 5,6-di-O-modified L-ascorbic acide derivatives* », parue en 2006 dans la revue Carbohydrate Research, vol. 341, p. 433-442) suggère un effet cytostatique pour certains dérivés chlorés

30 en position 6 de l'acide ascorbique 2,3-di-O-benzylé.

35

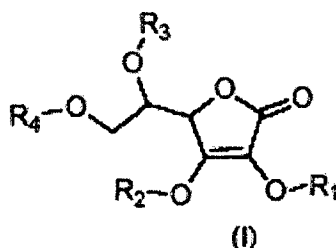
Et finalement, des dérivés de l'acide ascorbique ont été testés pour leurs effets dermatologiques et cosmétologiques, voir EP 1 145 710 (L'Oréal), EP 1 409 494 (Tagra Biotechnologies Ltd.) et EP 1 496 889 (Showa Denko K.K.).

Devant cette multitude d'approches structurales et biologiques pour explorer l'utilité médicale des dérivés de l'acide ascorbique, les présents inventeurs ont porté leur attention sur de nouveaux dérivés de l'acide ascorbique présentant une analogie structurale avec l'ATP, et en particulier sur leurs possibles effets biologiques, en vue de développer de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique.

10

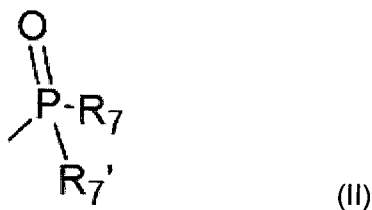
Objets de l'invention

Le premier objet de l'invention est un composé de formule générale



où R^1 et R^2 sont choisis parmi alkyle, alcène, aryle, arylalkyle, hétéro-arylalkyle et où R^4 est H,

et où R^3 est un groupement phosphoryle de formule (II) :



15

dans lequel R^7 et $R^{7'}$ sont OH ou arylalkyle substitués comme décrits ci-dessous ;

lesdits radicaux alkyle, aryle, alcène, hétéro-alkylaryle et arylakyle pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis dans le groupe formé par : halogène, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide ($CONH_2$), acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;

sachant que

- le terme halogène désigne F, Cl, Br et I, et de préférence F, Cl et Br ;

le terme alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone, ledit radical alkyle étant choisi dans le groupe formé par les radicaux : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, iso-pentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, iso-hexyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires et ramifiés, ledit radical renfermant de préférence au plus 6 atomes de carbone, et ledit radical étant encore plus préférentiellement choisi dans le groupe formé par les radicaux : méthyle, éthyle, propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié ;

- le terme alkoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone, ledit radical alkoxy étant préférentiellement choisi dans le groupe formé par méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy, heptoxy, ainsi que leurs isomères de position linéaires et ramifiés, et ledit radical alkoxy étant encore plus préférentiellement choisi parmi les radicaux de ce groupe renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

- le terme alkylthio désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone, ledit radical alkylthio étant préférentiellement choisi dans le groupe formé par méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio, sachant que dans chacun de ces radicaux, le soufre peut être oxydé en radical SO ou SO₂, et ledit radical alkylthio étant encore plus préférentiellement choisi parmi les radicaux de ce groupe renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

- le terme carboxyamide désigne CONH₂ ;

- le terme sulfonamide désigne SO₂NH₂ ;

- le terme acyle ou R^A-C(O)- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone, et où R^A représente un radical choisi dans le groupe formé par : H, alkyle, cycloalkyle, cycloalkenyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle aryle, lesdits radicaux étant éventuellement substitués ; et ledit radical acyle étant de préférence choisi dans le groupe formé par : formyle, acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle, valéryle, hexanoyle, acroyle, crotonyle et carbamoyle ;

- le terme cycloalkyle désigne de préférence un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 atomes de carbone dans le cycle, ledit radical étant de préférence choisi dans le groupe formé par les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle ;

- le terme cycloalylalkyle désigne un radical dans lequel cycloalkyle et alkyle sont choisis parmi ceux indiqués ci-dessus, et de préférence dans le groupe formé par : cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle et cycloheptylméthyle ;
- le terme acyloxy désigne un radical acyl-O dans lequel acyl a la signification
indiqué ci-dessus, ledit radical acyloxy étant préférentiellement un radical acétoxy
ou propionyloxy ;
- le terme acylamino désigne un radical acyl-N dans lequel acyl a la signification
indiqué ci-dessus ;
- le terme aryle désigne un radical carbocyclique insaturé, monocyclique ou
constitué de cycles condensés, et de préférence des radicaux phényle ou
naphthyle ;
- le terme arylalkyle désigne un radical résultant de la substitution d'un ou plusieurs
atomes d'hydrogène d'un radical aryle par un ou plusieurs radicaux alkyle, ledit
radical arylalkyle étant de préférence choisi dans le groupe formé par les radicaux
benzyle, phényléthyle, 2-phényléthyle, triphénylméthyle et naphthyléneméthyle ;
- le terme alcène désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12
atomes de carbone et présentant de 1 à 4 liaisons doubles, conjuguées ou non,
ledit radical alcène étant de préférence choisi dans le groupe formé par les
radicaux vinyl, allyl ou 2-butène ;
- le terme alcyne désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes
de carbone et présentant de 1 à 4 liaisons triples, conjuguées ou non, ledit radical
alcyne étant de préférence choisi dans le groupe formé par les radicaux propargyl,
2-butyne ou 2-pentyne ;
- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (appelé ici
hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (appelé ici hétéroaryle)
renfermant de 4 à 10 atomes de carbone dans le cycle, ainsi qu'un ou plusieurs
hétéroatomes, identiques ou non, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou
de soufre ;
ledit radical hétérocycloalkyle étant choisi de préférence dans le groupe formé
par les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thio-oxane,
oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, N-méthyl-pipérazinyle,
piperidyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, imidazolidine-2,4-dione, pyrazolidinyle,
morpholinyle, tétrahydrofuryle, hexahydropyranne, tétrahydro-thiényne,
chromanyne, dihydrobenzofuranyne, indolinyle, perhydropyranyle, pyrindolinyle,
tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroiso-quinoléinyle, thioazolidinyle, ces radicaux
pouvant être substitués ou non ;

ledit radical hétéroaryle étant choisi de préférence dans le groupe formé par les radicaux furyle, pyrrolyle, tétrazolyle, thiazolyle, iso-thiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiényle, triazolyle, pyridyle, 2-pyridyle, 4-pyridyle, pyrimidyle, 5-pyridazinyle, pyrazinyle, les radicaux hétéroaryles condensés contenant de préférence un hétéroatome choisi parmi S, O et N ;

sachant que les radicaux hétéroaryles condensés sont de préférence choisis dans le groupe formé par les radicaux benzothiényle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzothiazolyle, benzimidazolyle, imidazo-pyridyle, imidazopyrimidinyle, imidazopyrazinyle, purinyle, pyrrolo-pyrimidinyle, pyrrolopyridinyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benz-isothiazolyle, thionaphtyle, chroményle, indolizinyne, quinazolinyle, quinoxalinyle, indolyle, indazolyle, purinyle, quinolyle, isoquinolyle, naphtyridinyle ;

- le terme alkylamino désigne un radical dans lequel le radical alkyl est choisi parmi les radicaux alkyles cités ci-dessus, sachant que les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone sont préférés, tels que les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou ramifié ;
- le terme dialkylamino désigne un radical dans lequel les radicaux alkyle, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus, sachant que les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone sont préférés, tels que les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino, ou dibutylamino, linéaire ou ramifié ;

ou un des ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Un autre objet de l'invention est un sel d'addition composé selon l'invention avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique.

Un autre objet de l'invention est une composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif au moins un composé selon l'invention et/ou au moins un sel d'addition selon l'invention.

Un dernier objet de l'invention est l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'invention pour la réalisation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de cancers, et de préférence de cancers sélectionnés dans le groupe formé par : les cancers du poumon, les cancers du sein, les cancers de l'ovaire, les cancers de la prostate, les cancers du pancréas, les cancers du colon, les cancers de la thyroïde, les carcinomes

rectaux, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, les mélanomes métastatiques, les carcinomes rénaux.

Description de l'invention

5 Dans les formules de structure et le présent texte, certains radicaux sont repérés par la lettre R suivie d'un ou plusieurs chiffres qui peut être, indifféremment, un indice (par exemple R_3) ou un exposant (par exemple R^3) ou encore être écrit sur la même ligne que « R », par exemple R3.

10 Sauf mention contraire, pour chaque produit de formule (I) et pour chaque radical défini comme indiqué ci-dessus, ces formules de structure désigne tous les isomères, et notamment toutes les formes tautomères, diastéréoisomères et énantiomères qui peuvent être représentés par cette formule, ainsi que des mélanges de ces formes, y compris des mélanges racémiques.

15 Dans le cadre de la présente invention, la stéréosiomérie est définie dans son sens large et englobe notamment l'isomérisation de composés ayant la même formule développée mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que par exemple dans les cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et dans les dérivés de l'éthane qui peuvent présenter différentes conformations rotationnelles. La stéréoisomérisation englobe aussi les arrangements spatiaux
20 différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle aussi isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans.

Les formules de structure des produits de formule (I) couvrent également les sels d'addition avec des acides minéraux et organiques ou avec des bases minérales ou organiques.

25 Le terme « patient » désigne un être humain ou un autre mammifère.

Dans un premier mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule générale (I) est caractérisé en ce que :

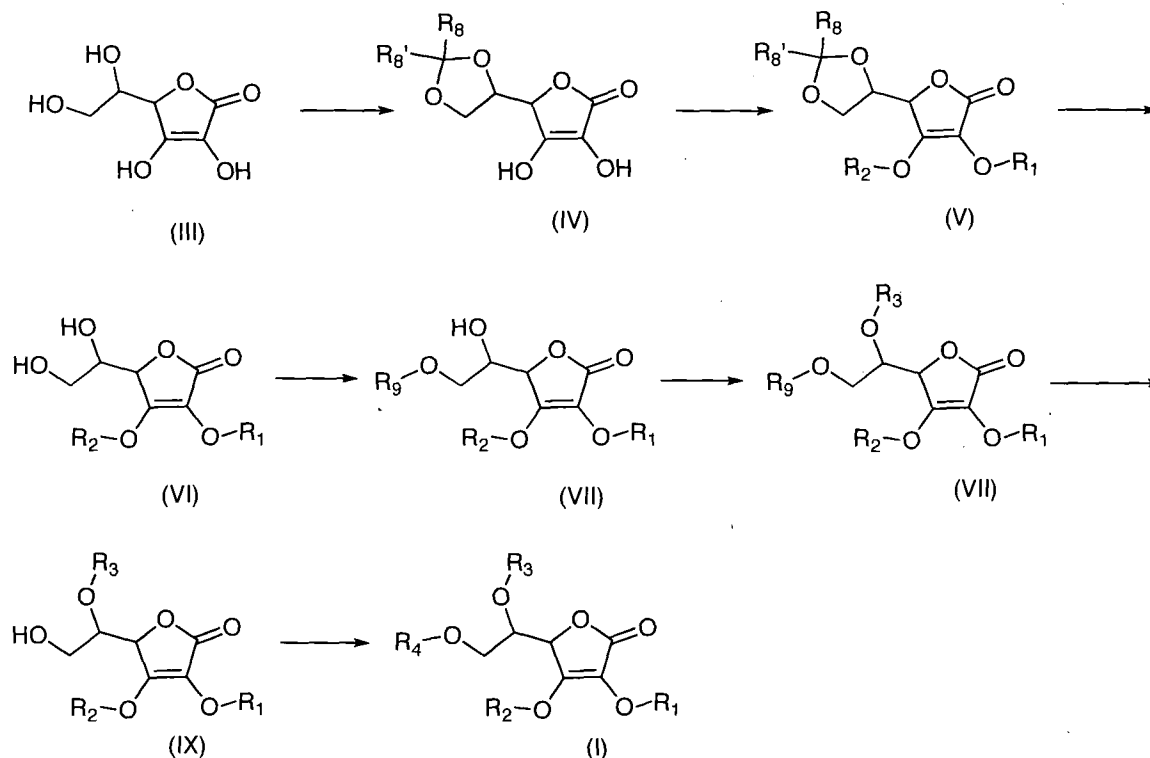
- 30 (a) R^1 et R^2 sont des radicaux benzyl substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;
- (b) R^7 et/ou R^{71} est un radical OH ;
- 35 (c) R^4 est un radical H.

Dans un deuxième mode de réalisation avantageux de l'invention, le composé de formule générale (I) est caractérisé en ce que :

- (a) R^1 et R^2 sont des radicaux benzyl substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;
- (b) R^7 et/ou R^{71} est un radical O-benzyl substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;
- (c) R^4 est un radical H.

Dans ces deux modes de réalisation, R^3 peut être avantageusement un groupement dibenzylphosphonate substitué ou non, ou phosphate.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être préparés conformément au schéma réactionnel suivant :



où

R^8 et R^{81} , identiques ou différents, sont des radicaux choisis dans le groupe formé par : H, alkyl, aryl, et sont préférentiellement des radicaux identiques de type alkyl comportant entre 1 et 4 atomes de carbone, et sont plus préférentiellement des radicaux méthyl ;

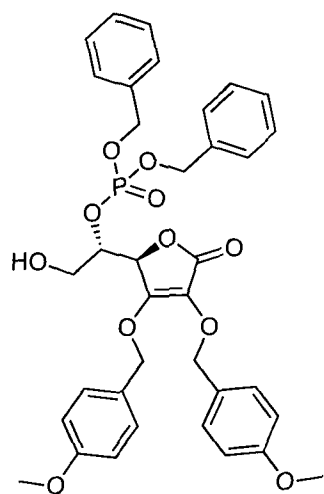
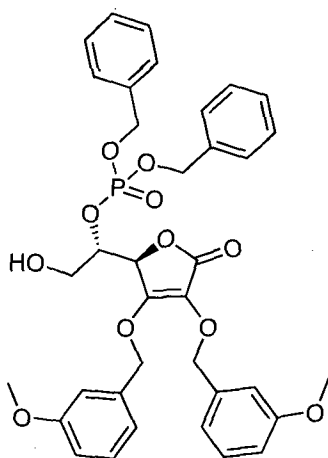
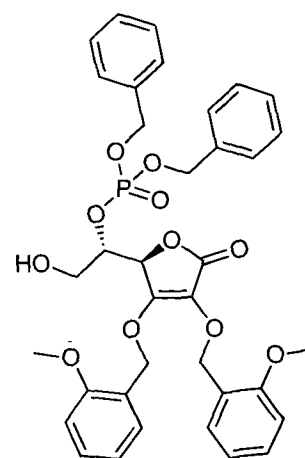
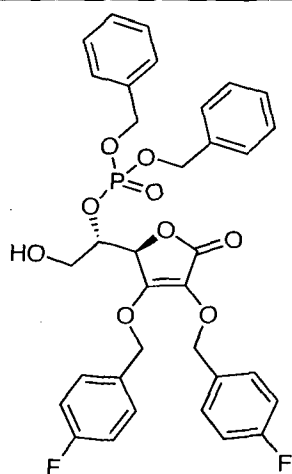
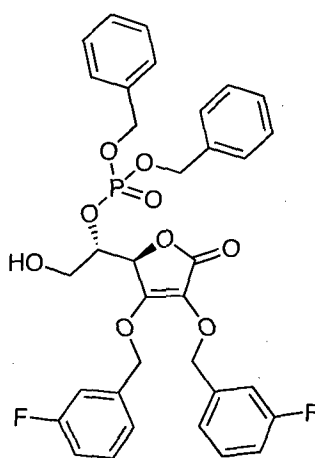
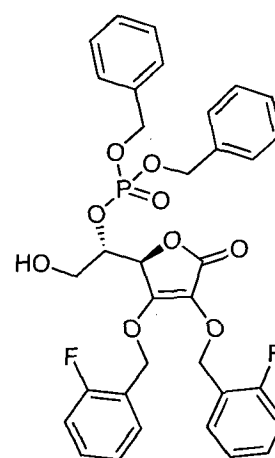
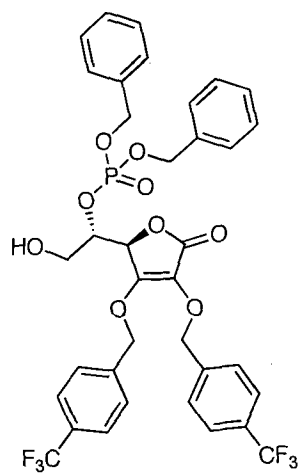
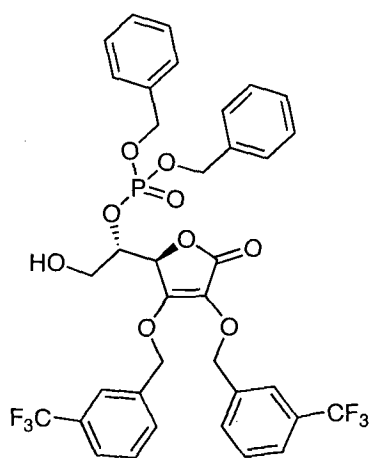
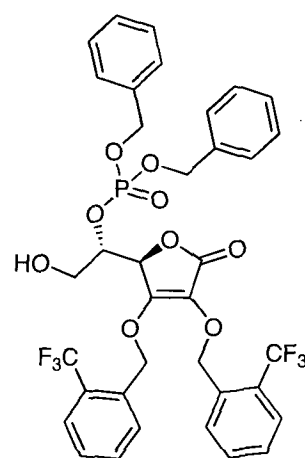
5 R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents, tel que définis ci-dessus, et sont de préférence des radicaux identiques de type benzyle, substitués ou non par des radicaux sélectionnés dans le groupe formé par F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;

