

(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  
28 décembre 2006 (28.12.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2006/136714 A1

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 31/445 (2006.01) C07H 5/06 (2006.01)  
C07D 211/40 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2006/001425

(22) Date de dépôt international : 22 juin 2006 (22.06.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0506382 23 juin 2005 (23.06.2005) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris  
Cedex 16 (FR). UNIVERSITE D'ORLEANS [FR/FR];  
Avenue du Parc Floral, BP 6749, F-45100 Orleans Cedex  
2 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MARTIN, Olivier, Richard [CH/FR]; 164, rue du Haut  
Midi, F-45160 Hilaire Saint Mesmin (FR). COMPAIN, Philippe [FR/FR]; 68, rue des Carmes, F-45000 Orleans  
(FR). BOUCHERON, Charlotte [FR/FR]; 5, rue Paul  
Sargy, 45100 Orleans (FR). ASANO, Naoki [JP/JP];  
2-26-7 Kotatsuna, J-920-0942 Kanazawa (JP).

(74) Mandataires : DEMACHY, Charles etc.; Gros-  
set-Fournier & Demachy SARL, 54, rue Saint-Lazare,  
F-75009 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, 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, MZ, NA, NG,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, 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), eurasiatique (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,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

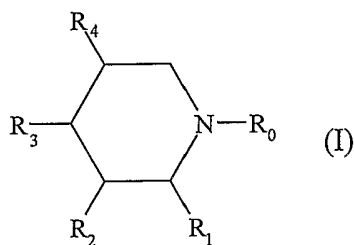
Publiée :

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

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

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS OF THE FAMILY OF IMINOSUGARS, USES THEREOF FOR TREATING LYSOSOMAL DISEASES, AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES DE LA FAMILLE DES IMINOSUCRES, LEURS UTILISATIONS POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES LYSOSOMALES, AINSI QUE LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION



(57) Abstract: The invention concerns the use of a compound of general formula (I) wherein: R<sub>0</sub> represents in particular a hydrogen atom or an alkyl group; R<sub>1</sub> represents in particular a hydrogen atom or an alkyl group; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent in particular, independently of one another, a hydrogen atom, a hydroxyl group, an alkoxy group or an acyloxy group, for preparing a medicine for treating lysosomal diseases related to a dysfunction of at least one lysosomal glycosidase enzyme.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule générale (I) suivante dans laquelle : - R<sub>0</sub> représente notamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, - R<sub>1</sub> représente notamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, -

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment les uns des autres, notamment un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy ou un groupe acyloxy, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies lysosomales liées à un dysfonctionnement d'au moins une enzyme glycosidase lysosomale.

WO 2006/136714 A1

## NOUVEAUX COMPOSÉS DE LA FAMILLE DES IMINOSUCRES, LEURS UTILISATIONS, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES LYSOSOMALES, AINSI QUE LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION

5

La présente invention a pour objet de nouveaux composés de la famille des iminosucres, ainsi que leur procédé de préparation.

10

La présente invention a également pour objet l'utilisation de ces nouveaux composés de la famille des iminosucres, notamment dans le cadre du traitement de maladies lysosomales.

15

Les maladies lysosomales sont des maladies héréditaires qui se caractérisent par la déficience d'une enzyme entrant en jeu dans le catabolisme des glycosphingolipides au sein des lysosomes ; ce processus de dégradation est dû à l'action d'une série de glycosidases qui hydrolysent les liaisons glycosidiques présentes dans les glycosphingolipides pour conduire finalement à la libération de céramide. Le dysfonctionnement de l'une ou l'autre de ces glycosidases est la cause des maladies lysosomales comme par exemple la maladie de Gaucher.

20

La maladie de Gaucher est une affection héréditaire rare qui touche une personne sur 50,000 dans le monde mais qui est beaucoup plus représentée dans la communauté juive Ashkénaze avec près d'une personne sur 500 (Futerman, A. H. ; Sussman, J. L.; Horowitz, M.; Silman, I.; Zimran, A New directions in the treatment of Gaucher disease *Trends in Pharm. Sci.* **2004**, 25, 147). La maladie de Gaucher provient de l'altération de l'activité catalytique de la  $\beta$ -glucocérébrosidase et conduit à l'accumulation de glucosylcéramide dans différents tissus et, progressivement, à de sévères dysfonctionnements notamment d'ordre neuropathologique ou psychomoteur pouvant entraîner la mort avant l'âge adulte dans certains cas.

25

La stratégie thérapeutique la plus utilisée consiste à injecter par voie intraveineuse une enzyme recombinante, la *Cérédate*<sup>®</sup>, afin de compenser l'activité de l'enzyme déficiente (ERT : "enzyme replacement therapy" : Grabowski, G.A; Hopkin, R.J. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principle, practice and prospect. *Annu. Rev. Genomics Human Genet.* **2003**, 4, 403). Le coût de cette thérapie est extrêmement élevé. De plus, celle-ci ne permet pas de soigner les formes neurologiques de la maladie et a peu d'effets sur les patients atteints au niveau des os et des poumons (Grabowski,

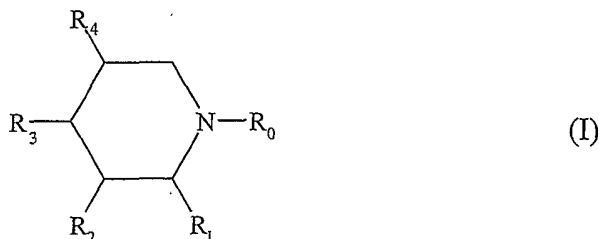
G.A; Hopkin, R.J. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principle, practice and prospect. *Annu. Rev. Genomics Human Genet.* **2003**, 4, 403).

La seconde stratégie utilise un iminosucre, la *N*-butyl-1-désoxynojirimycine, comme principe actif d'un médicament, le *Zavesca*<sup>®</sup>. Ce composé agit en limitant la biosynthèse des glycosphingolipides et en réduisant ainsi la quantité de glucosylcéramide, le substrat naturel de la glucocérébrosidase (SRT : "substrate reduction therapy" : Cox et al., Novel oral treatment of Gaucher's disease with *N*-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* **2000**, 355, 1481). Ce traitement oral conduit à de nombreux effets secondaires et n'est indiqué que dans le cas où la *Cérédase*<sup>®</sup> ne peut-être utilisée. Ainsi, le *Zavesca*<sup>®</sup> est contre-indiqué pour certaines catégories de personnes (enfants, adolescents et femmes enceintes) et le traitement est accompagné de divers inconvénients liés principalement à l'inhibition de glucosidases intestinales (perte de poids, douleurs abdominales, diarrhées). Ce médicament bloque la spermatogenèse (Van der Spoel et al., Reversible infertility in male mice after oral administration of alkylated imino sugars: a nonhormonal approach to male contraception. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 17173) et de larges doses (100-300 mg) doivent être utilisées chaque jour (Zimran, A.; Elstein, D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **2003**, 355, 961).

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir de nouveaux composés de type iminosucre, présentant une très forte activité d'inhibition de l'enzyme  $\beta$ -glucocérébrosidase.

Un autre but de l'invention consiste à fournir de nouveaux composés utiles dans le cadre du traitement de maladies lysosomales, notamment de la maladie de Gaucher, lesdits composés présentant une très forte activité d'inhibition de l'enzyme  $\beta$ -glucocérébrosidase, et ce à des doses plus faibles que dans le cadre de l'utilisation des produits actuellement utilisés pour le traitement de telles maladies.

La présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

– R<sub>0</sub> représente :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, notamment de 6 à 12 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe phényle le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, ou
- \* un groupe n-oxaalkyle comprenant de 3 à 12 chaînons,

– R<sub>1</sub> représente :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par ou portant un substituant choisi parmi les groupes suivants : hydroxyle, alcoxy comprenant de 1 à 12 atomes de carbone et phényle, ou
- \* un groupe n-oxaalkyle comprenant de 4 à 12 chaînons, n représentant un nombre entier supérieur ou égal à 3,

– R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment les uns des autres :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe hydroxyle, ou
- \* un groupe alcoxy de formule OR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, ou un groupe benzyle, ou
- \* un groupe acyloxy de formule O-CO-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone,

l'un au moins des groupes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ou représentant un groupe comprenant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone tel que défini ci-dessus,

ledit composé de formule (I) étant sous forme de stéréoisomère pur ou sous forme de mélange d'énantiomères et/ou de diastéréoisomères, y compris de mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables,

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies lysosomales liées à un dysfonctionnement d'au moins une enzyme glycosidase lysosomale,

sous réserve que :

· dans la formule (I), lorsque  $R_0$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 3 atomes de carbone et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, l'un au moins des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un groupe alkoxy  $OR_5$  ou acyloxy  $OCOR_6$  tel que défini ci-dessus, dans lesquels  $R_5$  ou  $R_6$  représente un groupe alkyle comprenant au moins 3 atomes de carbone, et

· dans la formule (I), au moins deux des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne représentent pas un atome d'hydrogène.

L'expression "n-oxaalkyle" désigne une chaîne alkyle dans laquelle le nième groupe  $-CH_2-$  est remplacé par un atome d'oxygène. Parmi les groupes n-oxaalkyles, on peut citer le groupe 5-oxanonyl, correspondant à une chaîne nonyle dans laquelle le cinquième groupe  $CH_2$  est remplacé par un atome d'oxygène ; un tel groupe répond à la formule suivante :  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ .

L'expression "sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables" désigne les sels des composés de formule générale (I) formés par addition d'acides dont les anions forment des sels non toxiques, comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, lactique, citrique, tartrique, gluconique, saccharique.

L'expression "maladies lysosomales liées à un dysfonctionnement d'au moins une enzyme glycosidase lysosomale" désigne des maladies héréditaires qui se caractérisent par la déficience d'une enzyme entrant en jeu dans le catabolisme des glycosphingolipides au sein des lysosomes ; par exemple, la maladie de Gaucher est liée au dysfonctionnement de la  $\beta$ -glucocérébrosidase, la maladie de Fabry au dysfonctionnement de l' $\alpha$ -galactosidase A, la maladie de Krabbe au dysfonctionnement de la  $\beta$ -galactocérébrosidase, la maladie de Tay-Sachs au dysfonctionnement de la  $\beta$ -

hexosaminidase A et la maladie de Sandhoff au dysfonctionnement de la  $\beta$ -hexosaminidase B.

La stratégie thérapeutique mise en œuvre dans le cadre de la présente invention consiste à utiliser des composés qui agissent comme "chaperon chimique" de l'enzyme mutante déficiente en stabilisant sa structure tridimensionnelle (Fan, J.-Q. A contradictory treatment for lysosomal storage disorders: inhibitors enhance mutant enzyme activity, *Trends Pharm. Sci.* **2003**, 24, 355). L'utilisation de ces composés à très faible concentration est capable d'augmenter l'activité hydrolytique résiduelle *in vivo* de l'enzyme mutante et ainsi de diminuer l'accumulation du glucosylcéramide impliqué dans la maladie de Gaucher. Cette approche possède de nombreux avantages : traitement oral, aucun effet secondaire envisagé (les composés de l'invention sont extrêmement spécifiques de la  $\beta$ -glucocérébrosidase et les doses utilisées sont très faibles : de l'ordre de  $10^{-9}$  molaire dans les tests cellulaires).

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Gaucher.