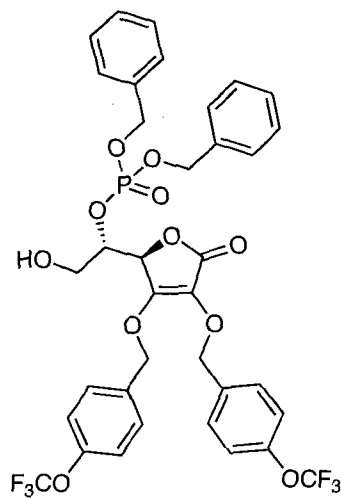
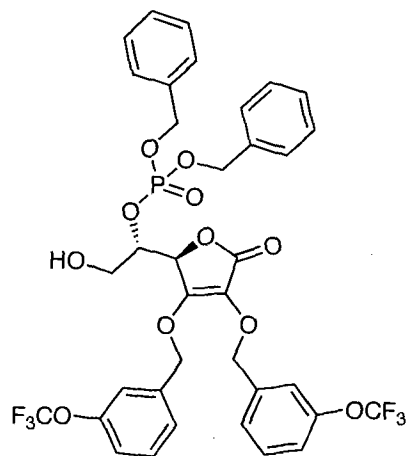
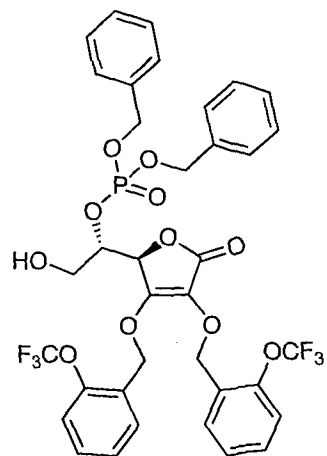
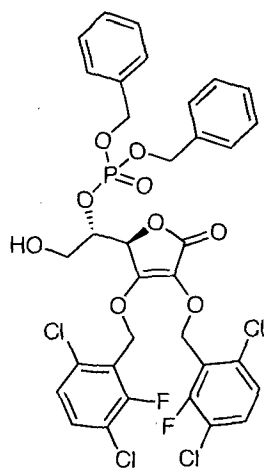
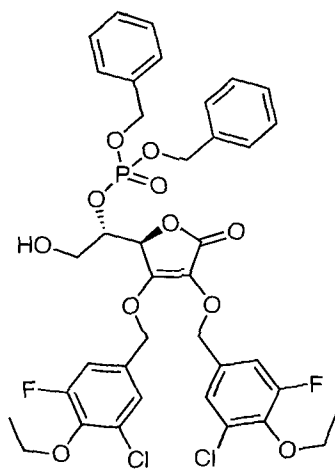
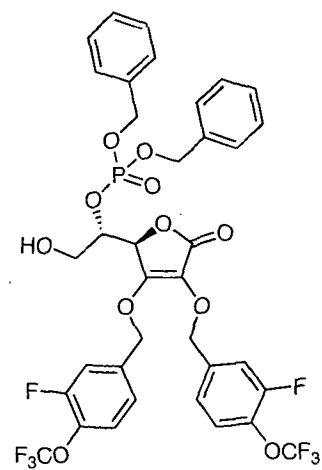
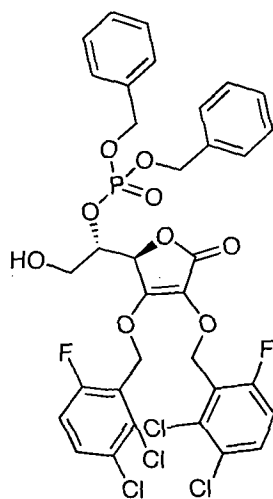
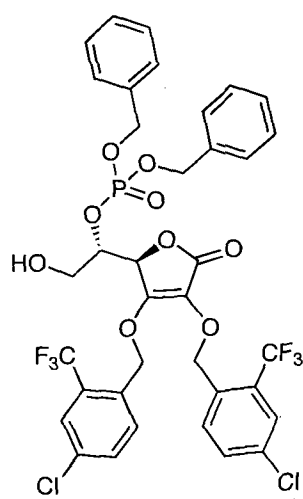
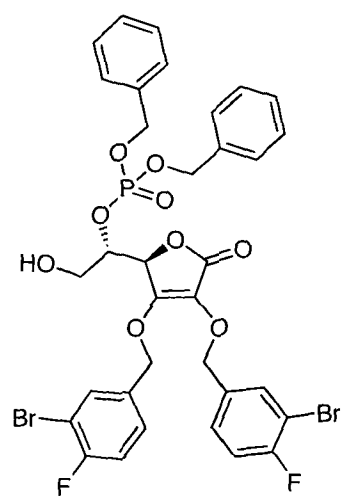
R^9 est un groupement protecteur des fonctions alcool, préférentiellement un dérivé du silane, et en particulier trialkylsilane ;

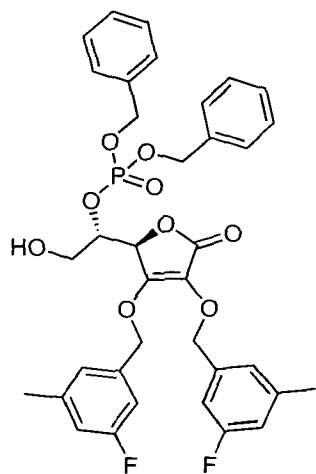
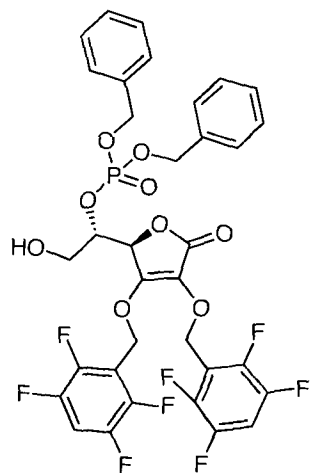
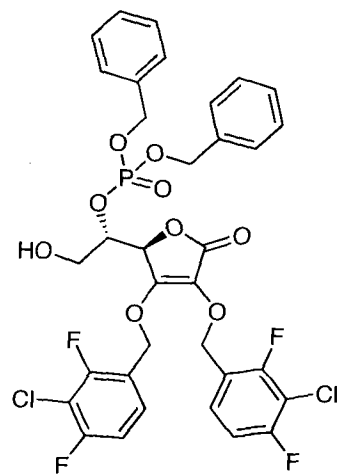
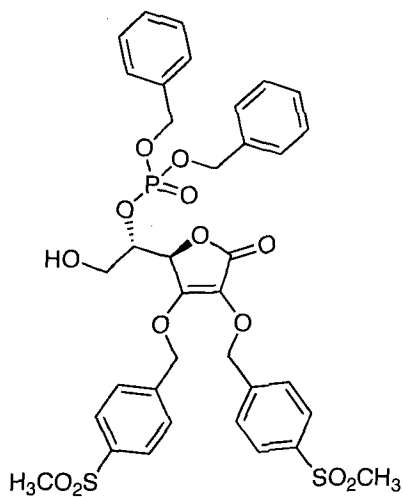
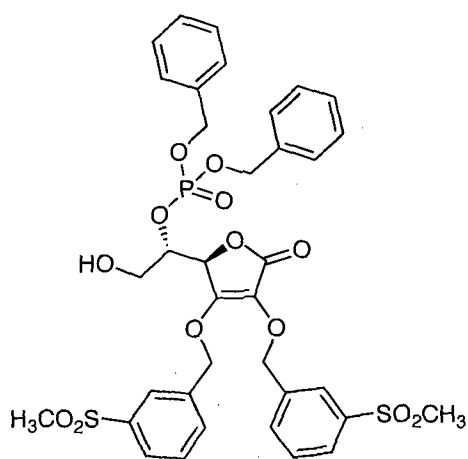
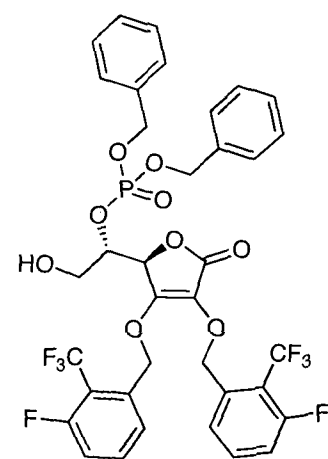
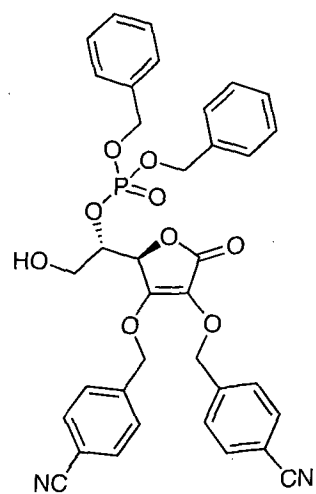
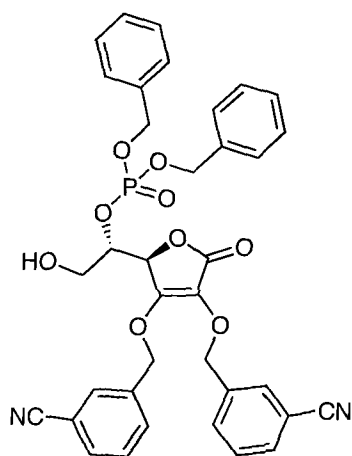
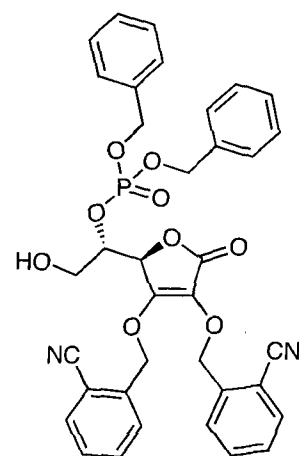
15 R^3 est un radical tel que défini ci-dessus, et en particulier dibenzylphosphonate (possiblement substitué comme indiqué ci-dessus dans la définition des radicaux R^7 et R^{71}) ou phosphate ;

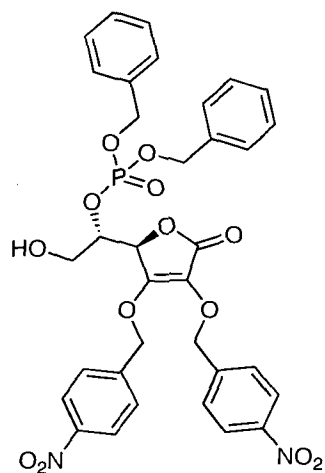
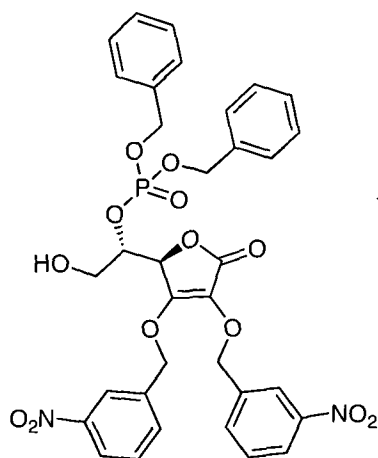
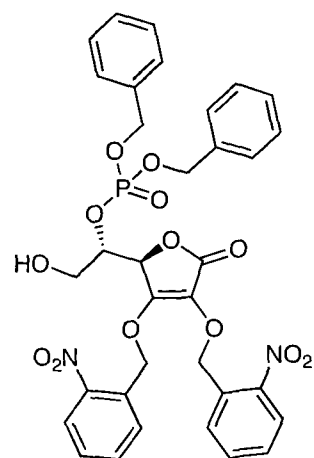
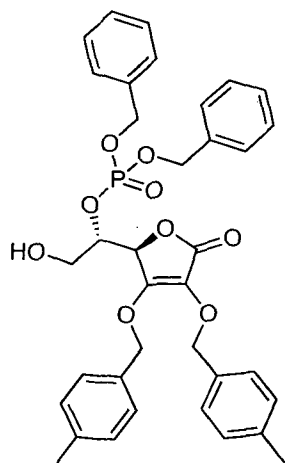
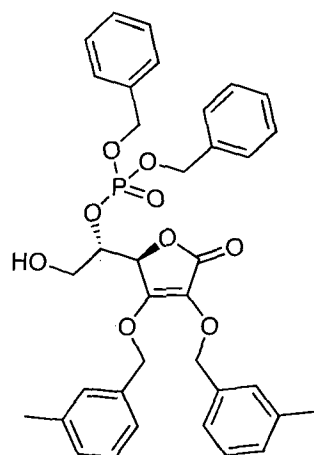
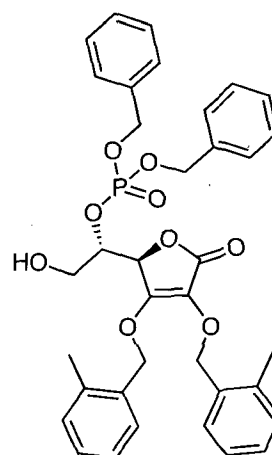
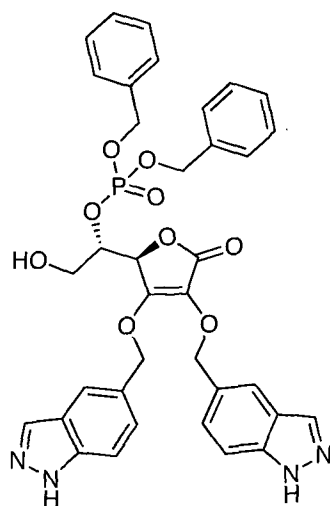
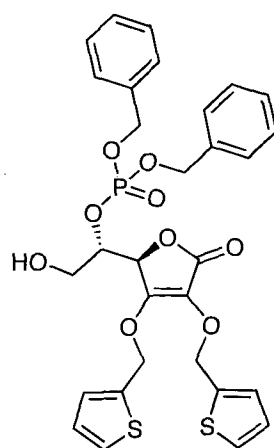
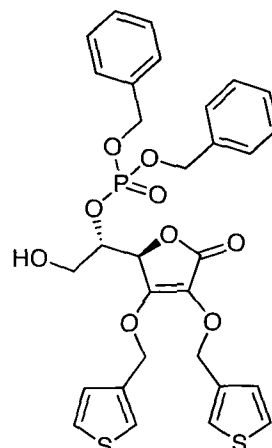
R^4 est un radical H.

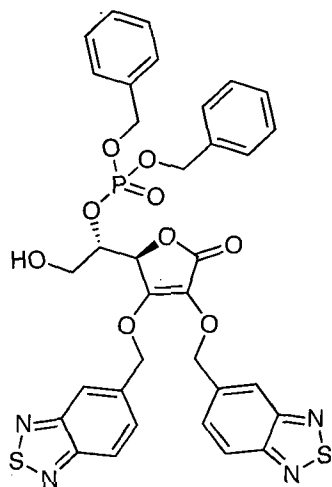
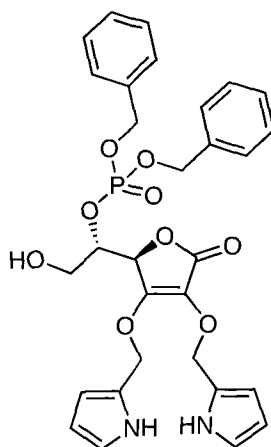
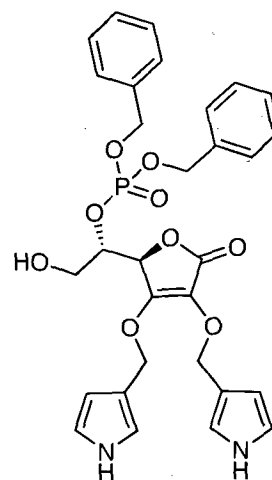
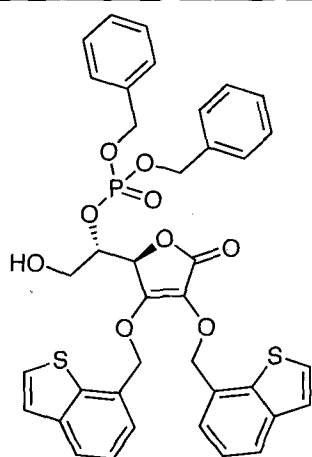
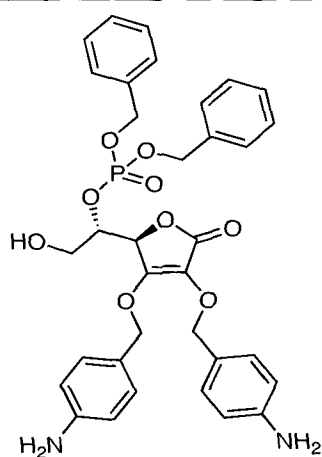
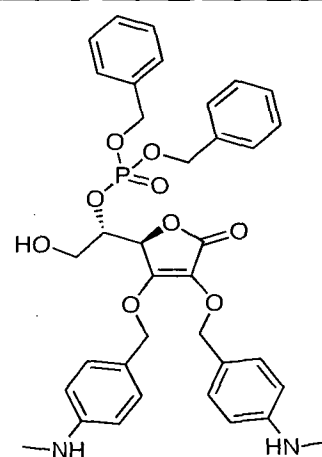
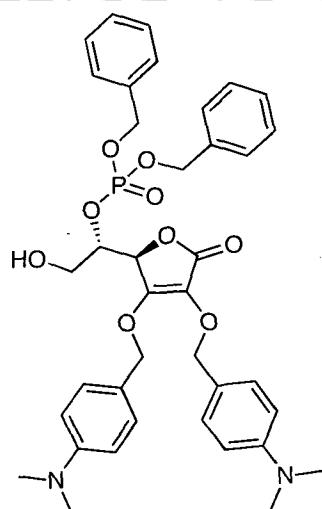
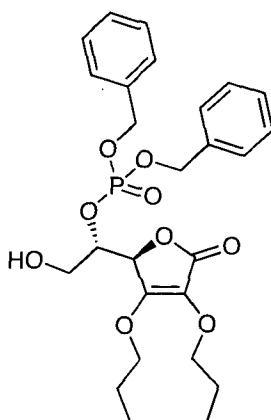
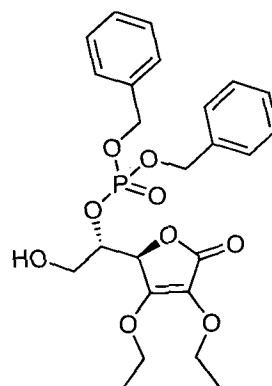
Dans un mode de réalisation avantageux, R^3 est un radical dibenzylphosphonate (possiblement substitué comme indiqué ci-dessus dans la définition des radicaux R^7 et R^{71}) ou phosphate. A ce titre, le composé de formule (I) peut notamment
20 être un des composés suivants (les codes ASX suivis de trois chiffres sont des codes internes utilisés dans le cadre du présent document) : ASX135 à ASX237 et ASX 401 à ASX453. Les formules structurales de ces composés de formule (I) selon l'invention sont indiqués ci-dessous ; elles incluent tous les isomères et les mélanges d'isomères :