La maladie de Gaucher se caractérise par un déficit en  $\beta$ -glucocérébrosidase, enzyme lysosomale qui catalyse la transformation du glucocérébroside en glucose et céramide. Le glucocérébroside est un lipide complexe, constituant des membranes cellulaires, issu essentiellement de la dégradation des globules rouges. Les manifestations cliniques de la maladie sont secondaires à son accumulation dans les tissus. L'élimination du glucocérébroside s'effectue habituellement dans les cellules du système réticulo-endothélial, qui adoptent, au cours de la maladie, une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher) par accumulation du glucocérébroside dans les lysosomes. Sont concernés les hystiocytes de la rate, les cellules de Küpfer du foie, les macrophages de la moelle osseuse et les cellules péri- adventitielles de l'espace de Virchow-Robin du cerveau.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Krabbe.

La maladie de Krabbe ou leucodystrophie à cellules globoïdes est une affection à transmission autosomique récessive, conséquence d'un déficit en galactocérébrosidase, enzyme lysosomale intervenant dans le catabolisme d'un constituant lipidique majeur de la myéline. La fréquence semble de l'ordre de 1/150 000 naissances en France. La maladie entraîne une démyélinisation du système nerveux central et périphérique.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Fabry.

La maladie de Fabry est une pathologie héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides, de transmission récessive liée au chromosome X, due au déficit en  $\alpha$ -galactosidase A. Le défaut enzymatique conduit à l'accumulation du substrat non dégradé dans les tissus et le plasma. Dans sa forme classique, l'affection touche plus sévèrement les hommes hémizygotés, chez qui les signes cliniques débutent dans l'enfance par des douleurs des extrémités et des signes dermatologiques (angiokératomes). Par la suite, se développe une maladie de surcharge multiviscérale avec des symptômes cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche), neurologiques (accidents vasculaires cérébraux), ORL (hypoacousie) et rénaux (protéinurie, insuffisance rénale).

La présente invention concerne plus particulièrement l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule générale (I-A), correspondant à la formule (I) susmentionnée dans laquelle :

–  $R_0$  représente :

\* un atome d'hydrogène, ou

\* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, notamment de 6 à 12 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe phényle le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone,

–  $R_1$  représente :

\* un atome d'hydrogène, ou

\* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone,

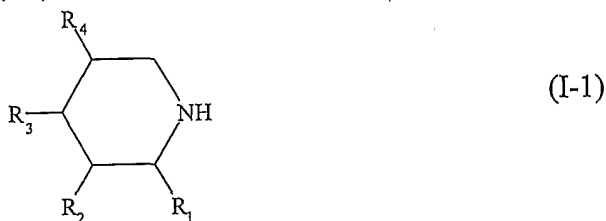
–  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment les uns des autres :

\* un groupe hydroxyle, ou

\* un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, ou un groupe benzyle.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle  $R_0$  représente un atome d'hydrogène.

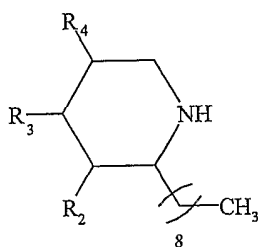
La présente invention concerne donc l'utilisation telle que définie ci-dessus de composés répondant à la formule (I-1) suivante :



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I-1) dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, et de préférence comprenant 9 atomes de carbone.

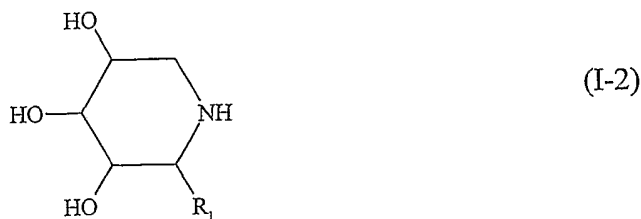
Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation du composé suivant :



Ce composé correspond à un composé de formule (I-1) telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $R_1$  représente un groupe nonyle,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis ci-dessus.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I-1) dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent un groupe OH.

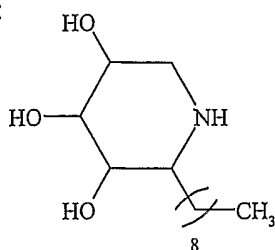
La présente invention concerne donc l'utilisation telle que définie ci-dessus de composés répondant à la formule (I-2) suivante :



$R_1$  étant tel que défini ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).



Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation du composé suivant :

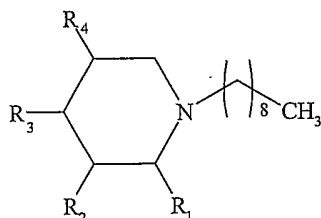


Ce composé correspond à un composé de formule (I-2) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe nonyle.

10 La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle comprenant de 6 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant 9 atomes de carbone.

Ainsi, de façon avantageuse, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule suivante :

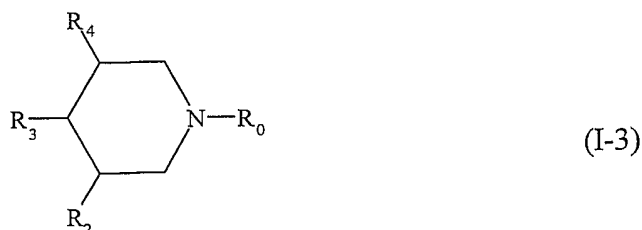
15



20 Ce composé correspond à un composé de formule (I) ou (I-A) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe nonyle, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I) ou (I-A), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène.

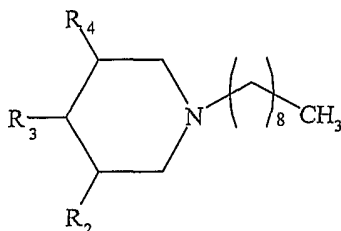
25 La présente invention concerne donc l'utilisation telle que définie ci-dessus de composés répondant à la formule (I-3) suivante :



30

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

De manière avantageuse, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus du composé suivant :



5

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle  $R_2$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

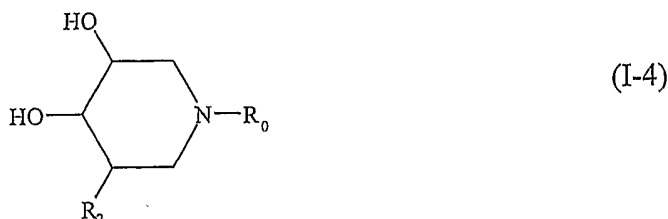
Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle  $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus et  $R_2$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle  $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone. Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation de composés de formule (I-3) susmentionnée, dans laquelle  $R_2$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$  tel que défini ci-dessus.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que  $R_3$  et  $R_4$  représentent des groupes OH.

30

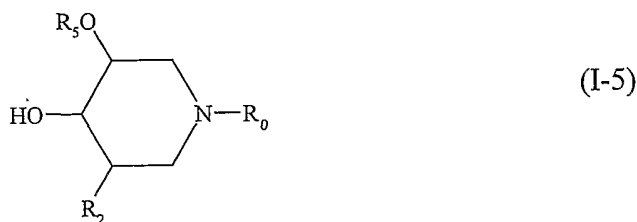
La présente invention concerne donc l'utilisation telle que définie ci-dessus de composés répondant à la formule (I-4) suivante :



dans laquelle  $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et  $R_2$  est tel que défini ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A), et représente de préférence un groupe alkoxy  $OR_5$  tel que défini ci-dessus.

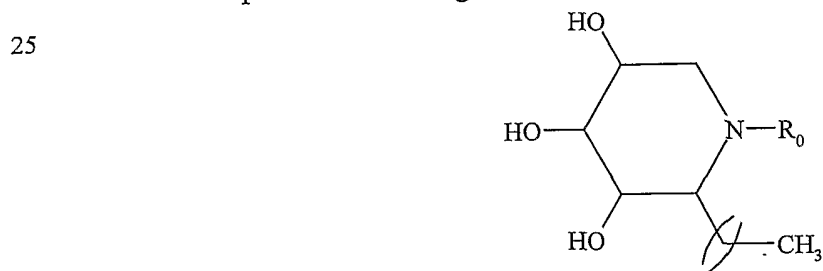
10 La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que  $R_3$  représente un groupe OH et  $R_4$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

15 La présente invention concerne donc l'utilisation telle que définie ci-dessus de composés répondant à la formule (I-5) suivante :



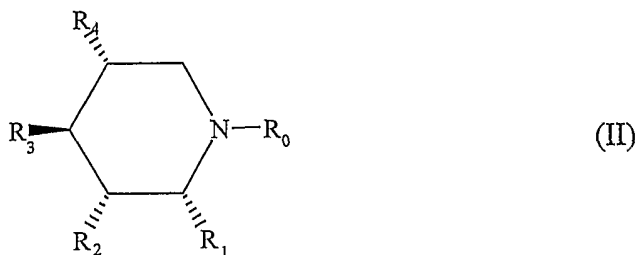
20 dans laquelle  $R_0$  et  $R_5$  représentent un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et  $R_2$  est tel que défini ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A), et représente de préférence un groupe alkoxy  $OR_5$  tel que défini ci-dessus.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule générale suivante :



30  $R_0$  étant tel que défini ci-dessus, et  $R_8$  représentant notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle, ou un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, notamment un groupe méthyle, substitué par un groupe phényle, le cas échéant substitué par un groupe alkoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy.

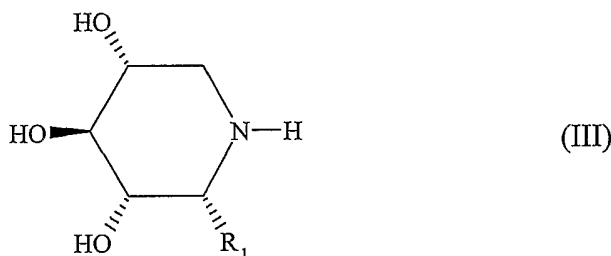
La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule générale (II) suivante :



$R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

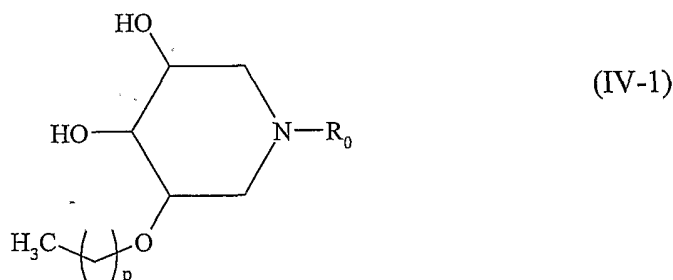
10 Un tel composé est un dérivé du 1,5-didéoxy-1,5-imino-D-xylitol.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (III) suivante :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un groupe nonyle.

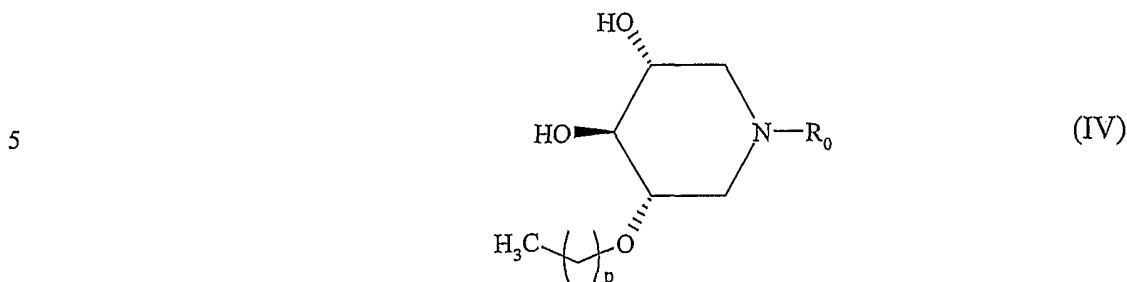
20 La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (IV-1) suivante :



dans laquelle :

- $p$  représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
  - $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un
- 30 groupe nonyle.