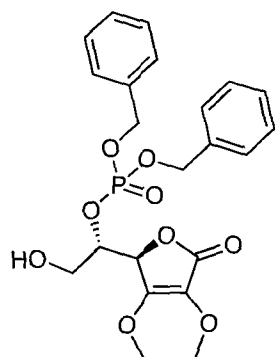
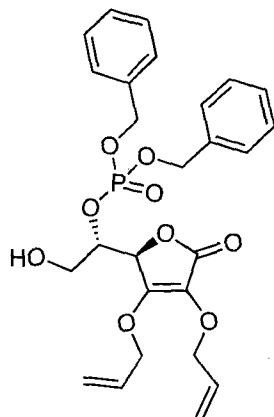
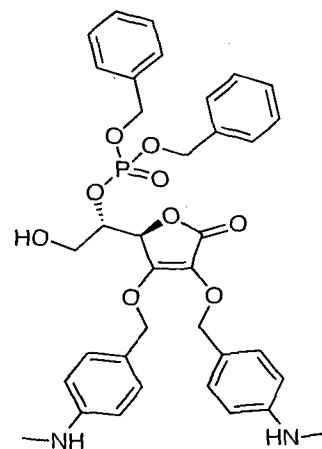
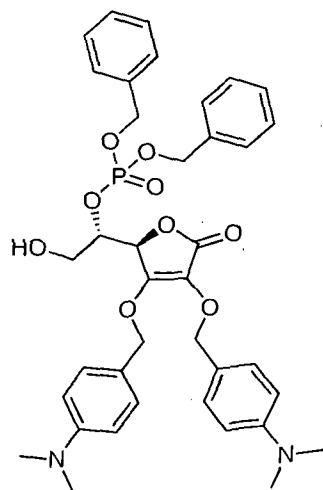
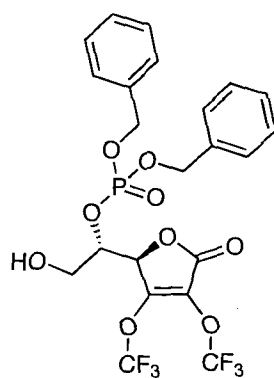
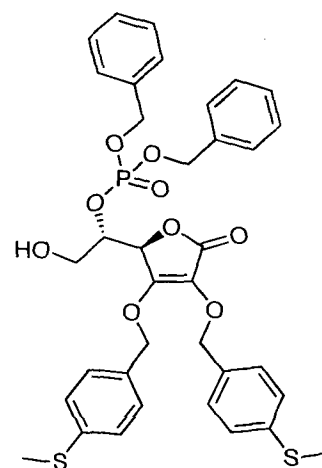
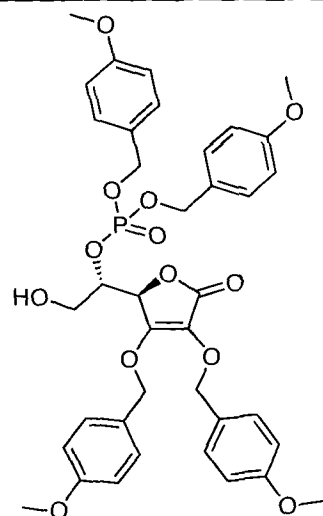
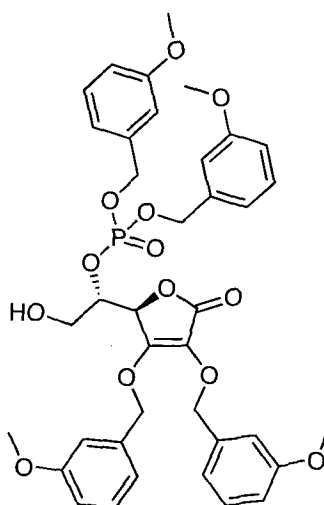
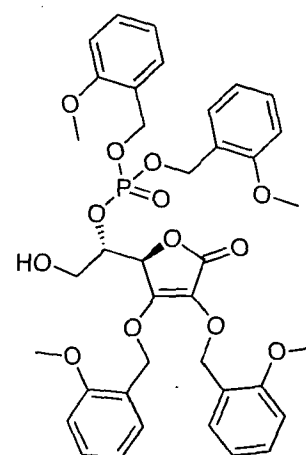
**ASX135****ASX136****ASX137****ASX138****ASX139****ASX140****ASX141****ASX142****ASX143**

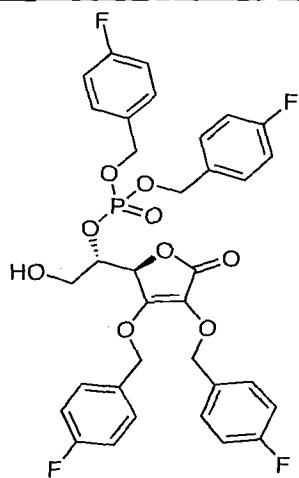
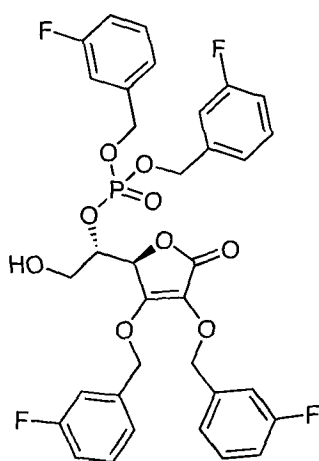
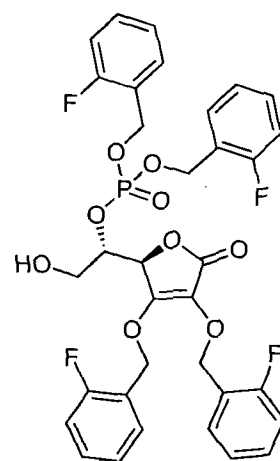
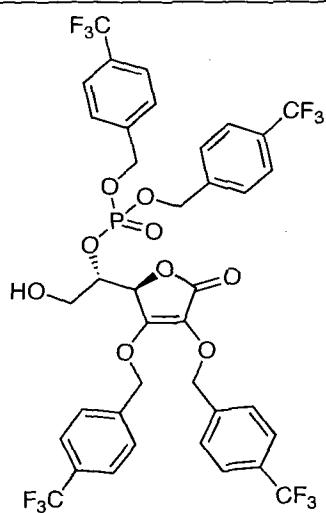
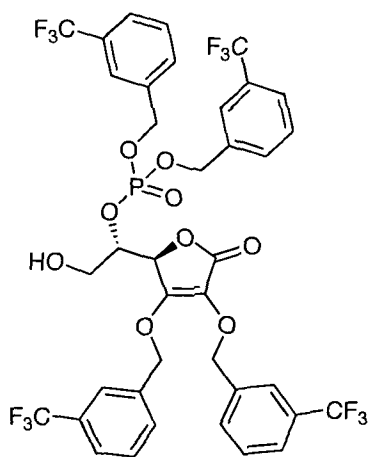
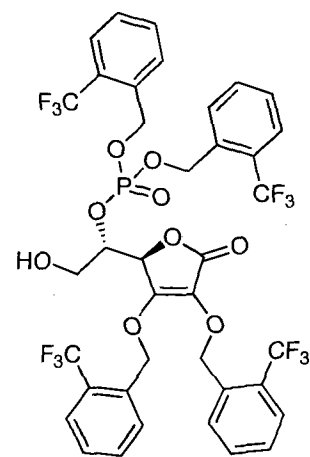
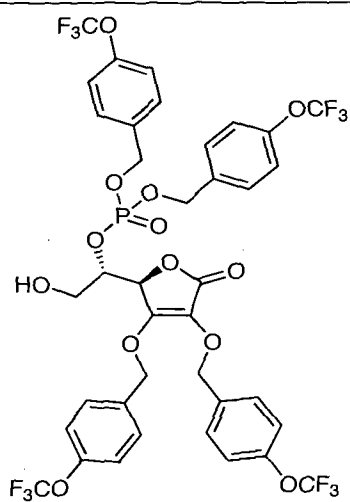
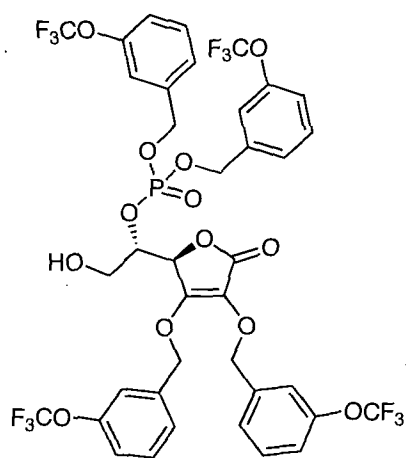
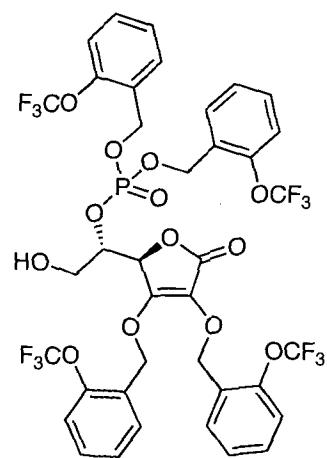
**ASX144****ASX145****ASX146****ASX147****ASX148****ASX149****ASX150****ASX151****ASX152**

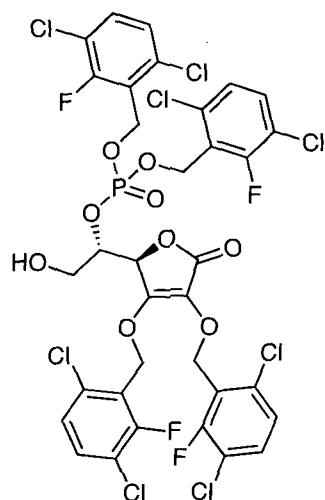
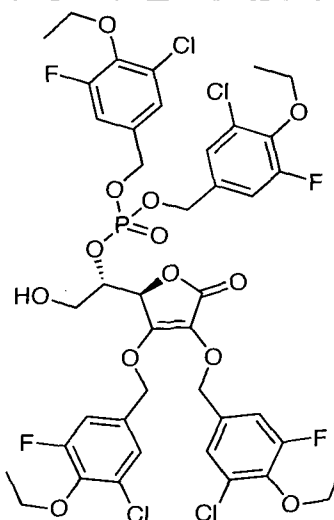
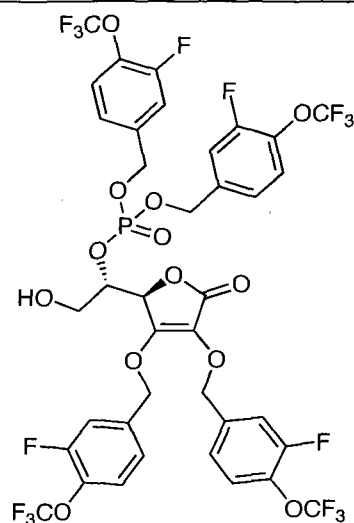
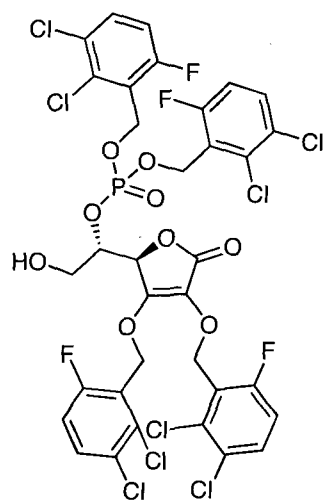
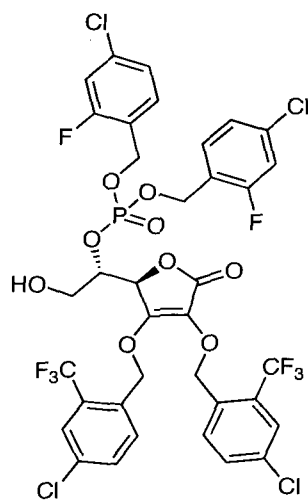
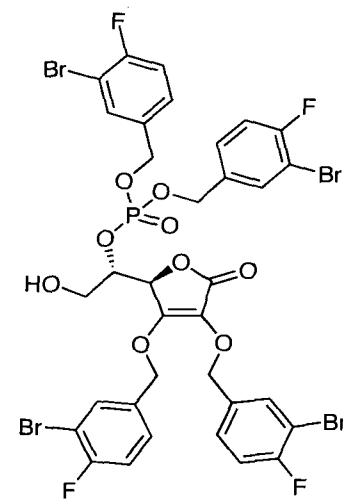
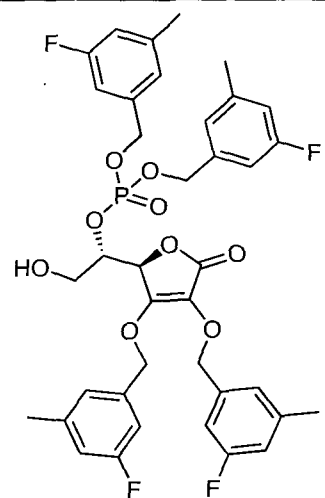
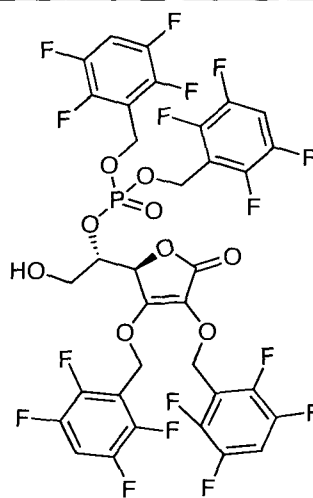
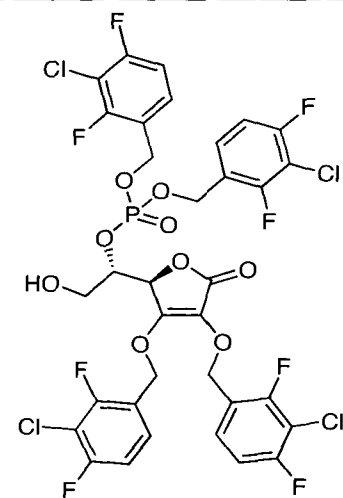
**ASX153****ASX154****ASX155****ASX156****ASX157****ASX158****ASX159****ASX160****ASX161**

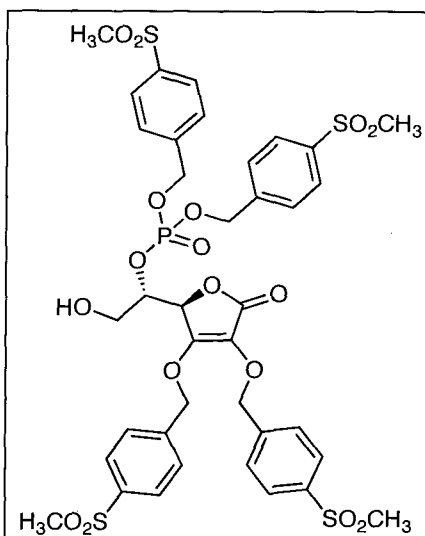
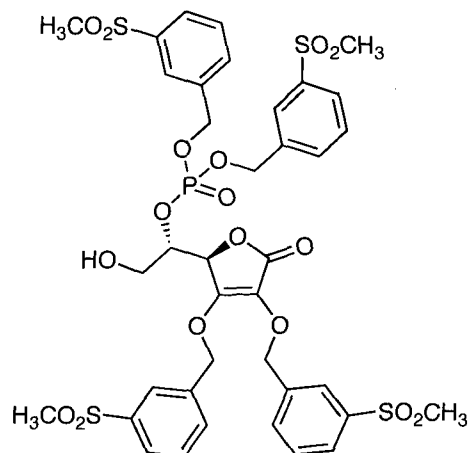
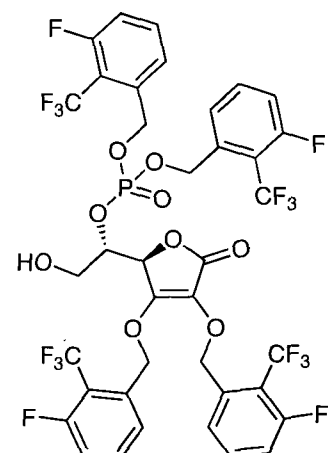
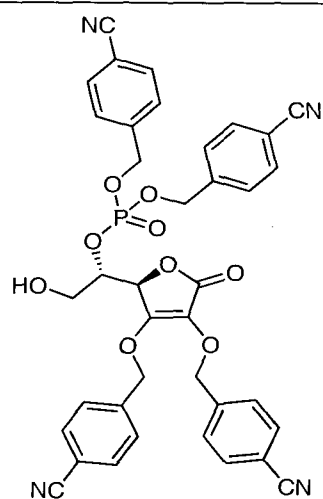
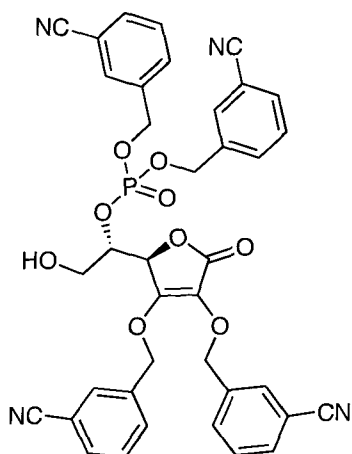
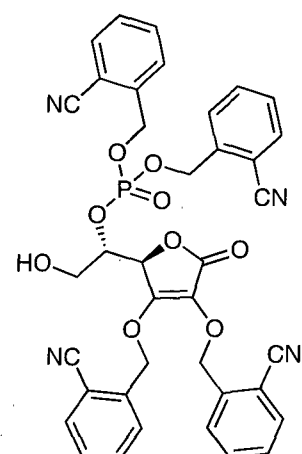
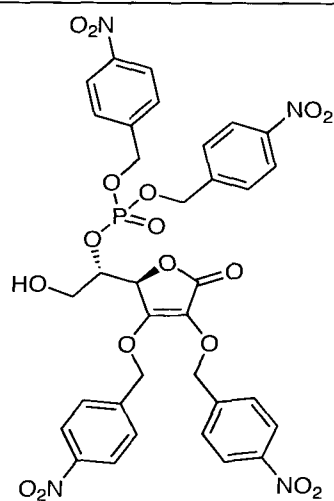
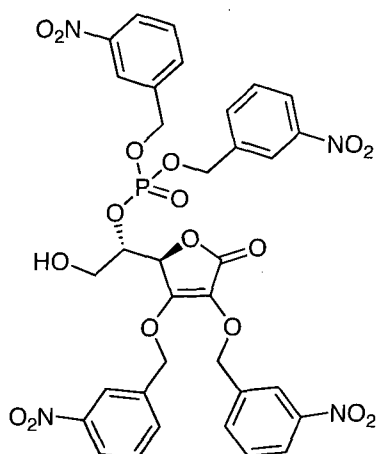
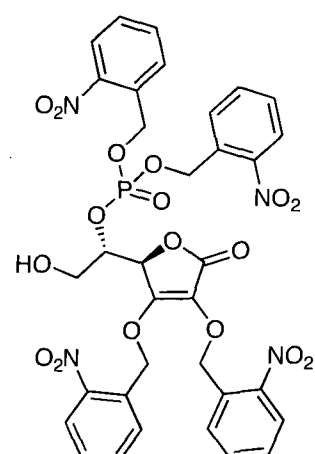
**ASX162****ASX163****ASX164****ASX165****ASX166****ASX167****ASX168****ASX169****ASX170**

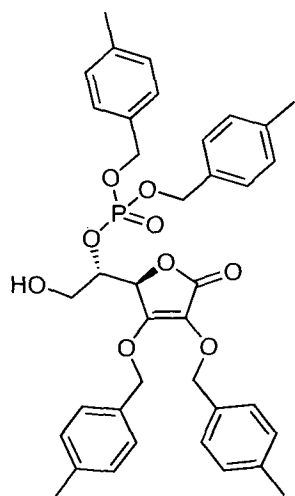
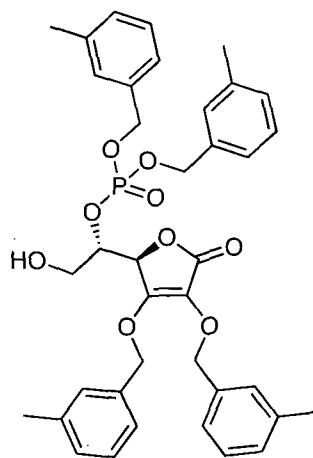
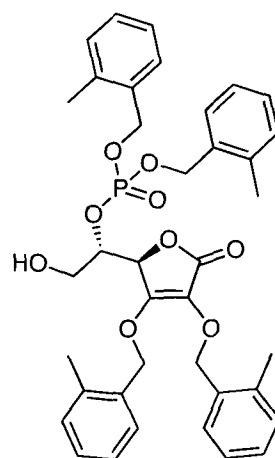
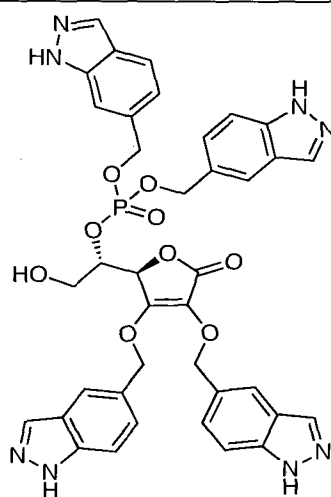
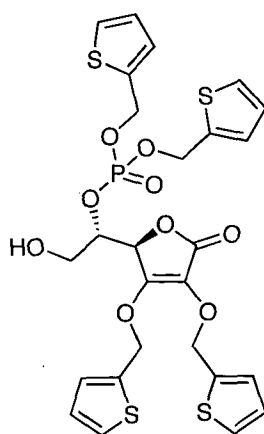
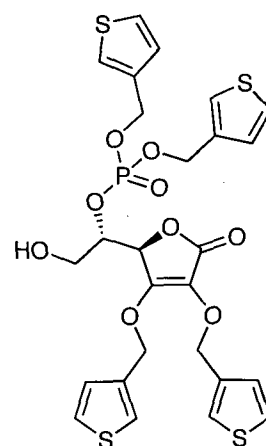
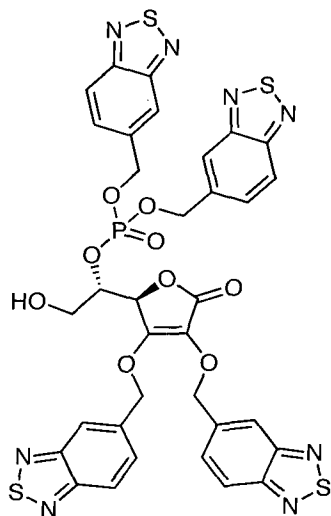
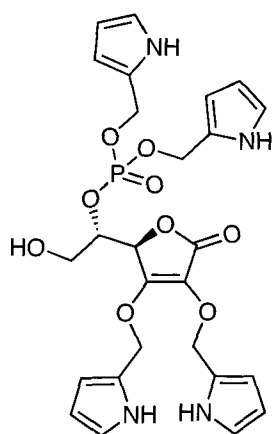
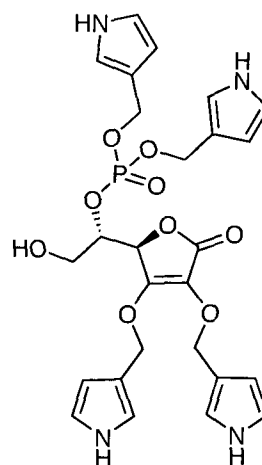
**ASX171****ASX172****ASX173****ASX174****ASX175****ASX176****ASX177****ASX178****ASX179**

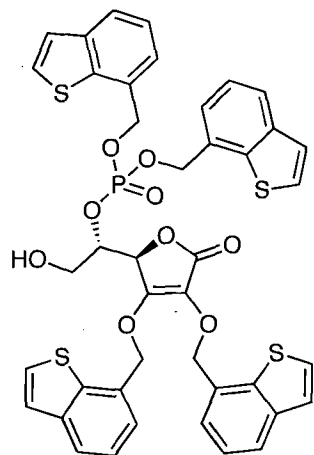
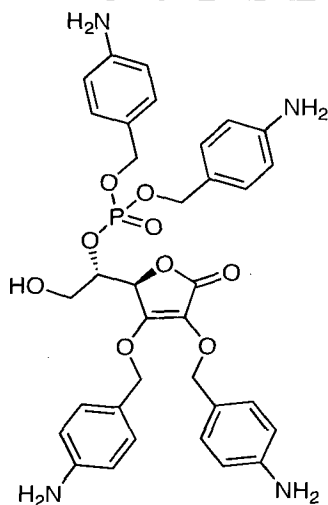
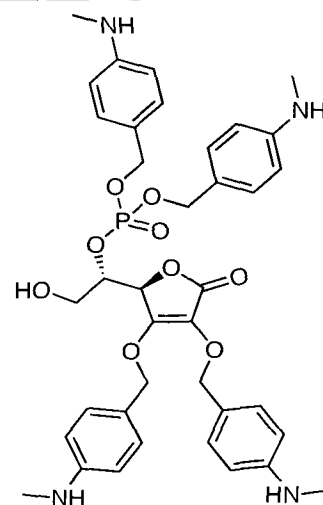
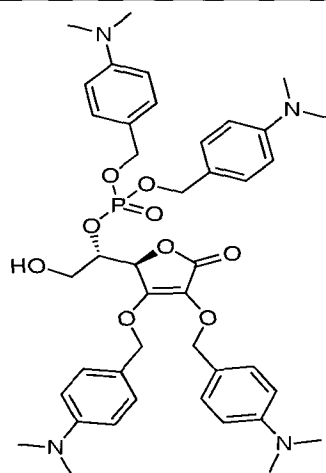
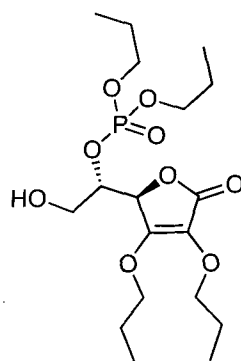
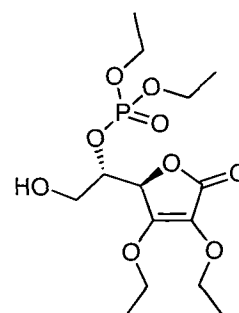
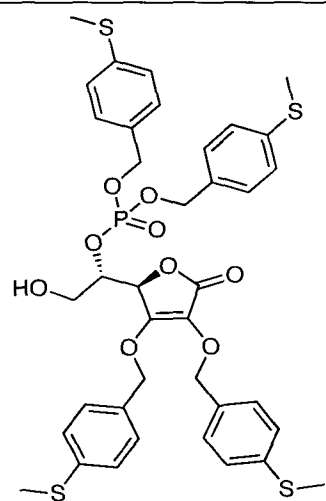
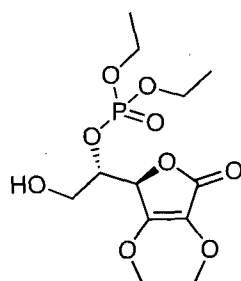
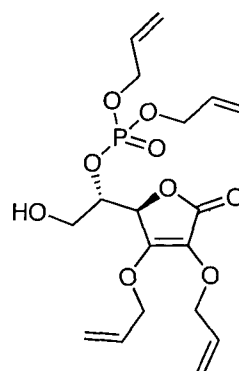
**ASX180****ASX181****ASX182****ASX183****ASX184****ASX185****ASX186****ASX187****ASX188**

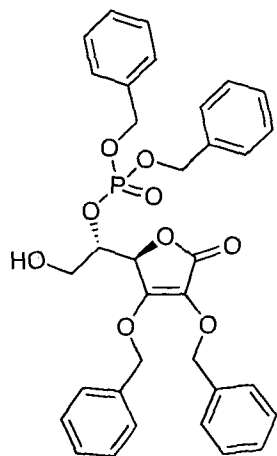
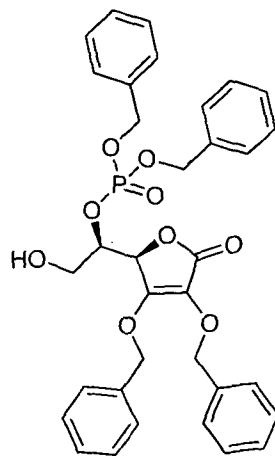
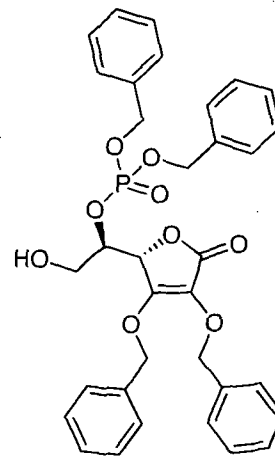
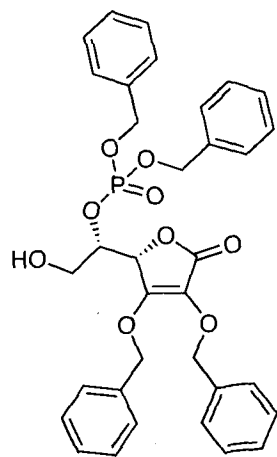
**ASX189****ASX190****ASX191****ASX192****ASX193****ASX194****ASX195****ASX196****ASX197**

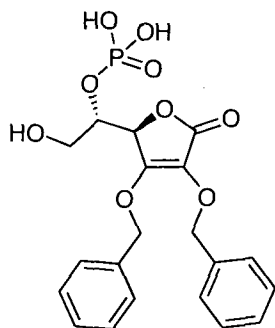
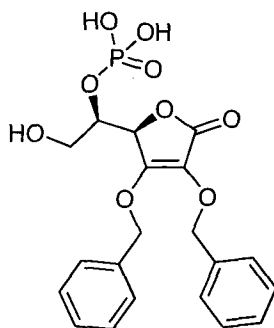
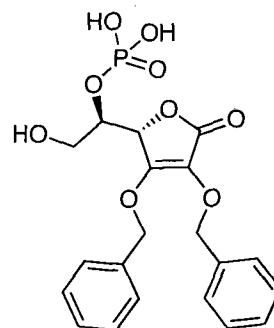
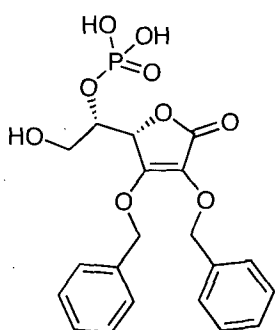
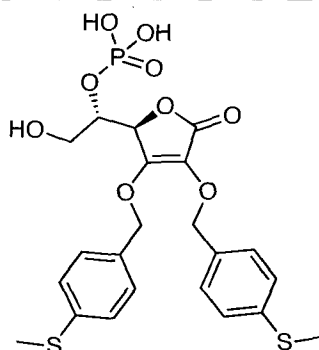
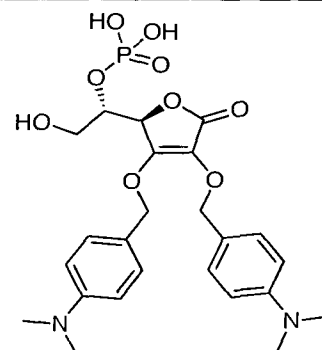
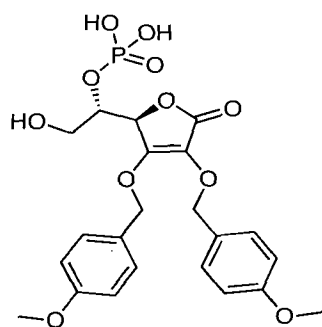
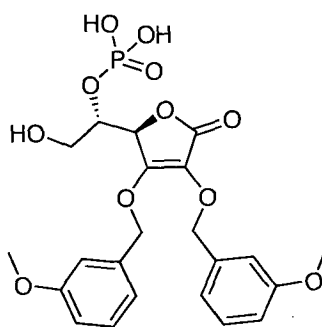
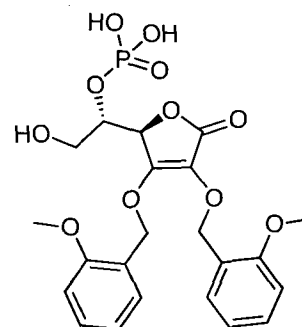
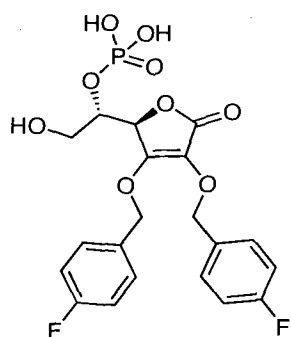
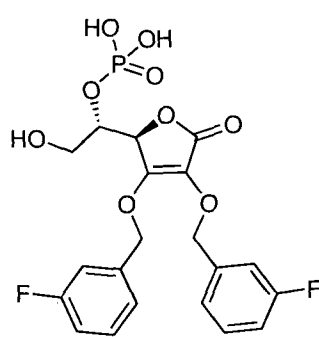
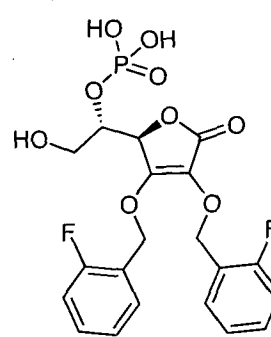
**ASX198****ASX199****ASX200****ASX201****ASX202****ASX203****ASX204****ASX205****ASX206**