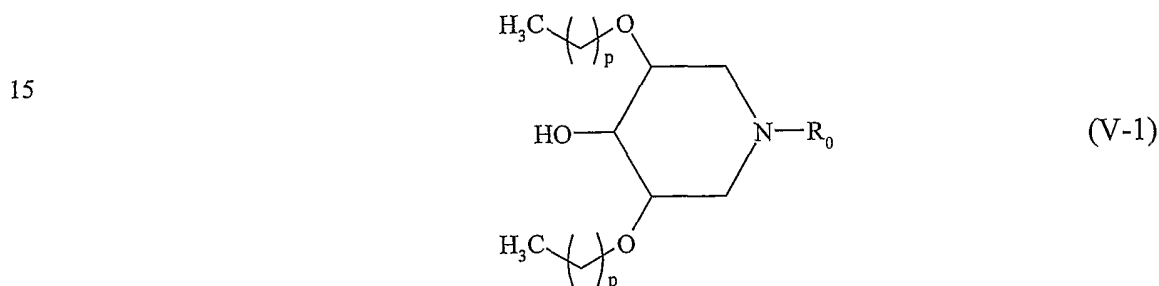
La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (IV) suivante :



dans laquelle :

- 10
- p représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
  - R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un groupe nonyle.

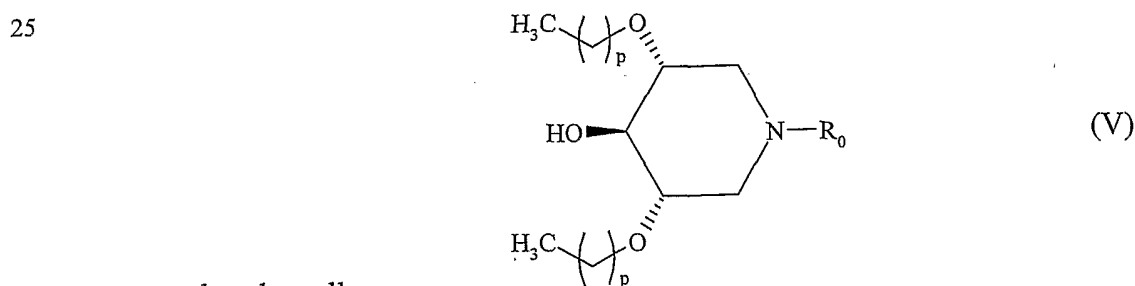
La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (V-1) suivante :



dans laquelle :

- 20
- p représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
  - R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un groupe nonyle.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (V) suivante :

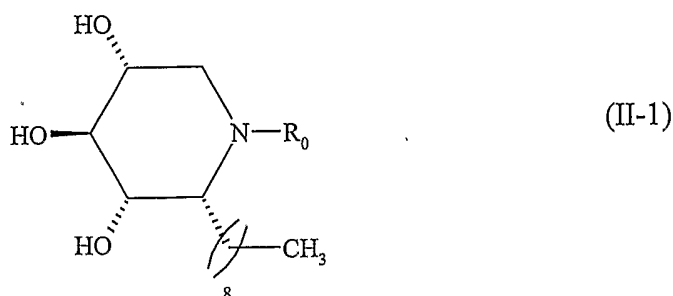


30

dans laquelle :

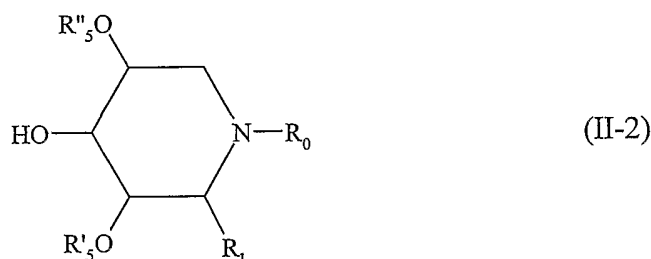
- p représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
- R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un groupe nonyle.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (II-1) suivante :



10  $R_0$  étant tel que défini ci-dessus, et représentant notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle, ou un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, notamment un groupe méthyle, substitué par un groupe phényle, le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy.

15 La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (II-2) suivante :



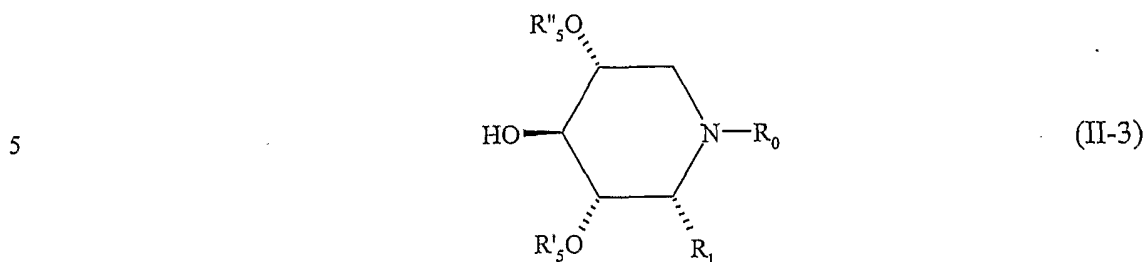
dans laquelle :

25 –  $R_0$  est tel que défini ci-dessus pour la formule (I), et représente notamment H ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle, octyle ou nonyle, ou un groupe alkyle, notamment un groupe méthyle, substitué par un groupe phényle, le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy,

–  $R_1$  est tel que défini ci-dessus pour la formule (I), et représente notamment H ou un groupe alkyle comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, de préférence un groupe nonyle,

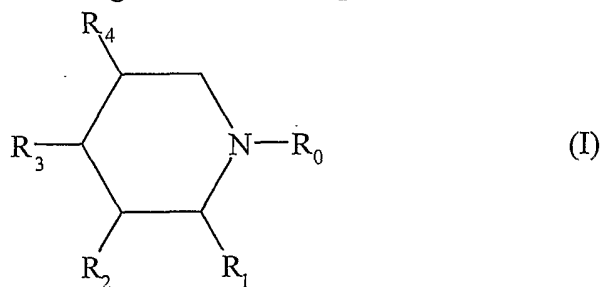
30 –  $R'_5$  et  $R''_5$  représentent indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe octyle ou nonyle.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus d'un composé de formule (II-3) suivante :



dans laquelle  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R'_5$  et  $R''_5$  sont tels que définis ci-dessus dans la formule (II-2).

10 La présente invention concerne également un composé de formule générale (I) suivante :



15 dans laquelle :

–  $R_0$  représente :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, notamment de 6 à 12 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe phényle le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, ou
- \* un groupe oxaalkyle comprenant de 3 à 12 chaînons,

–  $R_1$  représente :

- 25
- \* un atome d'hydrogène, ou
  - \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par ou portant un substituant choisi parmi les groupes suivants : hydroxyle, alcoxy comprenant de 1 à 12 atomes de carbone et phényle, ou
  - \* un groupe n-oxaalkyle comprenant de 4 à 12 chaînons, n représentant un nombre entier supérieur ou égal à 3,
- 30

–  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment les uns des autres :

- \* un atome d'hydrogène, ou

- \* un groupe hydroxyle, ou
- \* un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, ou un groupe benzyle, ou
- \* un groupe acyloxy de formule  $O-CO-R_6$ ,  $R_6$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone,

l'un au moins des groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ou représentant un groupe comprenant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ledit composé de formule (I) étant sous forme de stéréoisomère pur ou sous forme de mélange d'énantiomères et/ou de diastéréoisomères, y compris de mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables,

sous réserve que :

- . dans la formule (I), lorsque  $R_0$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 3 atomes de carbone et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, l'un au moins des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un groupe alkoxy  $OR_5$  ou acyloxy  $OCOR_6$  tel que défini ci-dessus, dans lesquels  $R_5$  ou  $R_6$  représente un groupe alkyle comprenant au moins 3 atomes de carbone, et
- . dans la formule (I), au moins deux des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne représentent pas un atome d'hydrogène.

La présente invention concerne plus particulièrement un composé de formule générale (I-A), correspondant à la formule (I) susmentionnée dans laquelle :

–  $R_0$  représente :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, notamment de 6 à 12 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe phényle le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone,

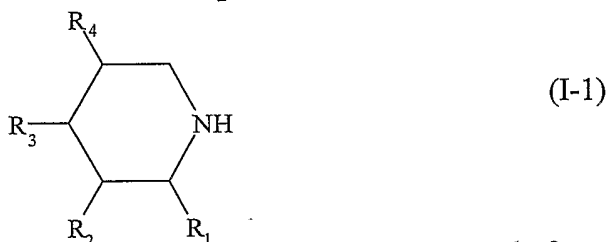


- R<sub>1</sub> représente :
- \* un atome d'hydrogène, ou
  - \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone,
- 5 – R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment les uns des autres :
- \* un groupe hydroxyle, ou
  - \* un groupe alkoxy de formule OR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, ou un
- 10 groupe benzyle.

Une classe de composés préférés de l'invention est constituée de composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un atome d'hydrogène.

La présente invention concerne donc des composés de formule (I-1) suivante :

15



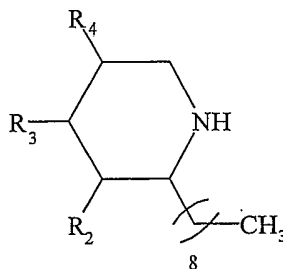
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

20

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés de formule (I-1) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe alkyle comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, et de préférence comprenant 9 atomes de carbone.

Parmi les composés de formule (I-1), un composé particulièrement avantageux est le composé suivant :

25

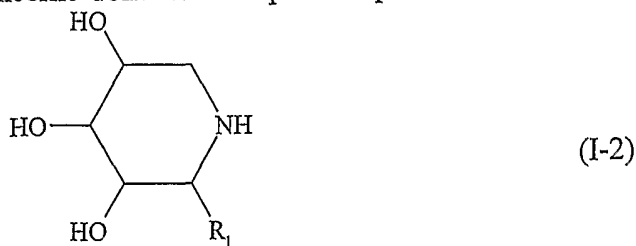


30

Ce composé correspond à un composé de formule (I-1) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe nonyle, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant tels que définis ci-dessus.

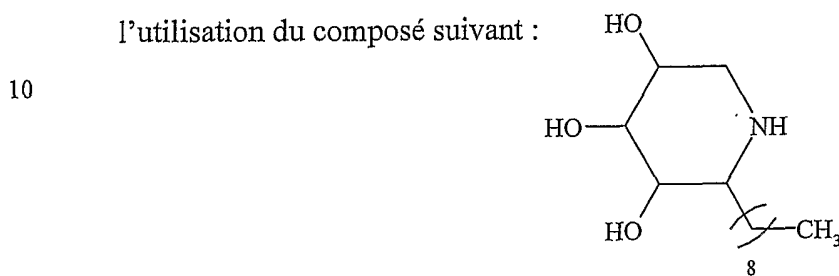
Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés de formule (I-1) dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH.