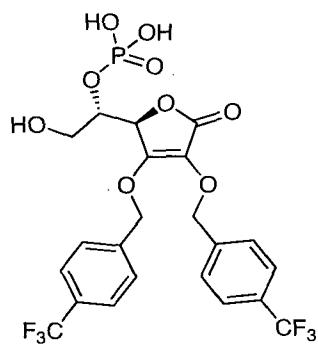
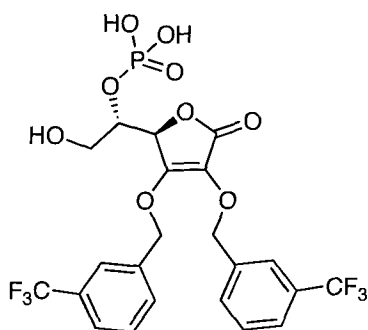
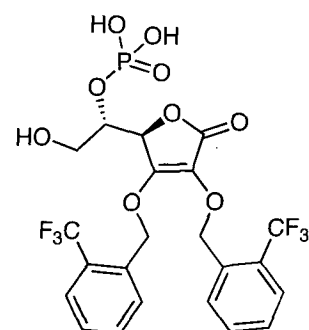
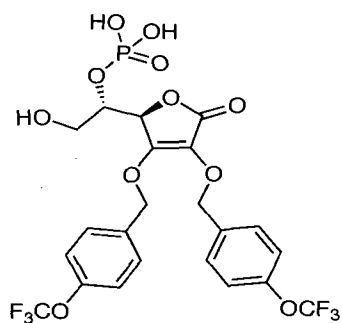
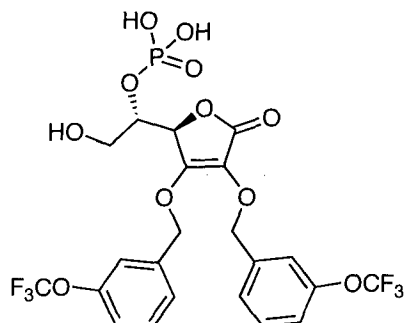
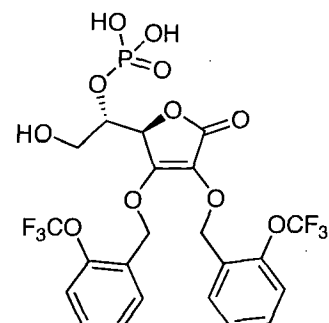
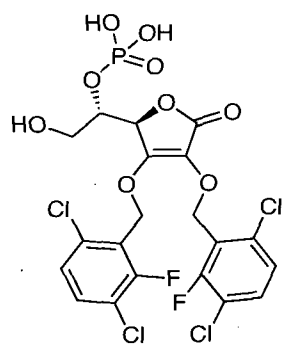
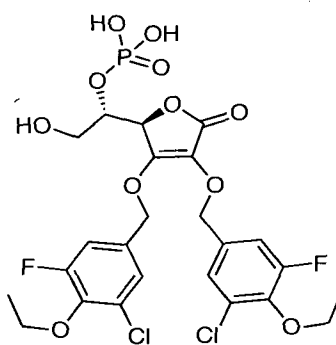
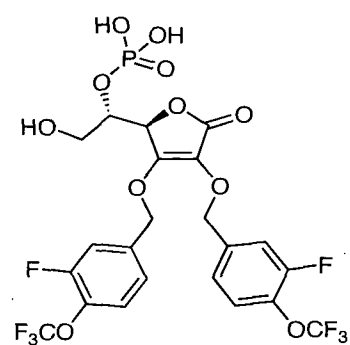
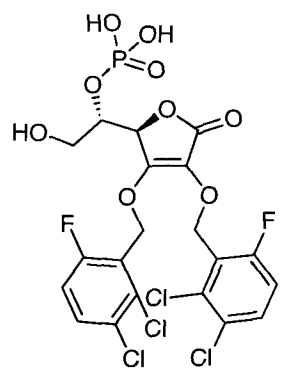
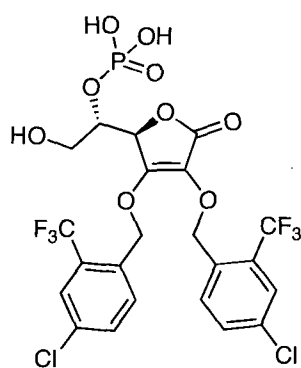
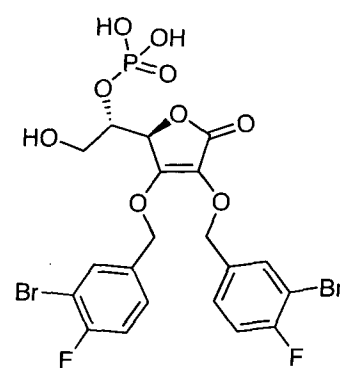
**ASX207****ASX208****ASX209****ASX210****ASX211****ASX212****ASX213****ASX214****ASX215**

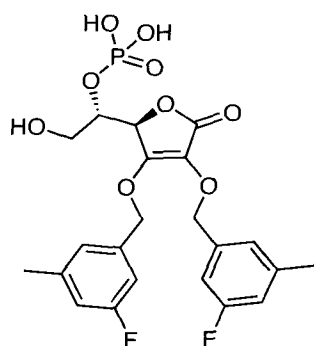
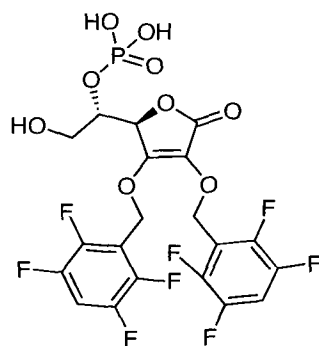
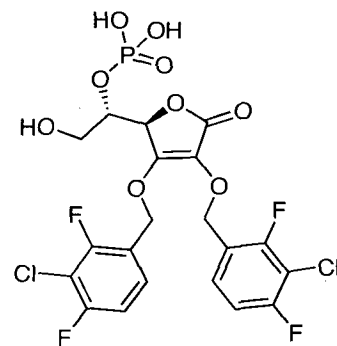
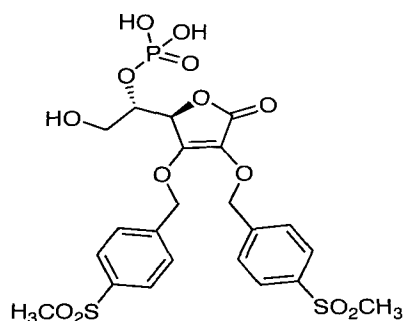
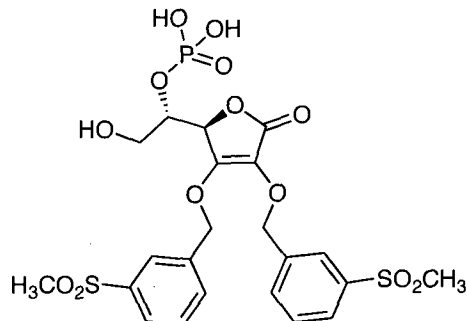
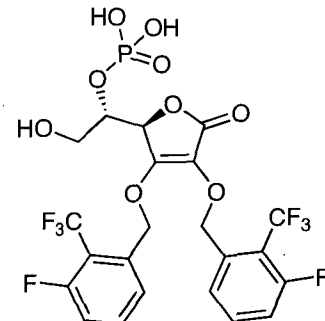
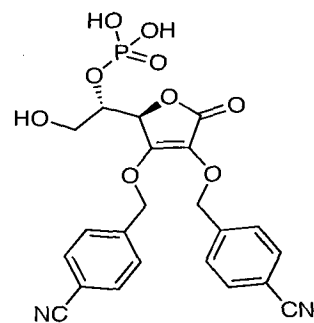
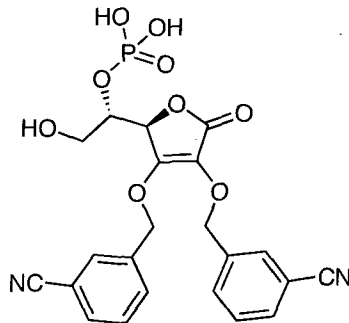
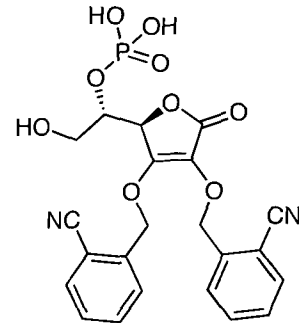
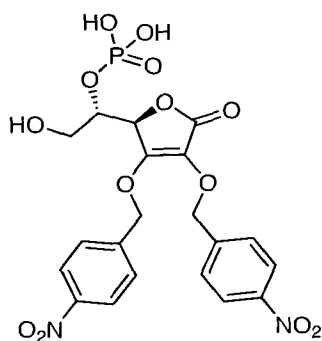
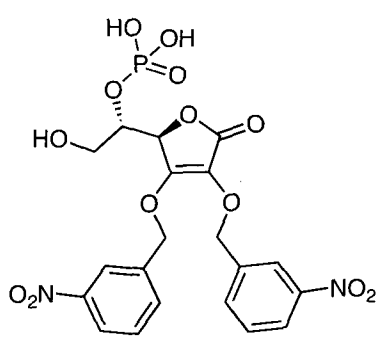
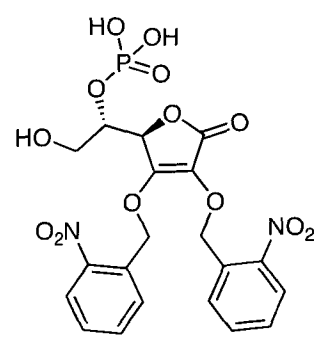
**ASX216****ASX217****ASX218****ASX219****ASX220****ASX221****ASX222****ASX223****ASX224**

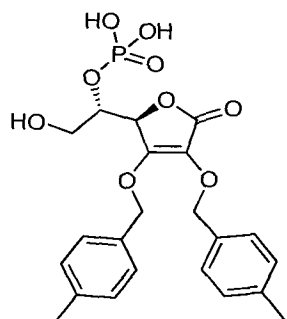
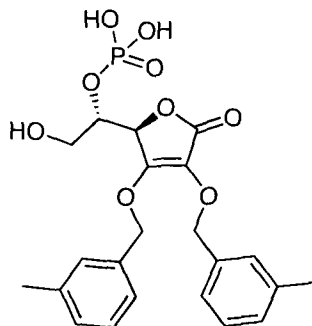
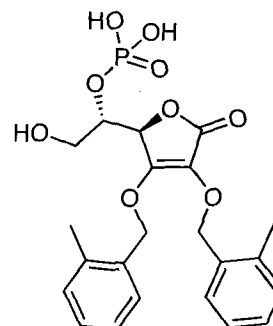
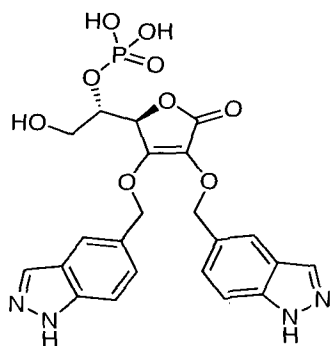
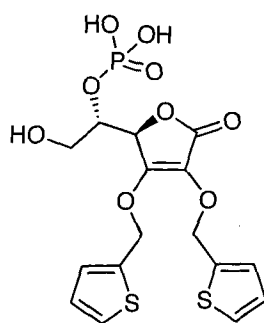
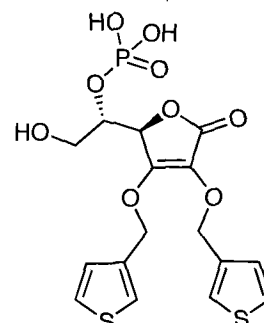
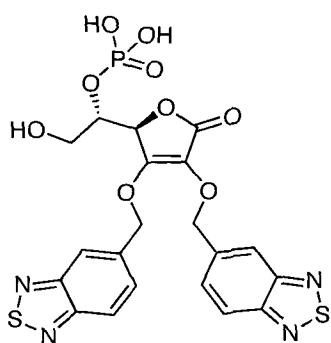
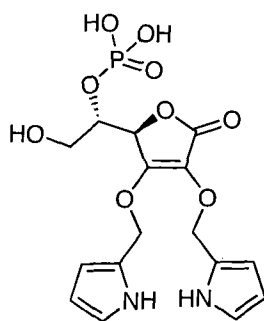
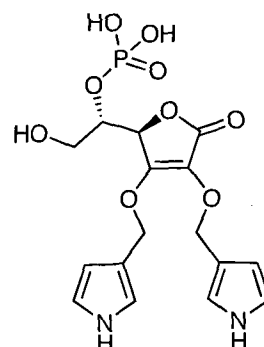
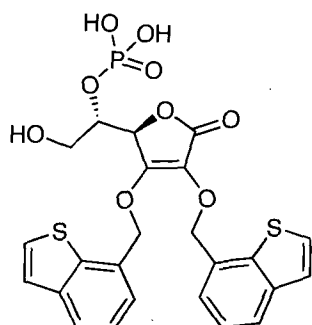
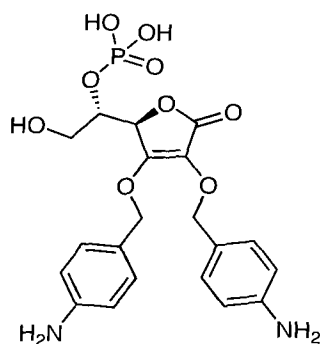
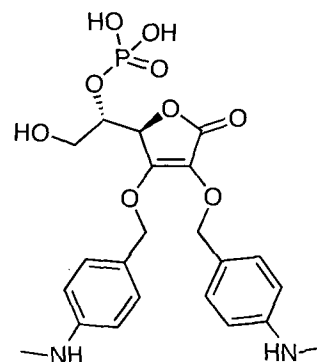
**ASX225****ASX226****ASX227****ASX228****ASX229****ASX230****ASX231****ASX232****ASX233**

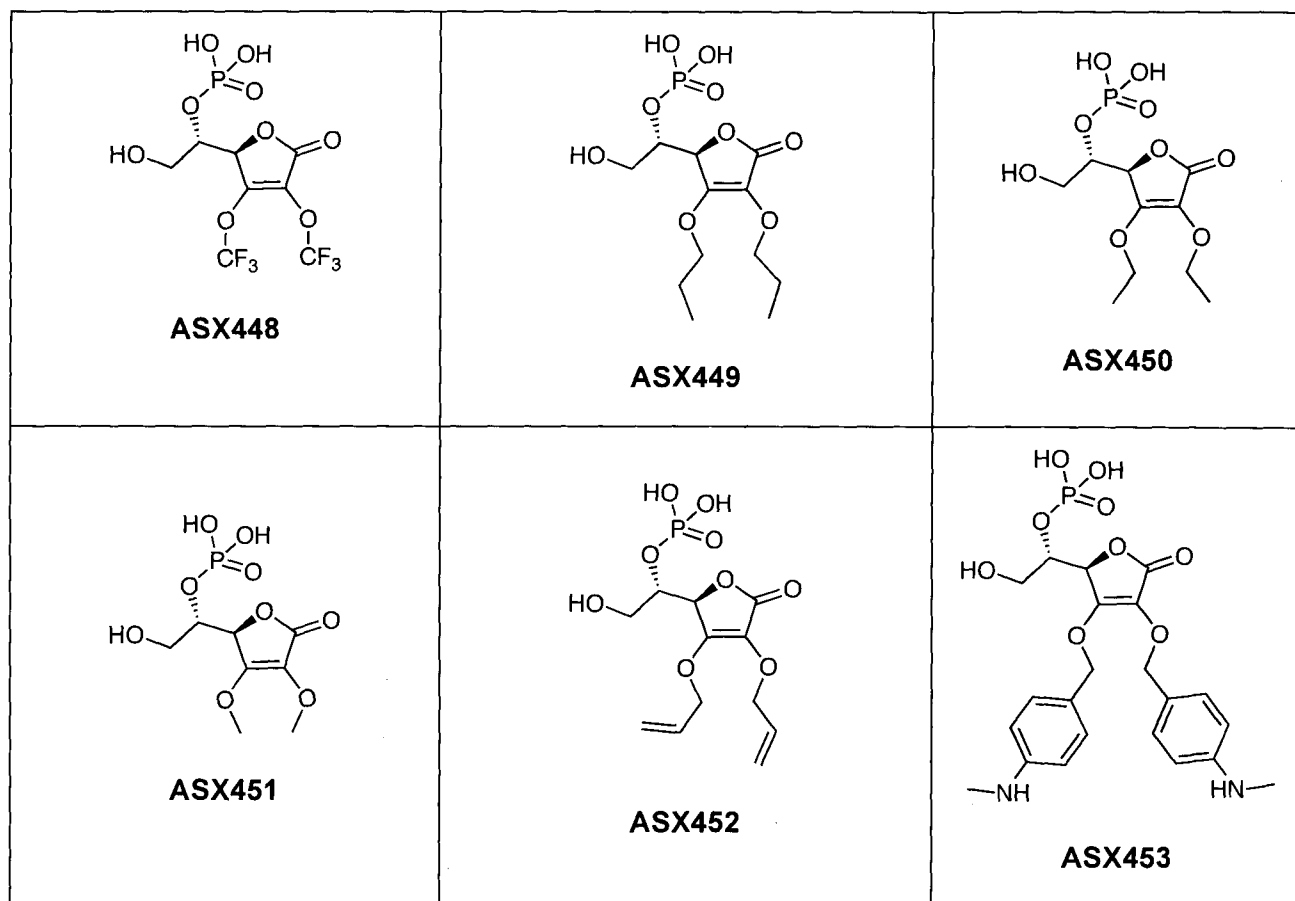
**ASX234****ASX235****ASX236****ASX237**

**ASX400****ASX401****ASX402****ASX403****ASX404****ASX405****ASX406****ASX407****ASX408****ASX409****ASX410****ASX411**

**ASX412****ASX413****ASX414****ASX415****ASX416****ASX417****ASX418****ASX419****ASX420****ASX421****ASX422****ASX423**

**ASX424****ASX425****ASX426****ASX427****ASX428****ASX429****ASX430****ASX431****ASX432****ASX433****ASX434****ASX435**

**ASX436****ASX437****ASX438****ASX439****ASX440****ASX441****ASX442****ASX443****ASX444****ASX445****ASX446****ASX447**



Dans un mode de réalisation du procédé représenté par ce schéma réactionnel, on approvisionne le composé de formule (III) et le transforme à l'aide de réactifs appropriés successivement en composés (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) et (I). Ce mode de réalisation est expliqué de manière détaillée dans l'exemple 1 ci-dessous ; cet exemple contient à titre d'illustration une liste de composés de formule (I) qui peuvent être obtenus de cette manière (composés ASX135 à ASX237).

Dans un autre mode de réalisation du procédé représenté par ce schéma réactionnel, on approvisionne le composé (VI) et le transforme successivement à l'aide de réactifs appropriés en composés (VII), (VIII), (IX) et (I).