La présente invention concerne donc des composés répondant à la formule (I-2) suivante :



R<sub>1</sub> étant un groupe alkyle tel que défini ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

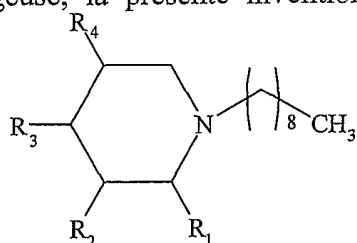
Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation du composé suivant :



15 Ce composé correspond à un composé de formule (I-2) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe nonyle.

La présente invention concerne également des composés de formule (I) ou (I-A), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle comprenant de 6 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant 9 atomes de carbone.

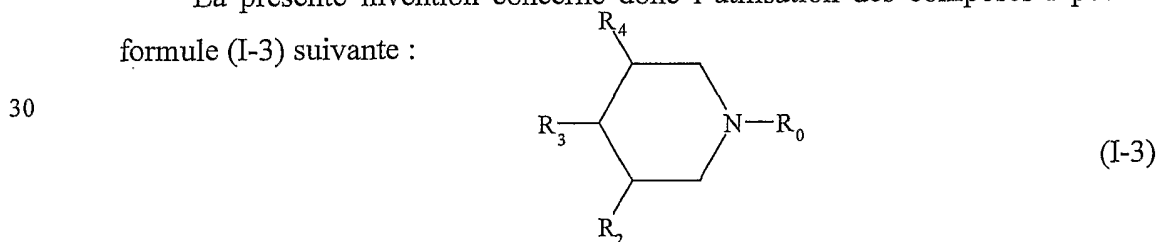
20 Ainsi, de façon avantageuse, la présente invention concerne un composé de formule suivante :



25 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

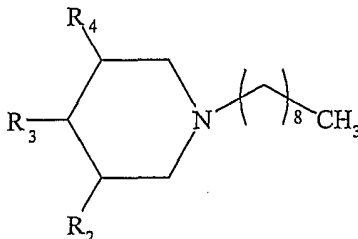
La présente invention concerne également des composés de formule (I) ou (I-A), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène.

La présente invention concerne donc l'utilisation des composés répondant à la formule (I-3) suivante :



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

De manière avantageuse, la présente invention concerne la famille de composés suivants :



5

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A).

Ce composé correspond à un composé de formule (I-3) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe nonyle.

10

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe alkoxy de formule OR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

15

Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus et R<sub>2</sub> représente un groupe alkoxy de formule OR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

20

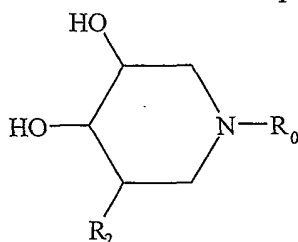
Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés de formule (I) ou (I-A) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un groupe alkoxy de formule OR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone. Ainsi, la présente invention concerne des composés de formule (I-3) susmentionnée, dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe alkoxy de formule OR<sub>5</sub> tel que défini ci-dessus.

25

La présente invention concerne également des composés de formule (I) ou (I-A), dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent des groupes OH.

La présente invention concerne donc des composés répondant à la formule (I-4) suivante :

30



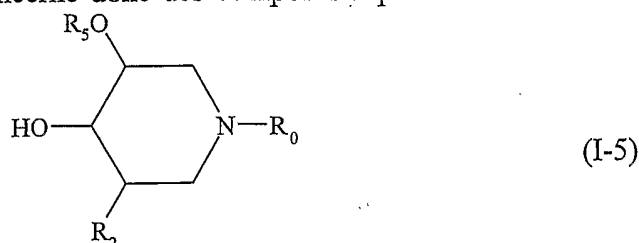
(I-4)

dans laquelle  $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et  $R_2$  est tel que défini ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A), et représente de préférence un groupe alkoxy  $OR_5$  tel que défini ci-dessus.

La présente invention concerne également des composés de formule (I) ou (I-A), dans laquelle  $R_3$  représente un groupe OH et  $R_4$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

La présente invention concerne donc des composés répondant à la formule (I-5) suivante :

10

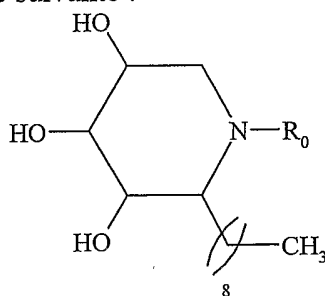


15

dans laquelle  $R_0$  et  $R_5$  représentent un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et  $R_2$  est tel que défini ci-dessus pour les composés de formule (I) ou (I-A), et représente de préférence un groupe alkoxy  $OR_5$  tel que défini ci-dessus.

La présente invention concerne également un composé tel que défini ci-dessus, répondant à la formule générale suivante :

20

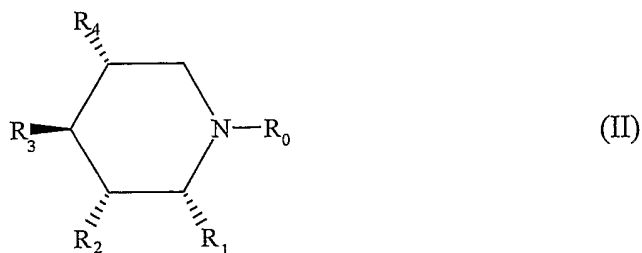


25

$R_0$  étant tel que défini ci-dessus, et représentant notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle, ou un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, notamment un groupe méthyle, substitué par un groupe phényle, le cas échéant substitué par un groupe alkoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy.

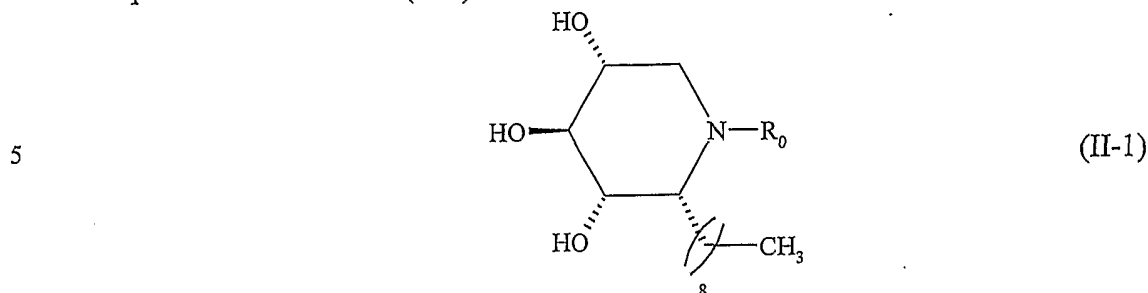
La présente invention concerne un composé tel que défini ci-dessus, répondant à la formule (II) suivante :

30



$R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis ci-dessus dans la formule (I) ou (I-A).

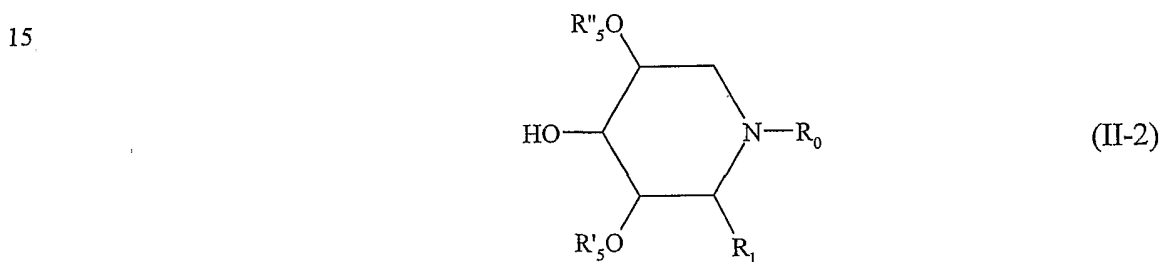
La présente invention concerne également un composé tel que défini ci-dessus, répondant à la formule (II-1) suivante :



$R_0$  étant tel que défini ci-dessus, et représentant notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle, ou un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, notamment un groupe méthyle, substitué par un groupe phényle, le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy.

10

La présente invention concerne également un composé tel que défini ci-dessus, répondant à la formule (II-2) suivante :



20 dans laquelle :

–  $R_0$  est tel que défini ci-dessus pour la formule (I), et représente notamment H ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle, octyle ou nonyle, ou un groupe alkyle, notamment un groupe méthyle, substitué par un groupe phényle, le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy,

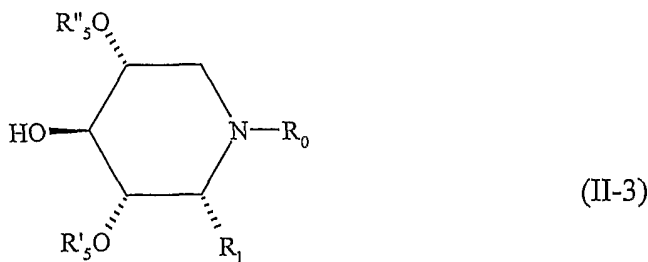
25

–  $R_1$  est tel que défini ci-dessus pour la formule (I), et représente notamment H ou un groupe alkyle comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, de préférence un groupe nonyle,

–  $R'_5$  et  $R''_5$  représentent indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence un groupe octyle ou nonyle.

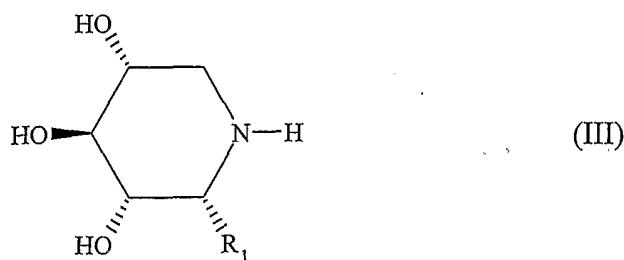
30

La présente invention concerne un composé tel que défini ci-dessus, répondant à la formule (II-3) suivante :



dans laquelle  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R'_5$  et  $R''_5$  sont tels que définis ci-dessus dans la formule (II-2).

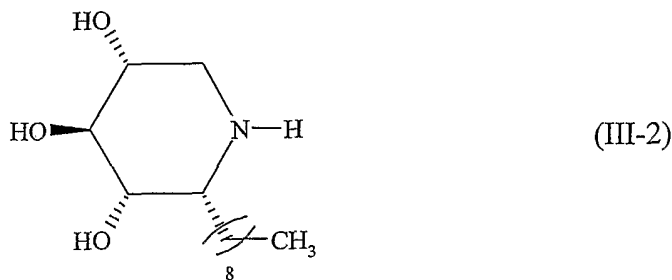
La présente invention concerne également un composé répondant à la formule (III) suivante :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus dans la formule (I) ou (I-A), et de préférence un groupe nonyle.

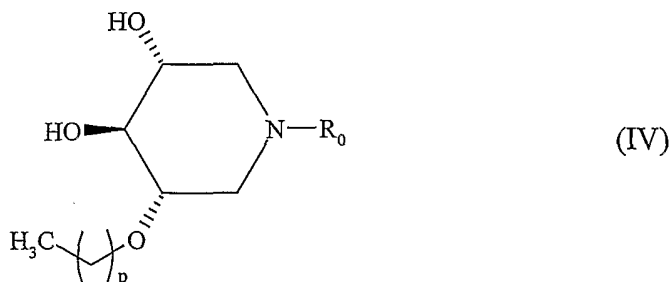
Les composés de formule (III) correspondent à des composés de formule (II), dans laquelle  $R_0$  représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un groupe alkyle et  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent un groupe OH.