Dans un autre mode de réalisation, qui conduit à un composé (I) dans lequel R³ est un groupement phosphate, on approvisionne le composé (VII) et le fait réagir avec du diallyl diéthylphosphoramidite pour obtenir le composé (VIII) sous la forme de son diallyl-phosphate, c'est-à-dire que dans ce composé (VIII), l'atome hydrogène de chacune des deux fonctions OH du phosphate R³ est substitué par un reste allyl. Ce composé (VIII) est ensuite transformé successivement en composés (IX) et (I). Ce mode de réalisation est expliqué de manière détaillée dans l'exemple 3 ci-dessous ; cet exemple contient à titre d'illustration une liste de composés de formule (I) qui peuvent être obtenus de cette manière (composés ASX401 à ASX 453).

Pour évaluer leurs effets biologiques, et notamment leur toxicité et leur effet thérapeutique, les composés selon l'invention, obtenus par synthèse selon le procédé décrit ci-dessus, ont été testés de deux manières : d'abord sur des cultures de cellules humaines
5 cancérigènes pour déterminer leur valeur IC_{50} , puis, pour les composés qui paraissent particulièrement prometteuses, sur un modèle animal du cancer du côlon qui implique le suivi de l'évolution de la tumeur en volume tous les trois jours.

Les inventeurs ont constatés que la toxicité des composés de formule (I) est généralement faible. Cela favorise leur utilisation en tant que médicament.

10 Les inventeurs ont par ailleurs constatés que les composés de formule (I) montrent un effet biologique qui permet d'envisager leur utilisation thérapeutique dans des compositions pharmaceutiques.

A titre d'exemple, dans un mode de réalisation typique, on utilise le Dibenzyl (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyéthylphosphate (ASX234), dérivé
15 de l'acide ascorbique (AA), qui s'avère être une molécule cytotoxique pour les cellules cancéreuses, à des concentrations entre 10 et 20 fois inférieures à celle de la molécule originelle (AA). Par contre, le ASX234 s'avère non toxique pour des cellules normales, ce qui est rare dans le traitement du cancer.

Le traitement d'un modèle animal de cancer du côlon par cette molécule, utilisant des
20 concentrations 250 inférieures à celle de l'acide ascorbique, montre qu'elle ne présente pas de toxicité in vivo sur des cellules non pathologiques et qu'elle ralentie fortement la progression des tumeurs.

En conséquence, les inventeurs ont constaté que les composés selon l'invention représentent une nouvelle classe de molécules anti-cancéreuses. Sans vouloir être lié par
25 une quelconque théorie concernant le mécanisme d'action des composés selon l'invention, les observations réalisées par les inventeurs dans le cadre de leurs travaux leur ont permis d'identifier au moins un tel mécanisme d'action, qui repose sur le rôle de compétiteurs de l'ATP des composés selon l'invention ; ce nouveau mécanisme, induit une mort cellulaire par nécrose et ne présente pas d'effets secondaires visibles sur des
30 cellules non-cancéreuses.

D'une manière générale, les composés selon l'invention peuvent être utilisés comme principes actifs dans des composition pharmaceutiques pour le traitement ou la prévention
35 du cancer. Cette utilisation peut mettre en œuvre les composés en tant que tels, et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable desdits composés, ledit sel pouvant être un sel

d'addition desits composés avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique. Ainsi, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend à titre de principe actif au moins un composé selon l'invention et/ou au moins un sel d'addition selon l'invention.

5

Lesdites compositions pharmaceutiques peuvent être administrées notamment par voie orale, par exemple sous une forme solide ou, notamment lorsqu'il s'agit de sels, sous une forme soluble dans l'eau et/ou dans un alcool compatible avec l'eau (tel que l'éthanol, le propylène glycol, le polypropylène glycol et le glycérol). Elles peuvent aussi être admini-
10 strées par voie parentérale, par exemple intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée ou rectale. Elles peuvent comprendre d'autres constituants, notamment des véhicules et/ou excipients pharmaceutiquement acceptables, et/ou d'autres principes actifs.

10

15

Les cancers dont le traitement et/ou la prévention pourra être envisagée sont de préférence les cancers du poumon, les cancers du sein, les cancers de l'ovaire, les cancers de la prostate, les cancers du pancréas, les cancers du colon, les cancers de la thyroïde, les carcinomes rectaux, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lympho-blastiques aiguës, les mélanomes métastatiques, les carcinomes rénaux.

20

Exemples

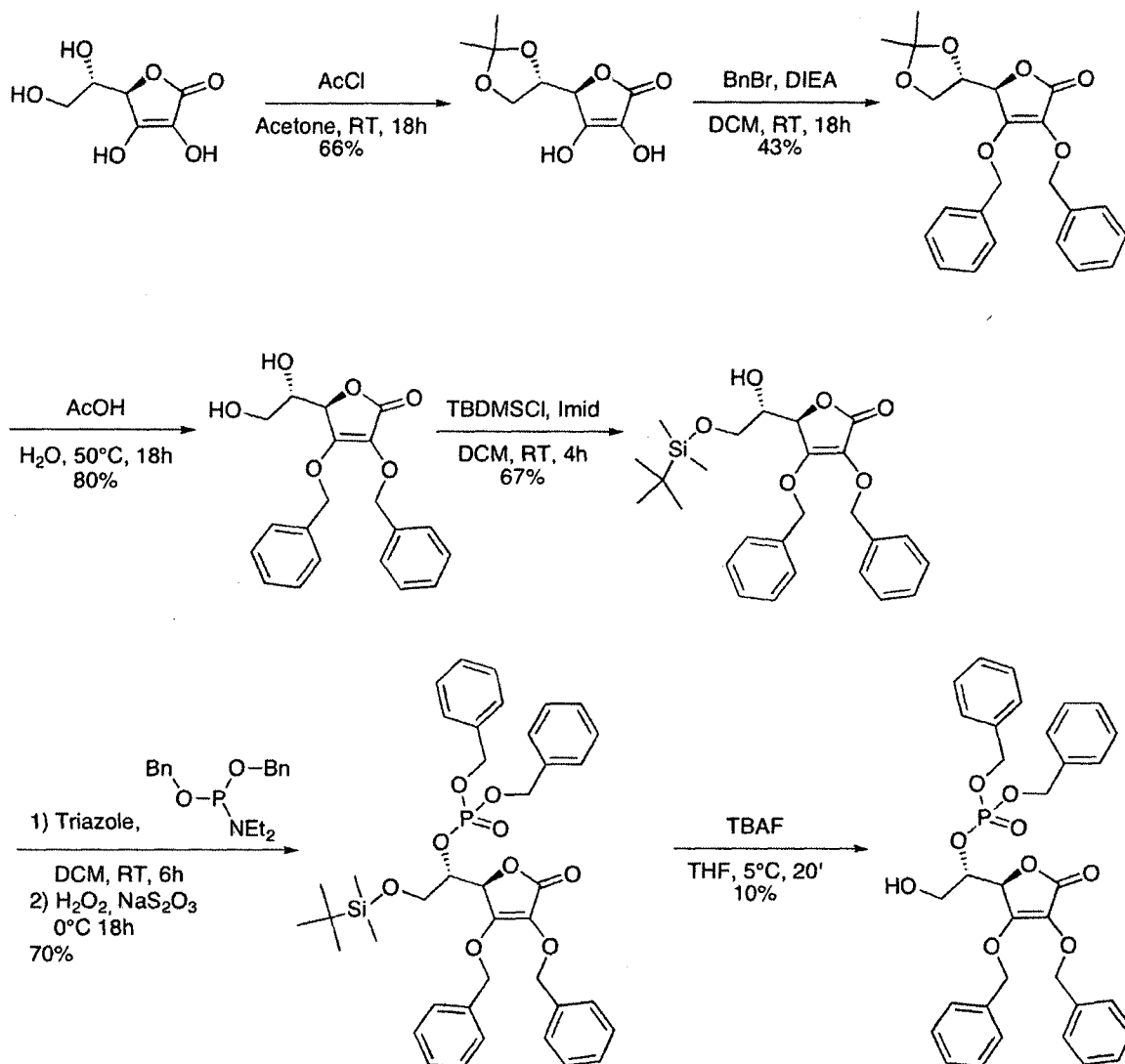
Les exemples qui suivent illustrent des modes de réalisation de l'invention, mais ne limitent pas sa portée.

25

1. Synthèse

Dans ces exemples, « TA » ou « RT » signifient indifféremment « température ambiante » et « Rdt » signifie « rendement ».

Exemple 1 : dibenzyl (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxy-ethyl phosphate (appelé ici « ASX234 ») :



Etape 1: (R)-5-[(S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one

A une suspension de L(+)-acide ascorbique (10 g, 56,8 mmol) dans l'acétone (50 mL), on a ajouté du chlorure d'éthanoyle CH₃COCl (4,4 mL, 62,5 mmol) à TA. Après agitation pendant la nuit, le précipité blanc a été filtré, rincé avec de l'acétone puis séché sous vide pour donner le produit attendu (8,1 g, Rdt 66%).

Caractérisation par RMN ¹H (200MHz, DMSO-d₆) : 1,25 (s, 6H), 3,87 (dd, 1H, J₁=8,4 Hz, J₂=6,4 Hz), 4,09 (t, 1H, J=8,4 Hz), 4,25 (td, 1H, J₁=6,6 Hz, J₂=3,0 Hz), 4,71 (d, 1H, J=3,0 Hz), 8,49 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).

Etape 2: (R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)furan-2(5H)-one

A une suspension du composé obtenu lors de l'étape 1 (3 g, 13,88 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM (60 mL), on a ajouté du DIEA (5,5 mL, 33,33 mmol, 2,4 éq.), puis du bromure de

benzyle (3,3 mL, 27,76 mmol, 2,0 éq.) à TA. Après agitation pendant la nuit, le milieu réactionnel a été lavé avec de l'eau, séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé. Le résidu obtenu a été purifié sur gel de silice pour donner le produit attendu (2,4g, Rdt 43%).

Caractérisation par RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) : 1,37 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,9-4,3 (m, 3H), 4,54 (d, 1H, J=3,2 Hz), 5,0-5,3 (m, 4H), 7,2-7,5 (m, 10H).

Etape 3: (R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-[(S)-1,2-dihydroxyethyl]furan-2(5H)-one

Un mélange du composé obtenu à l'étape 2 (9,5 g, 24,2 mmol) dans l'acide acétique (50 mL) et de l'eau (15 mL) a été chauffé à 50°C pendant la nuit. Le mélange a été évaporé, neutralisé avec NaHCO₃ puis extrait avec du DCM. La phase est organique est a été séchée sur Na₂SO₄, filtré et évaporé. Le résidu a été purifié sur gel de silice pour donner le produit attendu (6,8 g, Rdt 80%).

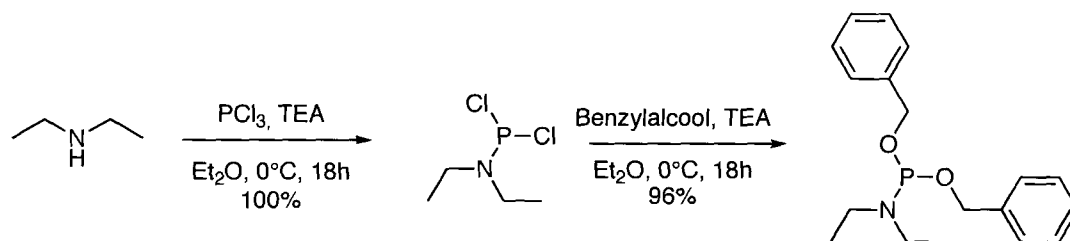
Caractérisation par RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) : 2,80 (sl, 1H), 3,07 (sl, 1H), 3,6-4,0 (m, 3H), 4,68 (d, 1H, J=2,2 Hz), 5,07 (s, 2H), 5,17 (d, 2H, J=3,2 Hz), 7,1-7,4 (m, 10H).

Etape 4: (R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-[(S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxyethyl]furan-2(5H)-one

A une solution du composé obtenu lors de l'étape 3 (4,26 g, 11,97 mmol) et d'imidazole (1,6 g, 23,93 mmol) dans du DCM (60 mL) à TA sous N₂, on a ajouté du TBDMSCl (3,6 g, 23,93 mmol). Après 4h, le mélange réactionnel a été filtré et rincé avec du DCM. Le filtrat a été lavé avec de l'eau puis avec de la saumure, séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé. Le résidu obtenu a été purifié sur gel de silice pour donner le produit attendu (3,7g, Rdt 66%).

Caractérisation par RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 0,05 (s 6H), 0,87 (s, 9H), 1,94 (d, 1H, J=7,0 Hz), 3,74 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,19 (d, 2H, J=4,8 Hz), 7,2-7,5 (m, 10H).

Etape 5: (dibenzyl)-N,N-diethylphosphoramidite



A une solution de PCl_3 (10 g, 72,82 mmol) dans Et_2O (300 mL) refroidie à 0°C sous N_2 , on a ajouté de la triéthylamine (10,1 mL, 72,82 mmol) et de la diéthylamine (7,5 mL, 72,82 mmol). Après avoir agité le milieu pendant une nuit à TA, le précipité obtenu a été filtré et lavé avec Et_2O . Le filtrat résultant a été placé dans un tricol de 500 mL sous N_2 à 0°C . A
5 cette solution, ont été ajoutés de la triéthylamine (22,3 mL, 160,2 mmol) et de l'alcool benzylique (15,1 mL, 145,6 mmol) en gardant $T < 5^\circ\text{C}$. Après agitation pendant la nuit, le mélange a été filtré et lavé avec Et_2O . Le filtrat a été évaporé à sec pour donner le phosphoramidite attendu (23g, Rdt 96%).

Caractérisation par RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) : 1,10 (t,6H,J=7,0 Hz), 3,12 (q,2H,J=7,0 Hz), 3,13 (q,2H,J=7,0 Hz), 4,77 (m,3H), 4,91 (d,1H,J=8,0 Hz), 7,34 (m,10H).
10

Etape 6: dibenzyl (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-(tert-butylidimethylsilyloxy)éthyl phosphate

A un mélange du composé obtenu lors de l'étape 4 (2,0 g, 4,25 mmol), on a ajouté du NaHCO_3 (2,2 g, 20,1 mmol) et du triazole (0,6 g, 8,5 mmol) dans du DCM (40 mL) ; puis
15 on a ajouté une solution du phosphoramidite obtenu lors de l'étape 5 (3,2 g, 10,2 mmol) dans du DCM (60 mL) à TA. Après 6h, le milieu réactionnel a été refroidi à $0-5^\circ\text{C}$ et du H_2O_2 (9 mL) a été ajouté lentement. Après agitation pendant la nuit, le milieu a été quenché avec une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL). De l'eau a été ajoutée et le produit a été extrait avec du DCM. La phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le
20 résidu obtenu a été purifiée sur gel de silice pour donner le produit attendu (2,2g, Rdt 70%).

Caractérisation par RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) : 0,02 (s,3H), 0,03 (s,3H), 0,85 (s,9H), 3,80 (m,2H), 4,65 (m,1H), 4,92 (m,5H), 5,02 (s,2H), 5,16 (d,2H,J=6,0 Hz), 7,2-7,4 (m,10H).

Etape 7: dibenzyl (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyéthyl phosphate
25

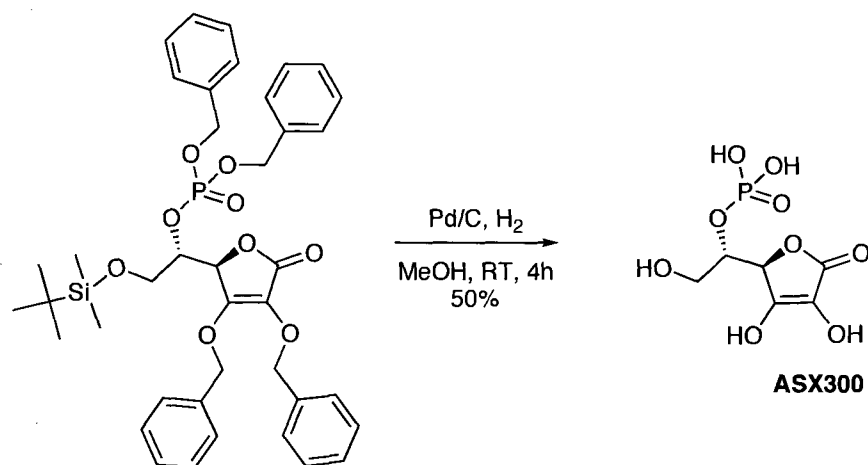
A une solution du composé obtenu lors de l'étape 6 (100 mg, 0,136 mmol) dans du THF (2 mL), on a ajouté du TBAF (1M in THF, 0,14 mL, 0,136 mmol) à $5-10^\circ\text{C}$. Après 20 min, la réaction a été quenchée avec une solution de NH_4Cl et le produit a été extrait avec du DCM. La phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu
30 a été purifiée sur gel de silice donner le produit attendu (8mg, Rdt 10%)

Caractérisation par RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : 2,76 (d, 1H, J=6,9 Hz), 4,00-4,15 (m, 3H), 4,56 (d, 1H, J=2,1 Hz), 4,95-5,25 (m, 8H), 7,20-7,50 (m, 10H).