Un composé préféré de l'invention est un composé de formule (III-2) suivante :



Les composés de formule (III-2) correspondent à des composés de formule (III), dans laquelle  $R_1$  représente un groupe nonyle.

La présente invention concerne un composé répondant à la formule (IV) suivante :



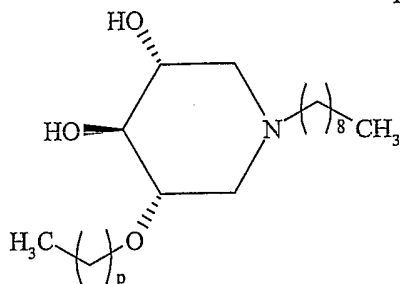
dans laquelle :

–  $p$  représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,

- R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un groupe nonyle.

Les composés de formule (IV) correspondent à des composés de formule (II), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> représente un groupe alkoxy et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH.

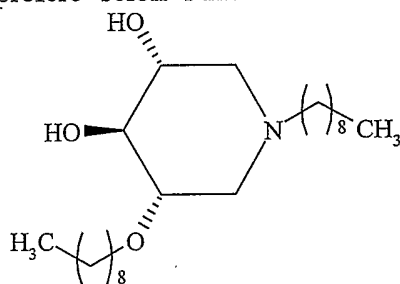
Un composé préféré selon l'invention est un composé répondant à la formule (IV-2) suivante :



(IV-2)

Les composés de formule (IV-2) correspondent à des composés de formule (IV), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe nonyle.

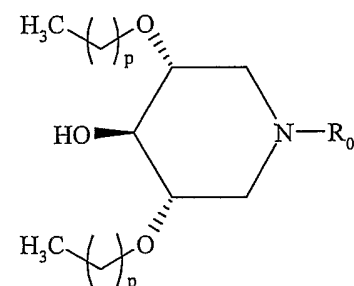
Un autre composé préféré selon l'invention est un composé répondant à la formule (IV-3) suivante :



(IV-3)

Le composé de formule (IV-3) correspond à un composé de formule (IV-2), dans laquelle p est égal à 8.

La présente invention concerne également un composé répondant à la formule (V) suivante :



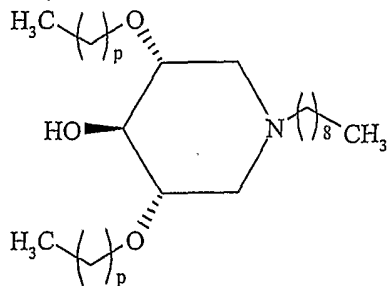
(V)

dans laquelle :

- p représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
- R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, et de préférence un groupe nonyle.

Les composés de formule (V) correspondent à des composés de formule (II), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe alkoxy et R<sub>3</sub> représente un groupe OH.

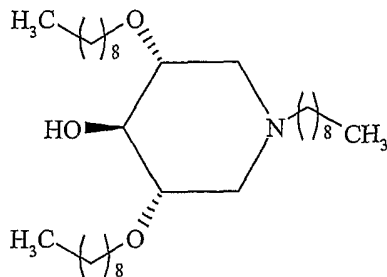
Un composé préféré selon l'invention est un composé répondant à la formule (V-2) suivante :



(V-2)

Les composés de formule (V-2) correspondent à des composés de formule (V), dans laquelle R<sub>0</sub> représente un groupe nonyle.

Un autre composé préféré selon l'invention est un composé répondant à la formule (V-3) suivante :



(V-3)

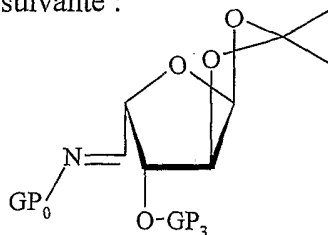
Le composé de formule (V-3) correspond à un composé de formule (V-2), dans laquelle p est égal à 8.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), (I-A), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (II), (III), (III-2), (IV), (IV-1), (IV-2), (IV-3), (V), (V-1), (V-2) et (V-3) telles que définies ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les composés selon la présente invention peuvent être administrés par voie intraveineuse, par voie orale, par voie sous-cutanée, intradermique ou épicutanée.

La présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe alkyle ou un groupe n-oxaalkyle, comprenant les étapes suivantes :

a) l'addition d'un organométallique, tel qu'un organomagnésien ou un organolithien, de formule R<sub>1</sub>-M, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe alkyle ou un groupe n-oxaalkyle tels que définis ci-dessus, M représente un métal, de préférence Li, ou un groupe MgX dans lequel X représente un atome d'halogène, de préférence Br, sur une imine de formule (1) suivante :



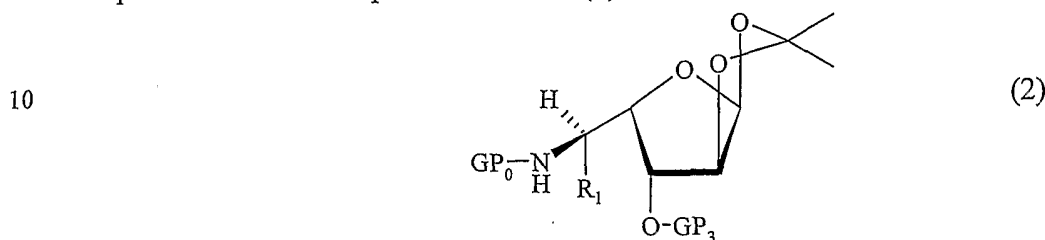
(1)



dans laquelle :

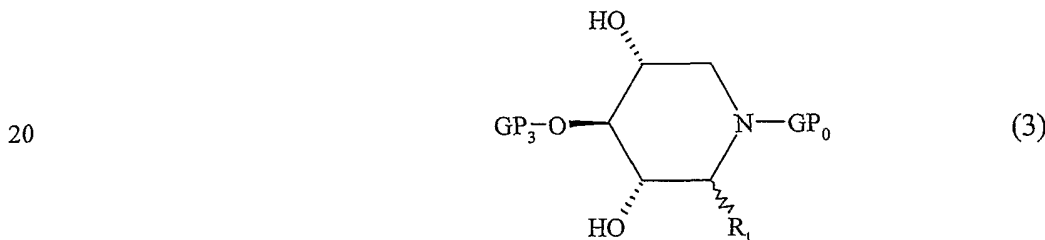
- . GP<sub>0</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle, p-méthoxybenzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle, et
- 5 . GP<sub>3</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

pour obtenir un composé de formule (2) suivante :



dans laquelle GP<sub>0</sub>, GP<sub>3</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus,

- 15 b) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (2) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (3) suivante :



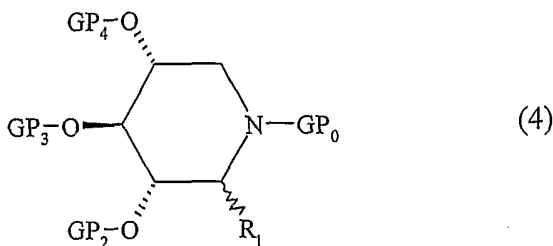
GP<sub>0</sub>, GP<sub>3</sub> et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

- 25 le composé de formule (3) étant, le cas échéant, déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (III) telle que définie ci-dessus,

- ledit composé de formule (III) ainsi obtenu étant ensuite éventuellement soumis à une étape d'alkylation de la fonction amine libre, par exemple par alkylation avec un halogénure d'alkyle R<sub>0</sub>X ou par amination réductrice avec un aldéhyde provenant de l'oxydation d'un alcool de formule R<sub>0</sub>OH, R<sub>0</sub> représentant un groupe alkyle ou un
- 30 groupe oxaalkyle tels que définis ci-dessus dans la formule , afin d'obtenir un composé de formule (II) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH,

c) la protection des fonctions OH libres du composé (3) susmentionné, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (4) suivante :

5



dans laquelle :

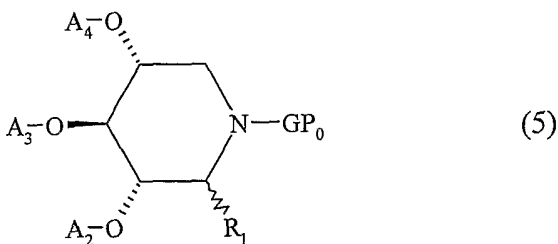
10

- . GP<sub>2</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes acétyl, benzoyl et pivaloyl, et représente de préférence un groupe benzoyl,
- . GP<sub>4</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes trialkylsilyles, et représente de préférence un groupe t-butyl diméthylsilyl, et
- . GP<sub>0</sub>, GP<sub>3</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus,

15

d) la déprotection chimiosélective de l'un des groupements GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub> ou GP<sub>4</sub>, des composés de formule (4) susmentionnée, pour obtenir respectivement un composé de formule (5) suivante :

20



dans laquelle :

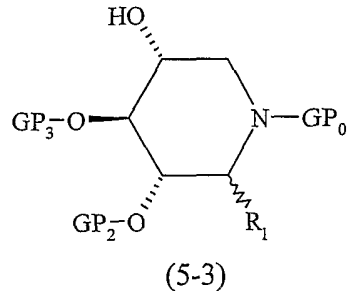
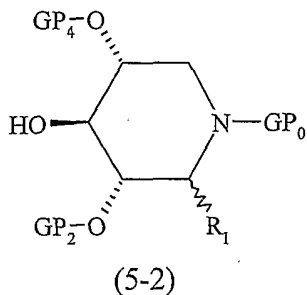
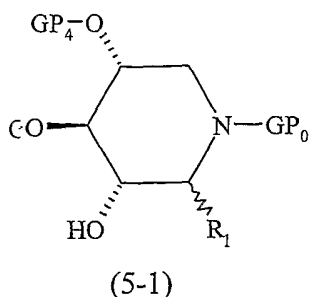
25

- A<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur GP<sub>2</sub>,
- A<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur GP<sub>3</sub>,
- A<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur GP<sub>4</sub>,
- et l'un seulement des groupes A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> et A<sub>4</sub> représente H,

GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

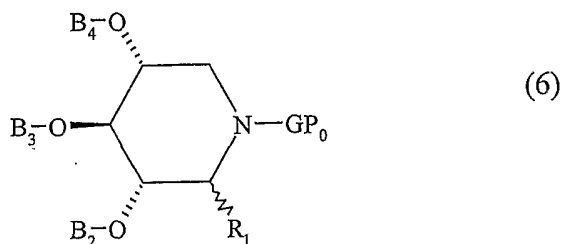
les composés de formule (5) regroupant les composés suivants :

30



e) la réaction de la fonction hydroxyle libre des composés susmentionnés de formule (5),

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'alkylation, par exemple avec un halogénure d'alkyle de formule  $R_5-X$ , X représentant un atome d'halogène, et  $R_5$  étant tel que défini ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (6) suivante :



dans laquelle :

$B_2$  représente un groupe  $R_5$  ou un groupe protecteur  $GP_2$ ,

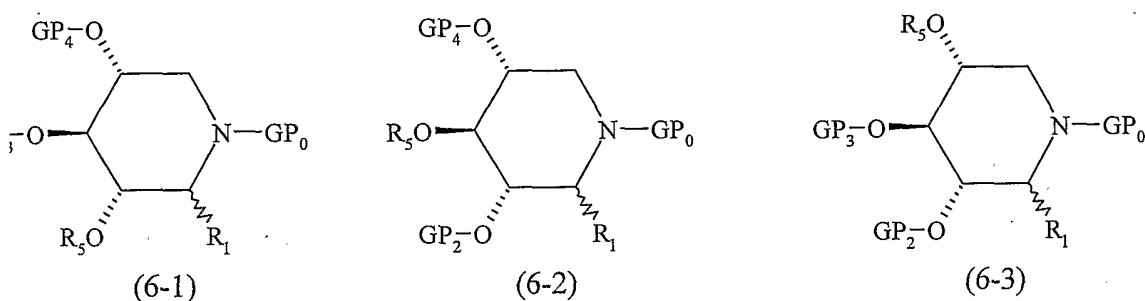
$B_3$  représente un groupe  $R_5$  ou un groupe protecteur  $GP_3$ ,

$B_4$  représente un groupe  $R_5$  ou un groupe protecteur  $GP_4$ ,

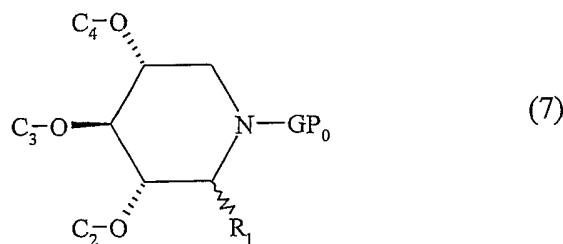
et l'un seulement des groupes  $B_2$ ,  $B_3$  et  $B_4$  représente  $R_5$ ,

$GP_0$ ,  $GP_2$ ,  $GP_3$ ,  $GP_4$ , et  $R_1$  étant tels que définis ci-dessus,

les composés de formule (6) regroupant les composés suivants :



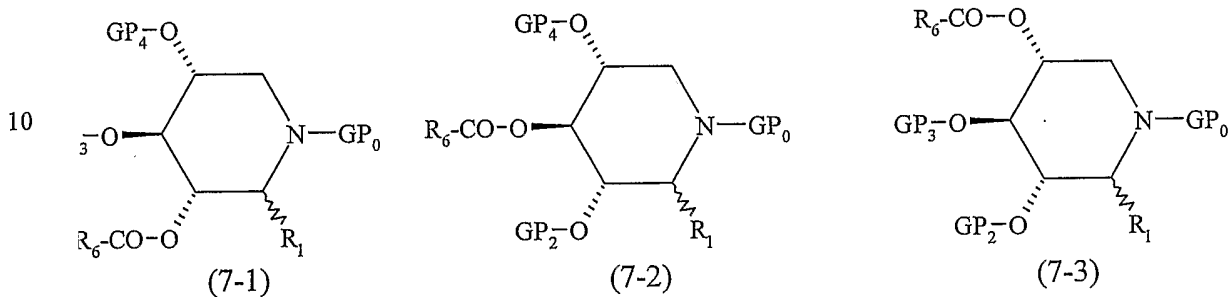
\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'acylation, par exemple avec un chlorure d'acide de formule  $R_6COCl$ ,  $R_6$  étant tel que défini ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (7) suivante :



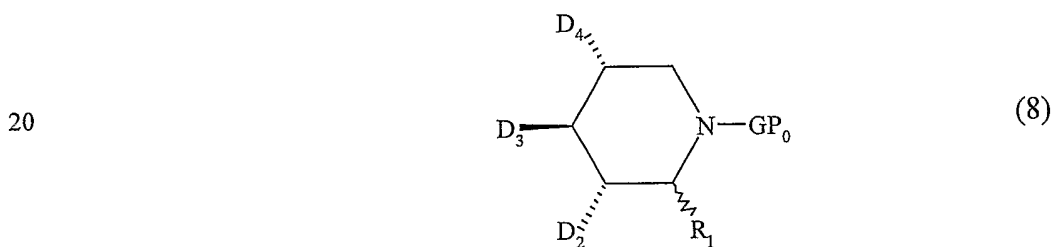
dans laquelle :

C<sub>2</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un groupe protecteur GP<sub>2</sub>,  
 C<sub>3</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un groupe protecteur GP<sub>3</sub>,  
 C<sub>4</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un groupe protecteur GP<sub>4</sub>,  
 et l'un seulement des groupes C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> représente COR<sub>6</sub>,  
 5 GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

les composés de formule (7) regroupant les composés suivants :



15 \* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé de désoxygénation, par exemple par réaction avec Im<sub>2</sub>CS puis Bu<sub>3</sub>SnH, pour obtenir l'un des composés de formule (8) suivante :



dans laquelle :

D<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OGP<sub>2</sub>,

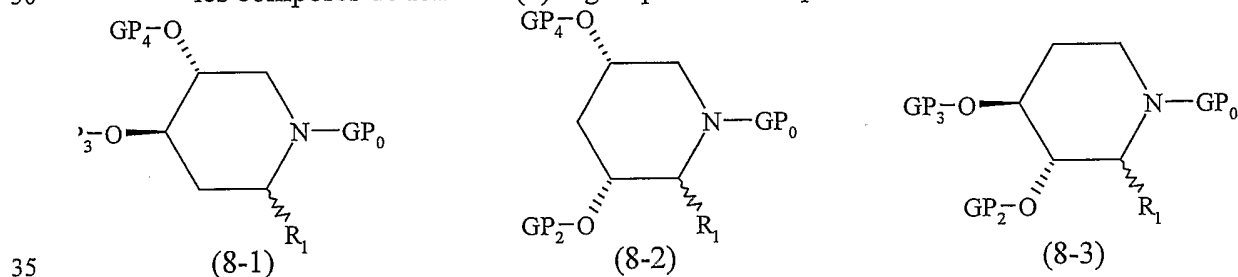
25 D<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OGP<sub>3</sub>,

D<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OGP<sub>4</sub>,

et l'un seulement des groupes D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub> représente H,

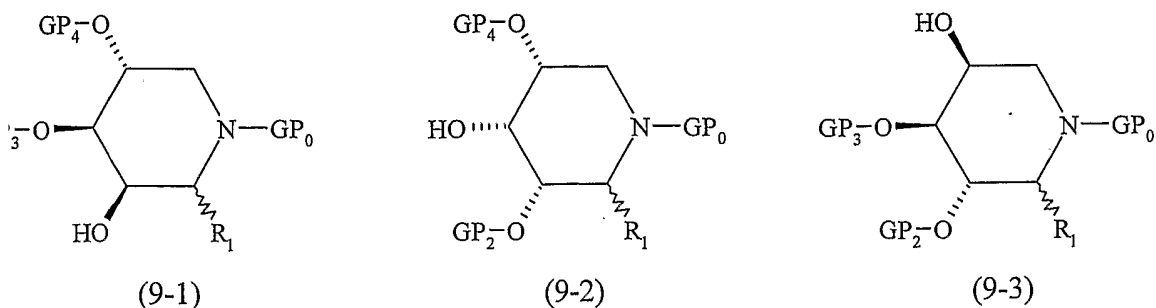
GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

30 les composés de formule (8) regroupant les composés suivants :



\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'inversion de configuration, par exemple par la mise en œuvre de la réaction de Swern, suivie d'une réduction avec un hydrure de bore, pour obtenir l'un des composés de formules (9-1), (9-2) ou (9-3) suivantes :

5

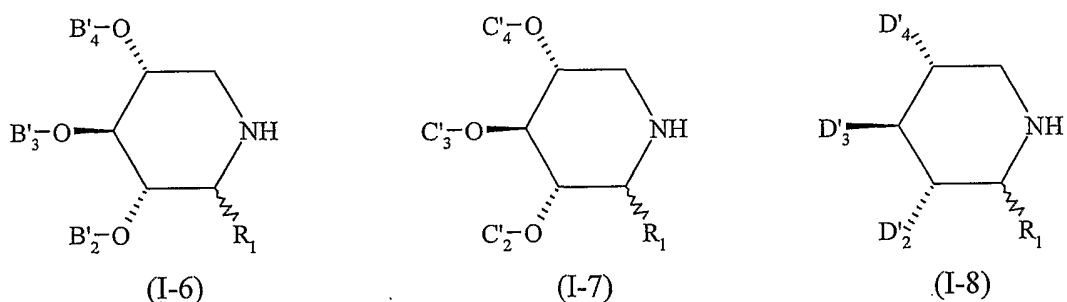


10

GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

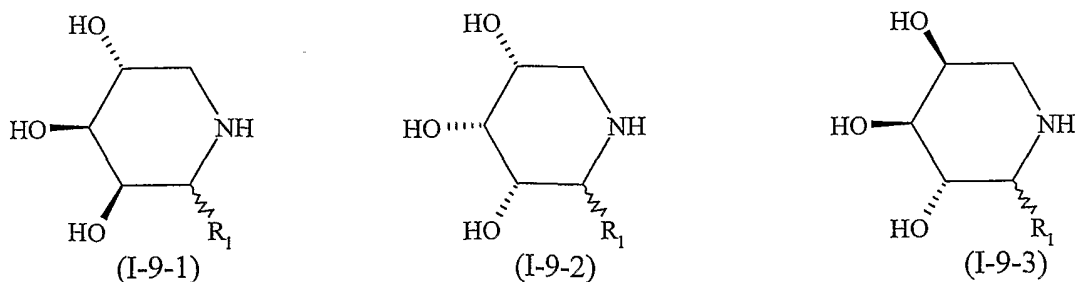
les composés susmentionnés de formules (6), (7), (8), (9-1), (9-2) et (9-3) pouvant être déprotégés pour obtenir respectivement les composés de formules suivantes (I-6), (I-7), (I-8), (I-9-1), (I-9-2) et (I-9-3), correspondant à des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus :

15



20

25



30

dans lesquelles :

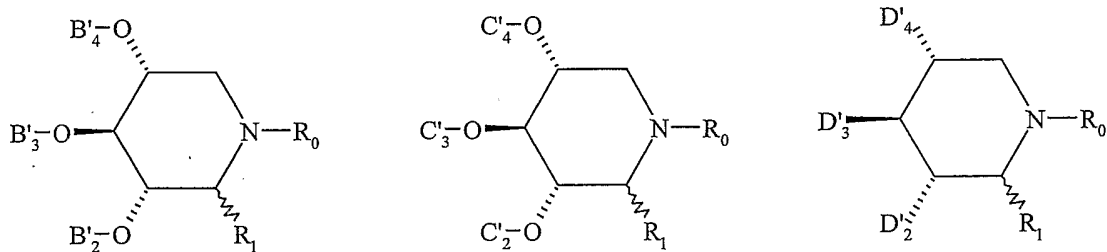
\* B'<sub>2</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un atome d'hydrogène,  
 B'<sub>3</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un atome d'hydrogène,  
 B'<sub>4</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un atome d'hydrogène,  
 et l'un seulement des groupes B'<sub>2</sub>, B'<sub>3</sub> et B'<sub>4</sub> représente R<sub>5</sub>,

35

\* C'<sub>2</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène,  
 C'<sub>3</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène,  
 C'<sub>4</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène,  
 et l'un seulement des groupes C'<sub>2</sub>, C'<sub>3</sub> et C'<sub>4</sub> représente COR<sub>6</sub>,