Les composés suivants sont préparés de façon similaire:

ASX135, ASX136, ASX137, ASX138, ASX139, ASX140, ASX141, ASX142, ASX143,
 ASX144, ASX145, ASX 146, ASX147, ASX148, ASX149, ASX150, ASX151, ASX152,
 5 ASX153, ASX154, ASX155, ASX156, ASX157, ASX158, ASX159, ASX160, ASX161,
 ASX162, ASX163, ASX164, ASX165, ASX166, ASX167, ASX168, ASX169, ASX170,
 ASX171, ASX172, ASX173, ASX174, ASX175, ASX176, ASX177, ASX178, ASX179,
 ASX180 ; ASX181, ASX182, ASX183, ASX184, ASX185, ASX186, ASX187, ASX188,
 ASX189, ASX190, ASX191, ASX192, ASX193, ASX194, ASX195, ASX196, ASX197,
 10 ASX198, ASX199, ASX200, ASX201, ASX202, ASX203, ASX204, ASX205, ASX206,
 ASX207, ASX208, ASX209, ASX210, ASX211, ASX212, ASX213, ASX214, ASX215,
 ASX216, ASX217, ASX218, ASX219, ASX220, ASX221, ASX222, ASX223, ASX224,
 ASX225, ASX226, ASX227, ASX228, ASX229, ASX230, ASX231, ASX232, ASX233,
 ASX234, ASX235, ASX236, ASX237.

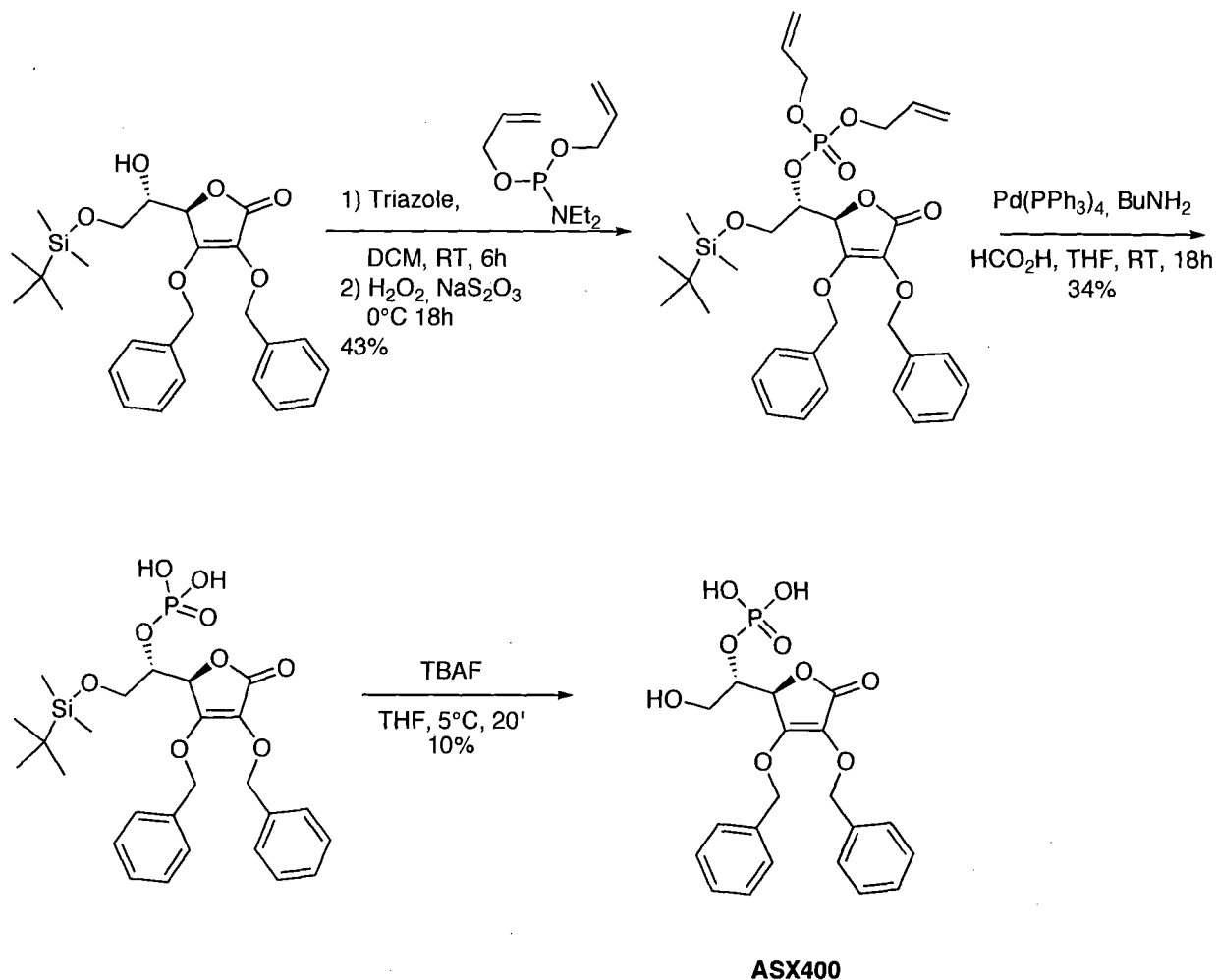
15 **Exemple 2:** (S)-1-[(R)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyethyl
 dihydrogen phosphate (appelé ici « ASX300 »)



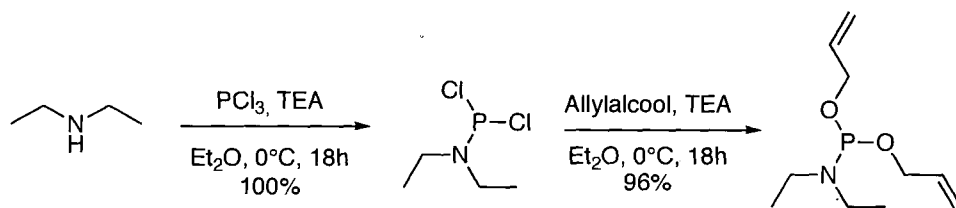
20 Le composé obtenu lors de l'étape 6 de l'exemple 1 (150mg) a été dissout dans du
 méthanol (5mL). On a ajouté du palladium sur charbon (15mg, 10% w/w) et le milieu a été
 placé dans un autoclave sous 4 bars d'hydrogene à température ambiante pendant 4h. Le
 milieu a ensuite filtré sur célite, le méthanol évaporé et le résidu purifié sur phase RP18.
 Les fractions ont été lyophilisées et on a récupéré 25mg de produit pur sous forme d'huile.

Caractérisation par RMN ^1H (200MHz, CD_3OD) : 3,36 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,91 (m, 1H)
 25 4,51 (m, 1H), 4,84 (brs, 4H), 4,98 (m, 1H).

Exemple 3: (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyethyl dihydrogen phosphate (appelé ici « ASX400 »)



Etape 1: diallyl diéthylphosphoramidite



A une solution de PCl₃ (10 g, 72,82 mmol) dans Et₂O (300 mL) refroidie à 0°C sous N₂, on a ajouté de la triéthylamine (10,1 mL, 72,82 mmol) et de la diéthylamine (7,5 mL, 72,82 mmol). Après avoir agité le milieu pendant une nuit à TA, le précipité obtenu a été filtré et lavé avec Et₂O. Le filtrat résultant a été placé dans un tricol de 500 mL sous N₂ à 0°C. A cette solution, ont été ajoutés de la triéthylamine (22,3 mL, 160,2 mmol) et du allyl alcool (9,95 mL, 145,6 mmol) en gardant T<5°C. Après agitation pendant la nuit, le mélange a

été filtré et lavé avec Et₂O. Le filtrat a été évaporé à sec pour donner le phosphoramidite attendu (15g, Rdt 96%).

Caractérisation par RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 1,10 (t, 6H, J=7,0 Hz), 3,12 (m, 4H), 4,18 (m, 4H), 5,18 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 5,95 (m, 2H).

5 Etape 2: diallyl (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy)éthyl phosphate

A une solution du produit de l'étape 4 de l'exemple 1 (500mg, 1.06mmol) dans du DCM (10mL) on a ajouté du triazole (150mg, 2.12mmol), du NaHCO₃ (535mg, 6.36mmol), puis une solution du composé de l'étape 1 (550mg, 2.55mmol) dans du DCM (15mL) goutte à goutte à TA. Le milieu a été agité sous azote pendant 6h. Le milieu a ensuite été porté à 0°C puis une solution de H₂O₂ (2.5mL) dans le THF (25mL) a été ajoutée et le milieu a été laissé sous agitation à TA pendant 18h. Une solution de Na₂S₂O₃ saturée a été ajoutée goutte à goutte à 0°C. Le mélange a été extrait avec du DCM, les phases organiques ont été séchées au Na₂SO₄ et le solvant a été évaporé. Le résidu a été purifié sur gel de silice (EP/EA 9/1) et le produit pur a été obtenu (260mg, Rdt 46%).

Caractérisation par RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 0,088 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,50 (m, 5H), 4,97 (s, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,29 (m, 6H), 5,95 (m, 2H), 7,39 (m, 10H).

Etape 3: (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-(tert-butyl)diméthylsilyloxy)éthyl dihydrogen phosphate

20 A une solution du produit de l'étape 2 (135mg, 214μmol) dans le THF (5mL) on a ajouté de l'acide formique (125μL, 3,3mmol), de la triphenylphosphine (35mg, 128μmol), du n-butylamine (62mg, 857μmol), puis du palladium tétrakis (25mg, 21μmol). Le milieu a été agité sous azote pendant 18h. Le milieu a été purifié sur gel de silice (DCM->DCM/MeOH 9/1) et on a obtenu le produit attendu (40mg, Rdt 34%).

25 Caractérisation par RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 0,088 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 3,95 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,97 (m, 3H), 5,22 (m, 2H), 7,39 (m, 10H), 11,50 (brs, 2H).

Etape 4: (S)-1-[(R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyéthyl dihydrogen phosphate

30 A une solution du composé obtenu lors de l'étape 3 (75 mg, 0,136 mmol) dans du THF (2 mL), on a ajouté du TBAF (1M in THF, 0,14 mL, 0,136 mmol) à 5-10°C. Après 20 min, la réaction a été quenchée avec une solution de NH₄Cl et le produit a été extrait avec du

DCM. La phase organique a été est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu a été purifié sur gel de silice (DCM->DCM/MeOH 9/1) pour donner le produit attendu (10mg, Rdt 17%)

Caractérisation par RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,97 (m, 3H), 5,22 (m, 2H), 7,39 (m, 10H), 11,48 (brs, 2H).

Les composés suivants sont préparés de façon similaire:

ASX401, ASX402, ASX403, ASX404, ASX405, ASX406, ASX407, ASX408, ASX409, ASX410, ASX411, ASX412, ASX413, ASX414, ASX415, ASX416, ASX417, ASX418, ASX419, ASX420, ASX421, ASX422, ASX423, ASX424, ASX425, ASX426, ASX427, ASX428, ASX42, ASX430, ASX431, ASX432, ASX433, ASX434, ASX435, ASX436, ASX437, ASX438, ASX439, ASX440, ASX441, ASX442, ASX443, ASX444, ASX445, ASX446, ASX447, ASX448, ASX449, ASX450, ASX451, ASX452, ASX453.

2. Activité biologique

Dans le but de tester l'effet anti-prolifératif des analogues de l'acide ascorbique, on a traité *in vitro* par ces molécules différentes lignées cancéreuses, cellules échappant au contrôle du cycle cellulaire. Le test MTT, permettant d'étudier la viabilité cellulaire, a été utilisé.

Dans ce cadre, on a utilisé des cellules dérivées de lymphomes, de myélomes multiples et de cancer du côlon. Ces lignées, obtenues auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection), sont reconnues comme représentatives de ces cancers.

La première lignée étudiée est dérivée d'un plasmocytome (RPMI 8226), responsable de myélome multiple, qui est une multiplication anormale des plasmocytes (variété de globules blancs qui synthétisent les anticorps circulant) dans la moelle osseuse.

La seconde lignée cancéreuse (Raji) est dérivée de cellules de lymphome de Burkitt. Ce lymphome constituant une tumeur maligne particulièrement agressive est devenu un modèle d'oncogénèse des lymphomes.

La troisième lignée est issue d'un adénocarcinome du côlon (HT29c2) qui représente le cancer le plus fréquent en France (plus de 15% de l'ensemble des cancers) ce qui en fait un problème majeur de santé publique.

Deux molécules ont été testées dans ces conditions : (ASX234 et AA).

Nous décrivons ici la méthodologie des essais.

I - Test in vitro

- Cytotoxicité : 10 000 cellules ont été incubées dans des puits de plaques de microtitration avec 100 µl de milieu de culture O/N à 37°C, 5% CO₂. Le milieu de plating a été remplacé par 100 µl / puits des molécules à tester. Les cellules ont été incubées 24h, à 37°C, 5% CO₂. La viabilité cellulaire a été évaluée par le test MTT décrit par Mosmann en 1983, bien connu de l'homme du métier, en utilisant un lecteur de microplaque (Victor4x de la société Perkin Elmer).

- Prolifération : On a utilisé le même protocole d'incubation avec les cellules. La prolifération a été évaluée à l'aide du kit de prolifération Delfia de la société Perkin Elmer, en utilisant le protocole recommandé par le fournisseur.

II - Tests in vivo, sur modèles animaux.

- On a utilisé 20 souris Femelles Athymics Nude (Harlan) âgées de 8 semaines. 3 x 10⁶ cellules (HT29, lignée de cellules d'adénocarcinome colique humain) resuspendues dans du PBS, ont été injectées, en sous cutané, dans un volume de 0,2 ml par souris. Les souris ont été maintenues dans un environnement stérile durant tout l'essai. Après 20 jours, quand les tailles des tumeurs étaient comprises entre 300 et 500mm³, les animaux ont été randomisés en 2 groupes (tailles moyennes homogènes), un groupe traité (T) et un groupe placebo (P). Le groupe T a alors reçu une injection IP quotidienne de la molécule ASX234 à 6mg/kg/j (dont 25% DMSO), tandis que le groupe P a reçu une injection IP quotidienne de NaCl (0,9%) (dont 25% DMSO). Le volume des tumeurs a été évalué tous les trois jours, en utilisant un pied à coulisse électronique. Après 2 semaines de traitement les animaux ont été sacrifiés, les tumeurs prélevées et pesées.

- Traitement statistique : Les données ont été évaluées quand à leur significativité statistique par le test de Mann-Whitney. Conformément aux conventions internationales, les données ont été considérées comme significatives lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Nous décrivons ici les résultats des essais.

I - Impact du traitement sur des cellules tumorales humaines

Des lignées cellulaires, issues de cellules cancéreuses de patients, atteints de tumeurs solides (foie, colon) ou de tumeurs liquides (myélome, lymphomes), ont été traitées par des concentrations croissantes soit de la molécule ASX234 soit d'acide ascorbique (AA). La mortalité cellulaire ainsi que la prolifération cellulaire ont été évaluées. Il ressort des résultats montrée sur la figure 1 que la molécule ASX234 présenté à la fois un effet

cytotoxique pour les cellules cancéreuses et un effet antiprolifératif ; cette molécule est entre 10 et 20 fois plus active que l'AA lui-même.

On sait (Belin et al, 2009) que l'AA n'agit que sur les cellules cancéreuses. On a donc évalué la toxicité du ASX234 sur des cultures de cellules primaires humaines (fibroblastes et hépatocytes primaires). Il ressort des résultats rassemblées sur la figure 2, qu'à des concentrations 2 à 3 fois plus élevées que l'IC50 de cytotoxicité observé sur les cellules cancéreuses, cette molécule n'est pas toxique pour des cellules normales, non pathologiques. Ces données, ainsi que leur traitement statistique, sont présentées sur le tableau 1.

Tableau 1

	IC50 ASX234	IC50 AA
Toxicité Lymphome	86 μ M	1,3 mM
Toxicité Myélome	200 μ M	2 mM
Toxicité Hépatome	150 μ M	1,5 mM
Prolifération Hépatome	15 μ M	1 mM

II - Impact du traitement par l'AA sur des modèles animaux de cancer

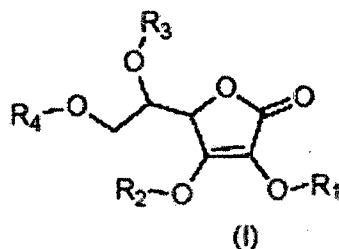
Les preuves *in vitro* n'étant qu'une indication, on a testé l'efficacité potentielle des molécules sur un modèle *in vivo* du cancer le plus fréquent chez l'homme, le cancer du colon. Pour cela on a xénogreffé des souris de type nude immunodéficiente avec des cellules d'adénocarcinome colique (HT29). Les souris, porteuses de tumeurs visibles, ont été traitées soit avec un placebo soit avec du ASX234, à une concentration 250 fois inférieure à la concentration efficace de l'AA (Belin et al, 2009). La progression de la tumeur, ainsi que le poids final, ont été évalués. Les résultats présentés sur la figure 3 et le tableau 2 montrent que la progression des tumeurs a été significativement ralentie par le traitement au ASX234.

Tableau 2

	Valeurs	Valeur p
% évolution 10 j placebo	187,9 %	0,01
% évolution 10 j ASX234	162,2 %	
% évolution 14 j placebo	214,4 %	0.038
% évolution 14 j ASX234	175,80 %	
Poids Tumeurs placebo 14j	1,840 g	0.048
Poids Tumeurs ASX234 14j	1,518 g	

REVENDICATIONS

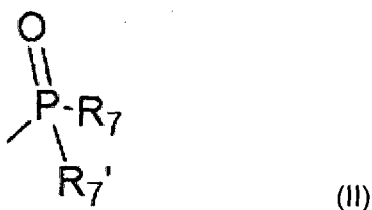
1. Composé de formule générale



où :

R¹ et R² sont des radicaux choisis parmi : alkyle, alcène, aryle, arylalkyle, hétéro-arylalkyle substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF₃, OCF₃, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;

et où R³ est un groupement phosphoryle de formule (II) :



dans lequel R⁷ et R^{7'} sont des substituants choisis parmi OH ou arylalkyle substitués ou non comme décrits ci-dessus,

et où R⁴ est un radical de type H,

ledit composé comprenant tous les isomères pouvant être représentés par la formule (I), ainsi tous les mélanges desdits isomères.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

(a) R¹ et R² sont des radicaux benzyl substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF₃, OCF₃, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;

(b) R⁷ et/ou R^{7'} est un radical OH ;

(c) R⁴ est un radical de type H.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

(a) R^1 et R^2 sont des radicaux benzyl substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;

(b) R^7 et/ou R^{71} est un radical O-benzyl substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : H, fluor, chlore, brome, iode, CF_3 , OCF_3 , nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, carboxamide, acyle, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, aryle, alcène ou alcyne ;

(c) R^4 est une radical de type H.