\* D'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,  
 D'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,  
 D'<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,  
 et l'un seulement des groupes D'<sub>2</sub>, D'<sub>3</sub> et D'<sub>4</sub> représente H,

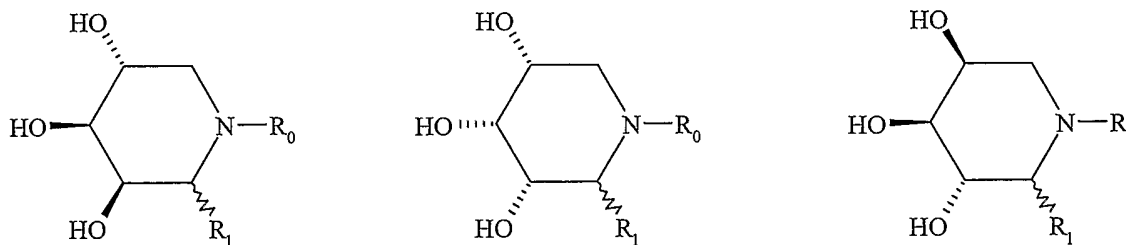
les composés ainsi obtenus de formules (I-6), (I-7), (I-8), (I-9-1), (I-9-2) et (I-9-3) pouvant être ensuite éventuellement soumis à une étape d'alkylation de la fonction amine libre, par exemple par alkylation avec un halogénure d'alkyle R<sub>0</sub>X ou par amination réductrice avec un aldéhyde provenant de l'oxydation d'un alcool de formule R<sub>0</sub>OH, R<sub>0</sub> représentant un groupe alkyle ou un groupe oxaalkyle tels que définis ci-dessus, afin d'obtenir les composés de formules suivantes (I-6-bis), (I-7-bis), (I-8-bis), (I-9-1-bis), (I-9-2-bis) et (I-9-3-bis), correspondant à des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus :



(I-6-bis)

(I-7-bis)

(I-8-bis)



(I-9-1-bis)

(I-9-2-bis)

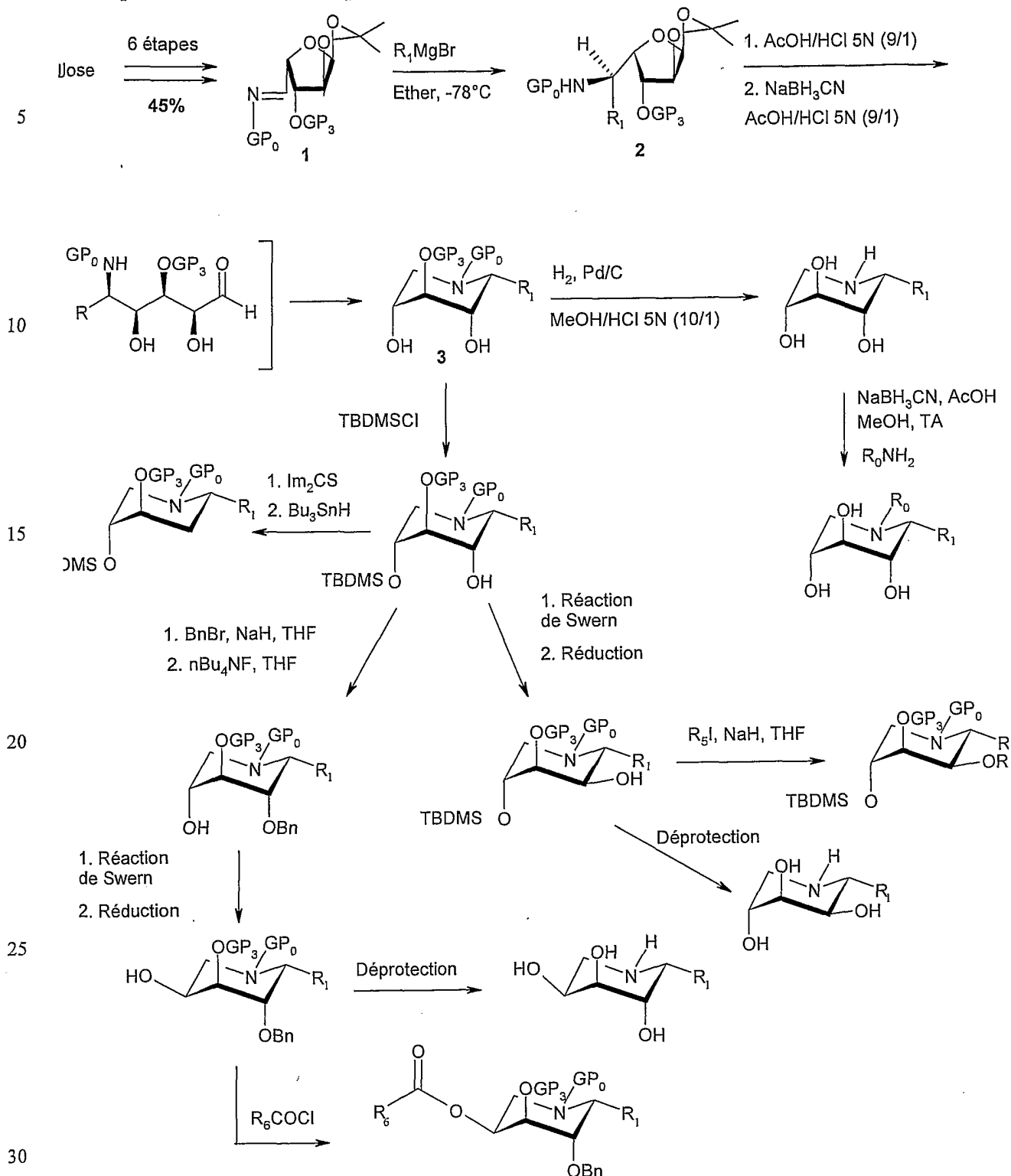
(I-9-3-bis)

B'<sub>2</sub>, B'<sub>3</sub>, B'<sub>4</sub>, C'<sub>2</sub>, C'<sub>3</sub>, C'<sub>4</sub>, D'<sub>2</sub>, D'<sub>3</sub>, D'<sub>4</sub>, R<sub>0</sub> et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

f) et, éventuellement, la déprotection régiosélective de l'un des groupements protecteurs restants GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub> ou GP<sub>4</sub>, des composés susmentionnés de formule (6), (7), (8), (9-1), (9-2) ou (9-3) pour obtenir une fonction hydroxyle libre déprotégée, et la réaction de cette fonction hydroxyle libre, comme décrit précédemment dans l'étape e), soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'alkylation, soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'acylation, soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé de désoxygénation, soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'inversion de configuration, et une éventuelle étape de déprotection afin d'obtenir des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, suivie éventuellement par une étape d'alkylation de la fonction amine libre, par exemple par alkylation avec un halogénure d'alkyle R<sub>0</sub>X ou par amination réductrice avec un aldéhyde provenant de l'oxydation d'un alcool de formule R<sub>0</sub>OH, R<sub>0</sub> représentant un groupe alkyle ou un groupe oxaalkyle tels que définis ci-dessus dans la formule (I), afin d'obtenir des composés de formule (I) dans laquelle R<sub>0</sub> est différent d'un atome d'hydrogène,

l'étape f) pouvant être éventuellement répétée si le composé obtenu de formule (I) contient encore une fonction hydroxyle libre.

Le procédé de l'invention peut être représenté par exemple selon le schéma suivant :



**Mode opératoire général**

A partir d'un dérivé du 1,2-O-isopropylidène L-xylofuranose sélectivement protégé en position 3 (Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N.



First Stereocontrolled Synthesis and Biological Evaluation of 1,6-Dideoxy-L-nojirimycin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47-51), par exemple avec un benzyle, on réalise une réaction d'oxydation en position 5 pour obtenir l'aldéhyde correspondant qui est ensuite utilisé pour former l'imine correspondante par réaction avec une amine primaire par exemple la benzylamine. On additionne ensuite sur cette imine un réactif organométallique, comme par exemple un organomagnésien ou un organolithien, éventuellement en présence d'acide de Lewis, puis on réalise l'hydrolyse de l'isopropylidène en milieu acide suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, en présence de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  par exemple, pour donner une pipéridine substituée de formule générale (3) telle que mentionnée ci-dessus.

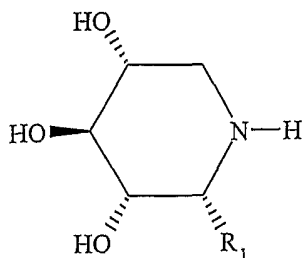
Le composé de formule générale (3) peut ensuite être déprotégé pour donner les pipéridinols correspondants ( $\text{R}_0=\text{GP}_3=\text{H}$ ). La fonction amine de ces dérivés peut être ensuite alkylée par alkylation avec un halogénure d'alkyle ou par amination réductrice par réaction avec un aldéhyde, en présence de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  par exemple.

Alternativement, le composé de formule générale (3) est protégé régiosélectivement sur la position 4, par exemple sous forme d'un éther de silyle. L'alcool secondaire restant est ensuite protégé de façon orthogonale avec par exemple un groupement benzoate ou acétate pour donner une pipéridine substituée de formule générale (4) telle que définie ci-dessus.

Chacun des 3 groupements  $\text{GP}_4$ ,  $\text{GP}_3$  et  $\text{GP}_2$  est déprotégé chimiosélectivement pour donner l'hydroxyle secondaire correspondant en C4, C3 et C2 respectivement. Cet hydroxyle est soit alkylé, par exemple par utilisation d'un halogénure d'alkyle en présence de  $\text{NaH}$ , soit acylé par exemple par utilisation d'un chlorure d'acide, soit désoxygéné, par exemple par réaction avec  $\text{Im}_2\text{CS}$  puis  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , soit sa configuration est inversée, par exemple par une stratégie en 2 étapes : oxydation en cétone puis réduction avec un hydrure tel que  $\text{NaBH}_4$  ou L-selectride. La déprotection régiosélective de l'un des deux autres hydroxyles secondaires restants dans les composés obtenus permet d'accéder à un alcool libre qui peut être soit alkylé, par exemple par utilisation d'un halogénure d'alkyle en présence de  $\text{NaH}$ , soit acylé par exemple par utilisation d'un chlorure d'acide, soit désoxygéné, par exemple par réaction avec  $\text{Im}_2\text{CS}$  puis  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , soit sa configuration absolue est inversée, par exemple par une stratégie en 2 étapes : oxydation en cétone puis réduction avec un hydrure tel que  $\text{NaBH}_4$  ou L-selectride. Les composés obtenus par les différentes voies de synthèse précitées sont ensuite déprotégés de façon classique.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule (III) telle que définie ci-dessus,

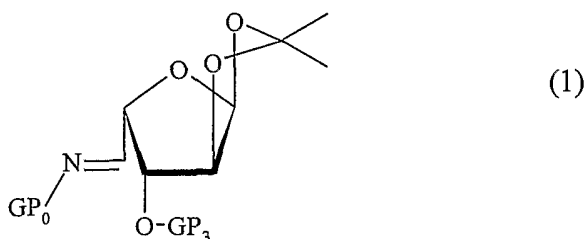
5



comprenant les étapes suivantes :

b) l'addition d'un organométallique, tel qu'un organomagnésien ou un organolithien, de formule  $R_1-M$ , dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle ou un groupe n-oxaalkyle tels que définis dans la formule (III), M représente un métal, de préférence Li, ou un groupe  $MgX$  dans lequel X représente un atome d'halogène, de préférence Br, sur une imine de formule (1) suivante :