4. Composé selon l'une quelconques des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que :

- lesdits radicaux alkyle sont des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone, et étant choisis dans le groupe formé par les radicaux : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, iso-pentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, iso-hexyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, et de préférence dans le groupe formé par les radicaux : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié ;
- lesdits radicaux alkoxy renferment au plus 12 atomes de carbone et sont préférentiellement choisis dans le groupe forme par méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy, heptoxy, et encore plus préférentiellement parmi les radicaux de ce groupe renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
- lesdits radicaux alkylthio sont des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone, et sont préférentiellement choisis dans le groupe formé par méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio, sachant que dans chacun de ces radicaux, le soufre peut être oxydé en radical SO ou SO_2 , et lesdits radicaux alkylthio sont encore plus préférentiellement choisis parmi les radicaux de ce groupe renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
- lesdits radicaux acyle ou $R^A-C(O)-$ sont des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone, et où R^A représente un radical choisi dans le groupe formé par : H, alkyle, cycloalkyle, cycloalkenyle, hétérocycloalkyle,

aryle, lesdits radicaux étant éventuellement substitués, et lesdits radicaux acyle étant de préférence choisis dans le groupe formé par : formyle, acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle, valéryle, hexanoyle, acroyle, crotonyle et carbamoyle ;

- lesdits radicaux aryle étant de préférence des radicaux phényle ou naphthyle ;

5 - lesdits radicaux arylalkyle sont de préférence choisis dans le groupe formé par les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phényléthyle, triphénylméthyle et naphthylèneméthyle ;

10 - lesdits radicaux alcène sont des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone et présentant de 1 à 4 liaisons doubles, conjuguées ou non, lesdits radical alcène étant de préférence choisis dans le groupe formé par les radicaux vinyl, allyl ou 2-butène ;

15 - lesdits radicaux alcyne sont des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone et présentant de 1 à 4 liaisons triples, conjuguées ou non, lesdits radicaux alcyne étant de préférence choisis dans le groupe formé par les radicaux propargyl, 2-butyne ou 2-pentyne ;

20 - lesdits radicaux alkylamino sont des radicaux dans lesquels le radical alkyl est choisi parmi les radicaux alkyles cités ci-dessus, et de préférence parmi les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement dans le groupe formé par les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaires ou ramifiés ;

25 - lesdits radicaux dialkylamino sont des radicaux dans lequel les radicaux alkyle, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus, et de préférence parmi les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement dans le groupe formé par les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino, ou dibutylamino, linéaires ou ramifiés.

5. Composé selon les revendications 1 ou 3 sélectionné dans le groupe constitué par les molécules ASX135, ASX136, ASX137, ASX138, ASX139, ASX140, ASX141, ASX142, ASX143, ASX144, ASX145, ASX 146, ASX147, ASX148, ASX149, ASX150, ASX151, ASX152, ASX153, ASX154, ASX155, ASX156, ASX157, ASX158, ASX159, ASX160, ASX161, ASX162, ASX163, ASX164, ASX165, ASX166, ASX167, ASX168, ASX169, ASX170, ASX171, ASX172, ASX173, ASX174, ASX175, AXS176, ASX177, ASX178, ASX179, ASX180 ; ASX181, ASX182, ASX183, ASX184, ASX185, ASX186, ASX187, ASX188, ASX189, ASX190, ASX191, ASX192, ASX193, ASX194, ASX195, ASX196, ASX197, ASX198, ASX199, ASX200, ASX201, ASX202, ASX203, ASX204, ASX205,

ASX206, ASX207, ASX208, ASX209, ASX210, ASX211, ASX212, ASX213, ASX214, ASX215, ASX216, ASX217, ASX218, ASX219, ASX220, ASX221, ASX222, ASX223, ASX224, ASX225, ASX226, ASX227, ASX228, ASX229, ASX230, ASX231, ASX232, ASX233, ASX234, ASX235, ASX236, ASX237, ces molécules étant définies dans la description.

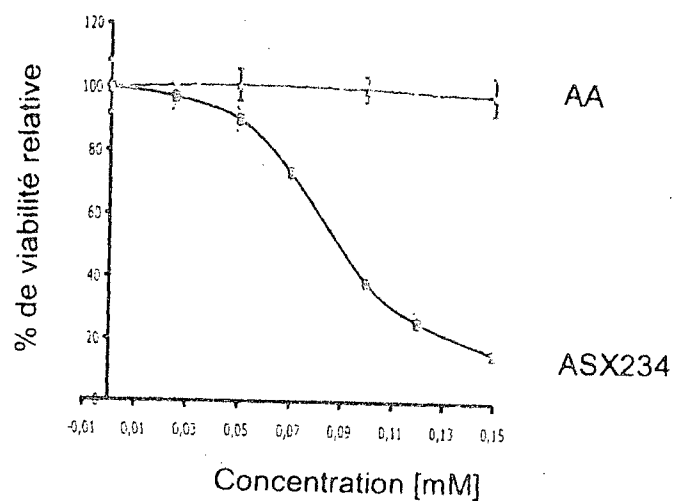
6. Composé selon les revendications 1 ou 2 sélectionné dans le groupe constitué par les molécules ASX401, ASX402, ASX403, ASX404, ASX405, ASX406, ASX407, ASX408, ASX409, ASX410, ASX411, ASX412, ASX413, ASX414, ASX415, ASX416, ASX417, ASX418, ASX419, ASX420, ASX421, ASX422, ASX423, ASX424, ASX425, ASX426, ASX427, ASX428, ASX429, ASX430, ASX431, ASX432, ASX433, ASX434, ASX435, ASX436, ASX437, ASX438, ASX439, ASX440, ASX441, ASX442, ASX443, ASX444, ASX445, ASX446, ASX447, ASX448, ASX449, ASX450, ASX451, ASX452, ASX453, ces molécules étant définies dans la description.

7. Sel d'addition d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique.

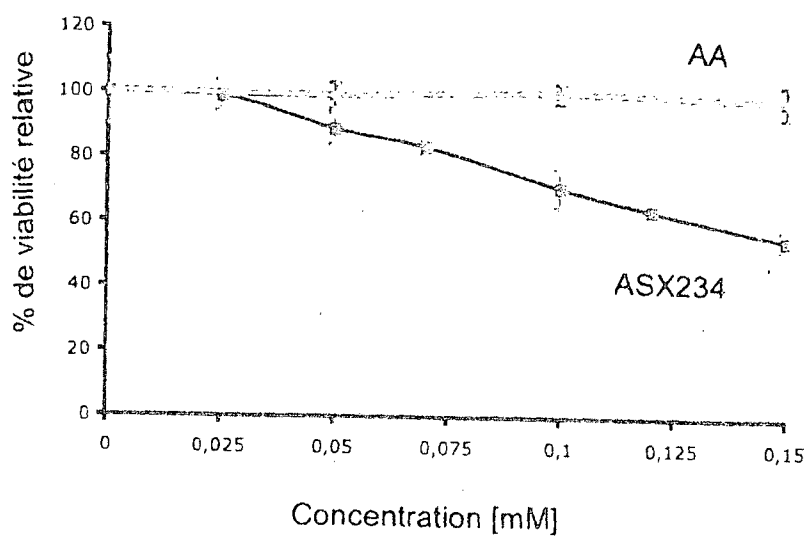
8. Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou au moins un sel d'addition selon la revendication 7.

9. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 8 pour la réalisation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de cancers, et de préférence de cancers sélectionnés dans le groupe formé par : les cancers du poumon, les cancers du sein, les cancers de l'ovaire, les cancers de la prostate, les cancers du pancréas, les cancers du colon, les cancers de la thyroïde, les carcinomes rectaux, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, les mélanomes métastatiques, les carcinomes rénaux.

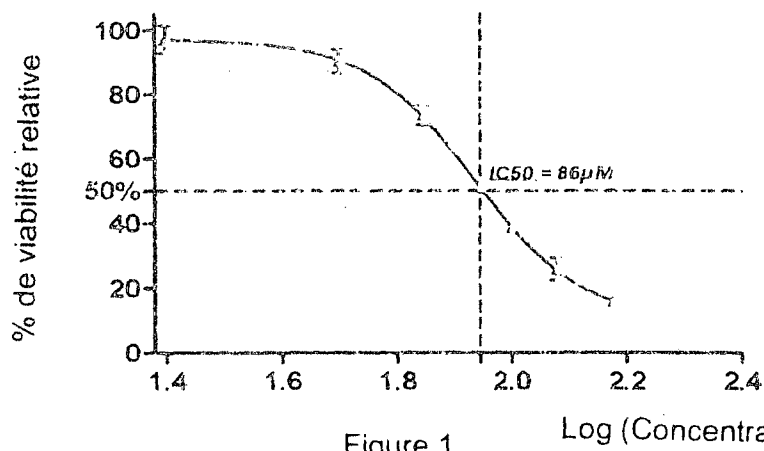
1/3



(a)



(b)



(c)

Figure 1

Log (Concentration [μM])

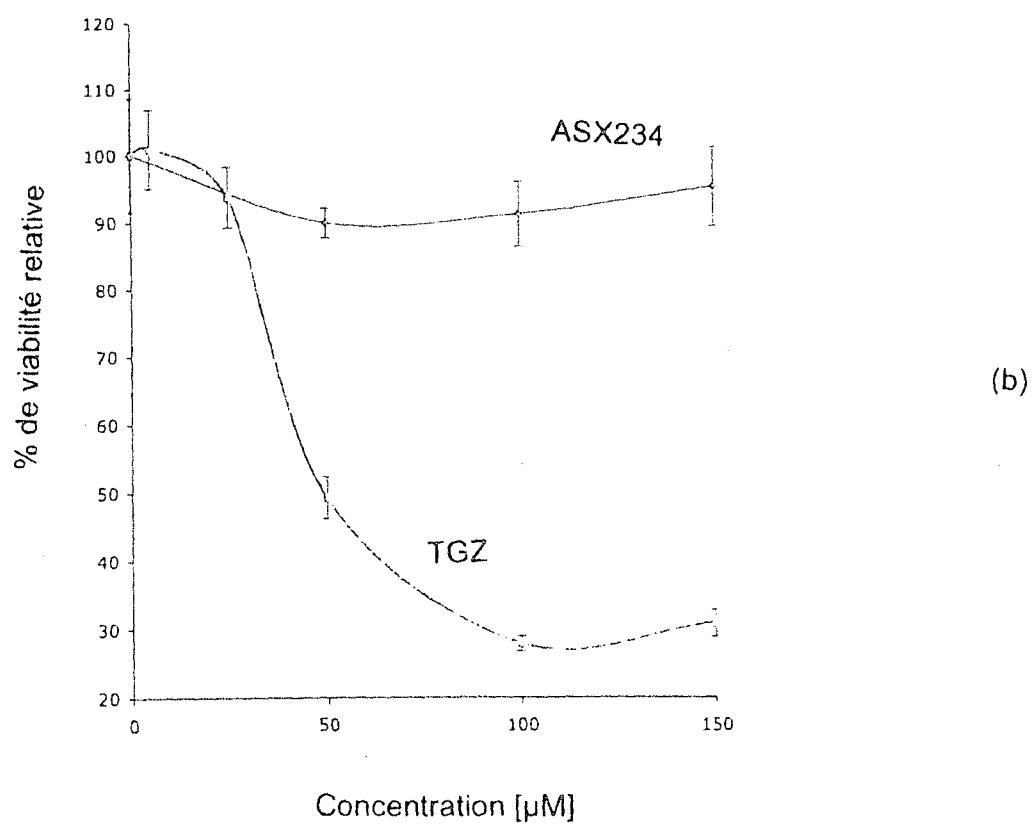
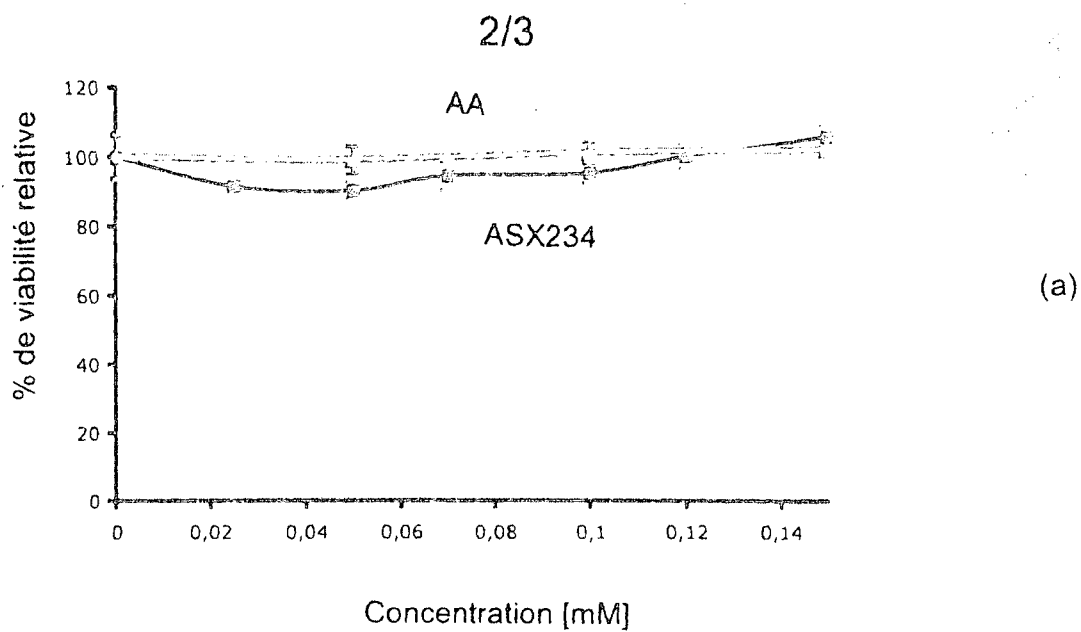


Figure 2

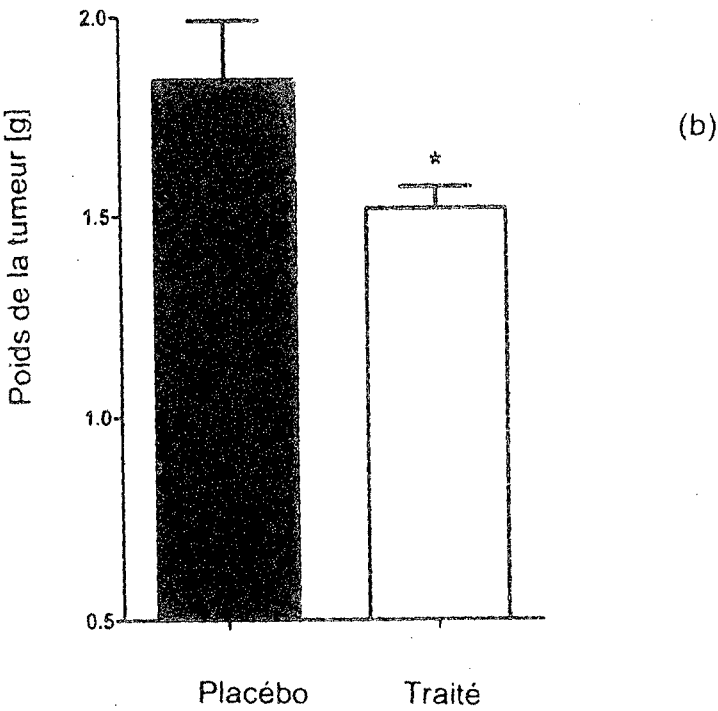
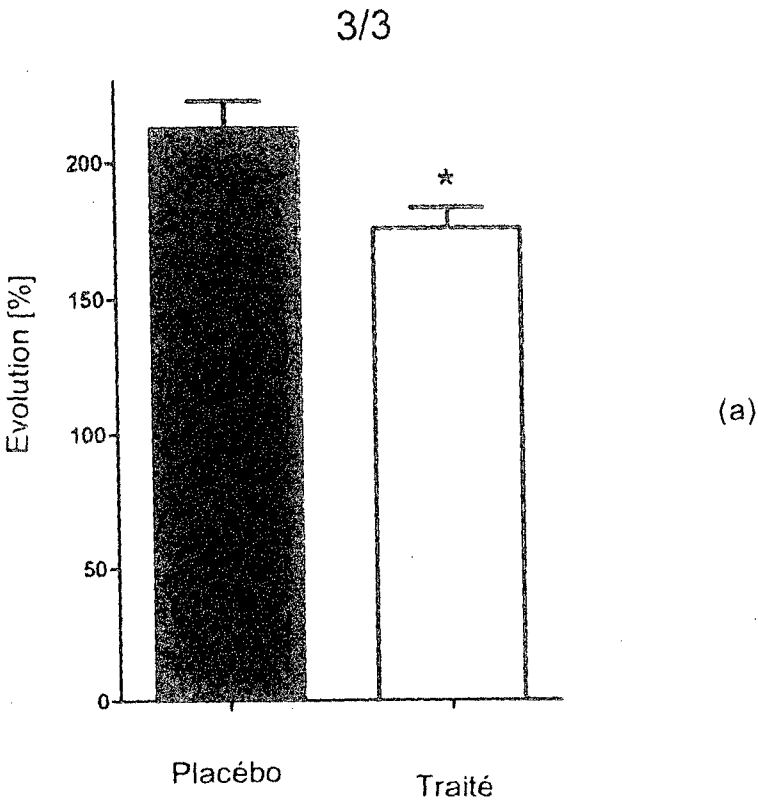


Figure 3