15

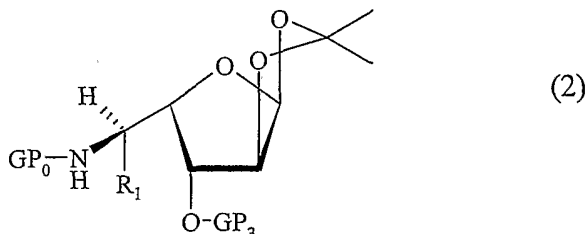


dans laquelle :

- .  $GP_0$  représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle, p-méthoxybenzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle, et
- .  $GP_3$  représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

25

pour obtenir un composé de formule (2) suivante :

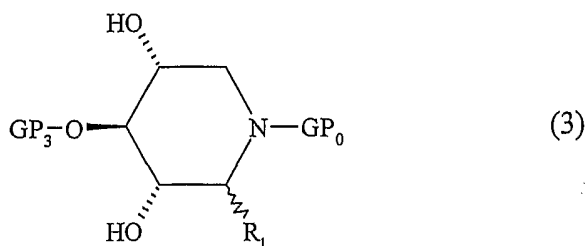


30

dans laquelle  $GP_0$ ,  $GP_3$  et  $R_1$  sont tels que définis ci-dessus, et

b) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (2) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (3) suivante :

5



GP<sub>0</sub>, GP<sub>3</sub> et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

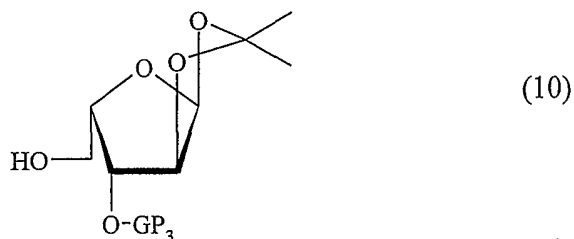
10

le composé de formule (3) étant déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (III) telle que définie ci-dessus.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, comprenant les étapes suivantes :

15

a) la réaction d'un composé de formule (10) suivante :

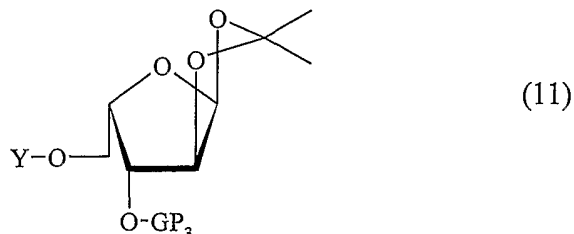


20

dans laquelle GP<sub>3</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

avec un réactif contenant un groupe activateur Y, afin d'introduire ledit groupe activateur en position 5 du composé de formule (10), pour obtenir le composé de formule (11) suivante :

25

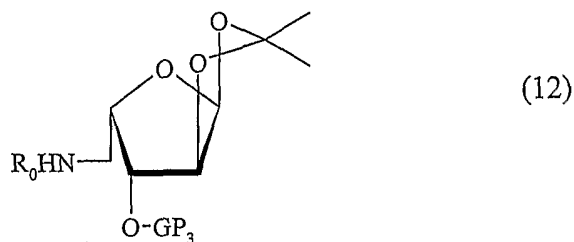


30

Y-O représentant un groupe nucléofuge, dans lequel Y est un groupe activateur notamment choisi parmi les groupes mésyle, p-toluènesulfonyle et trifluorométhanesulfonyle, et étant de préférence un groupe mésyle,

b) la substitution du composé de formule (11) susmentionnée par une amine primaire  $R_0NH_2$ ,  $R_0$  représentant un groupe alkyle ou oxaalkyle tels que définis ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (12) suivante :

5

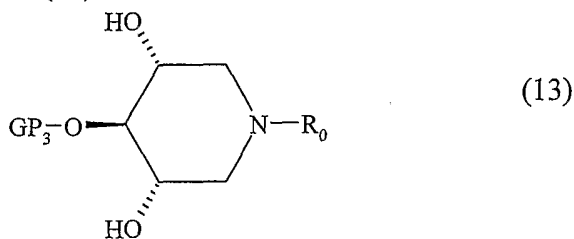


GP<sub>3</sub> étant tel que défini ci-dessus,

10

c) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (12) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (13) suivante :

15

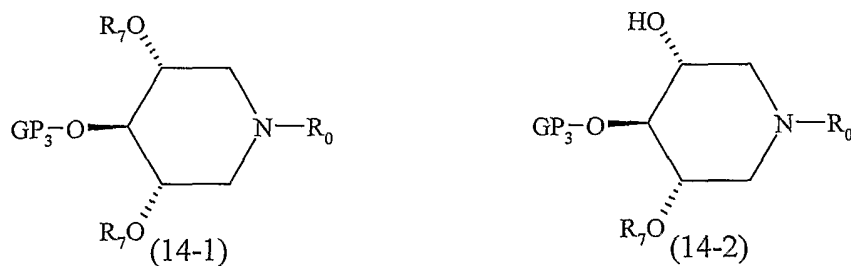


GP<sub>3</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

20

d) la réaction du composé de formule (13) susmentionnée avec un composé de formule  $R_5X$ ,  $R_5$  étant tel que défini ci-dessus et X représentant un atome d'halogène, ou avec un chlorure d'acide  $R_6COCl$ ,  $R_6$  étant tel que défini ci-dessus, pour obtenir l'un des composés (14-1) ou (14-2) suivants :

25



R<sub>7</sub> représentant un groupe  $COR_6$  ou un groupe  $R_5$  tels que définis ci-dessus,

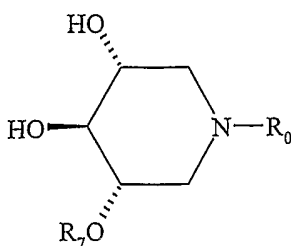
30

GP<sub>3</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

les composés de formules (14-1) et (14-2) étant notamment séparés par chromatographie sur gel de silice,

le composé de formule (14-2) étant, le cas échéant, déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

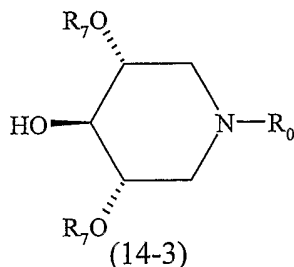
5



R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

e) la déprotection régiosélective du groupe OGP<sub>3</sub> du composé de formule (14-1) pour obtenir le composé de formule suivante (14-3) contenant une fonction hydroxyle libre et correspondant à un composé de formule (I) :

10



15

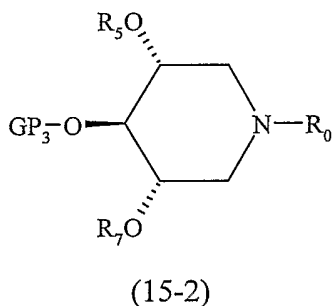
R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

f) la réaction de la fonction hydroxyle libre des composés susmentionnés de formule (14-2) et (14-3),

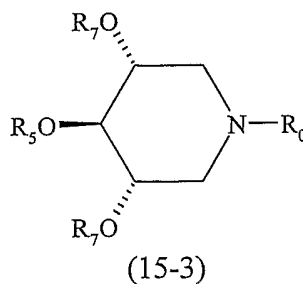
20

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'alkylation, par exemple avec un halogénure d'alkyle de formule R<sub>5</sub>-X, X représentant un atome d'halogène, et R<sub>5</sub> étant tel que défini ci-dessus, pour obtenir respectivement un composé de formule (15-2) ou (15-3) suivante :

25

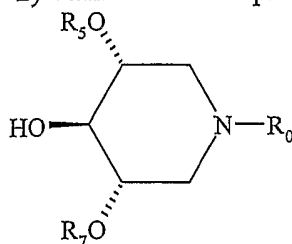


30



GP<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (15-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :



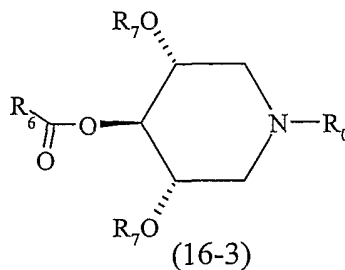
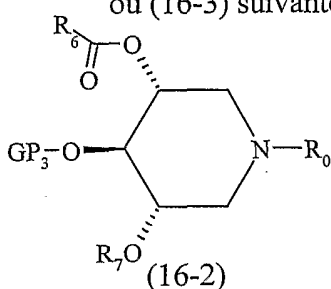
5

R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'acylation, par exemple avec un chlorure d'acide de formule R<sub>6</sub>COCl, R<sub>6</sub> étant tel que défini ci-dessus, pour obtenir respectivement un composé de formule (16-2)

10

ou (16-3) suivante :

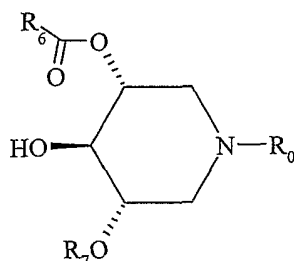


15

GP<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (16-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

20

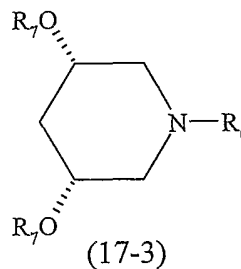
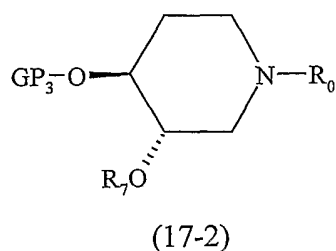


25

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé de désoxygénation, par exemple par réaction avec Im<sub>2</sub>CS puis Bu<sub>3</sub>SnH, pour obtenir respectivement un composé de formule (17-2) ou (17-3) suivante :

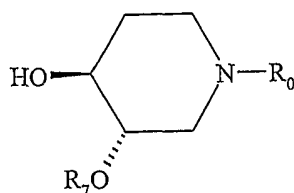
30



35

GP<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (17-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

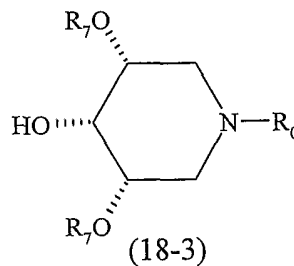
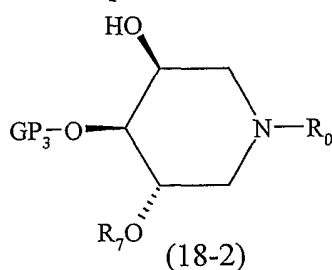


5

$R_7$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'inversion de configuration, par exemple par la mise en œuvre de la réaction de Swern, suivie d'une réduction avec un hydrure de bore, pour obtenir respectivement un composé de formule (18-2) ou (18-3) suivante :

10

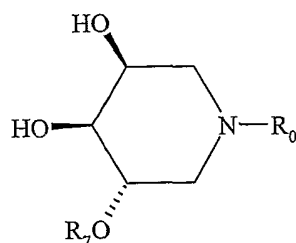


15

$GP_3$ ,  $R_7$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (18-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

20

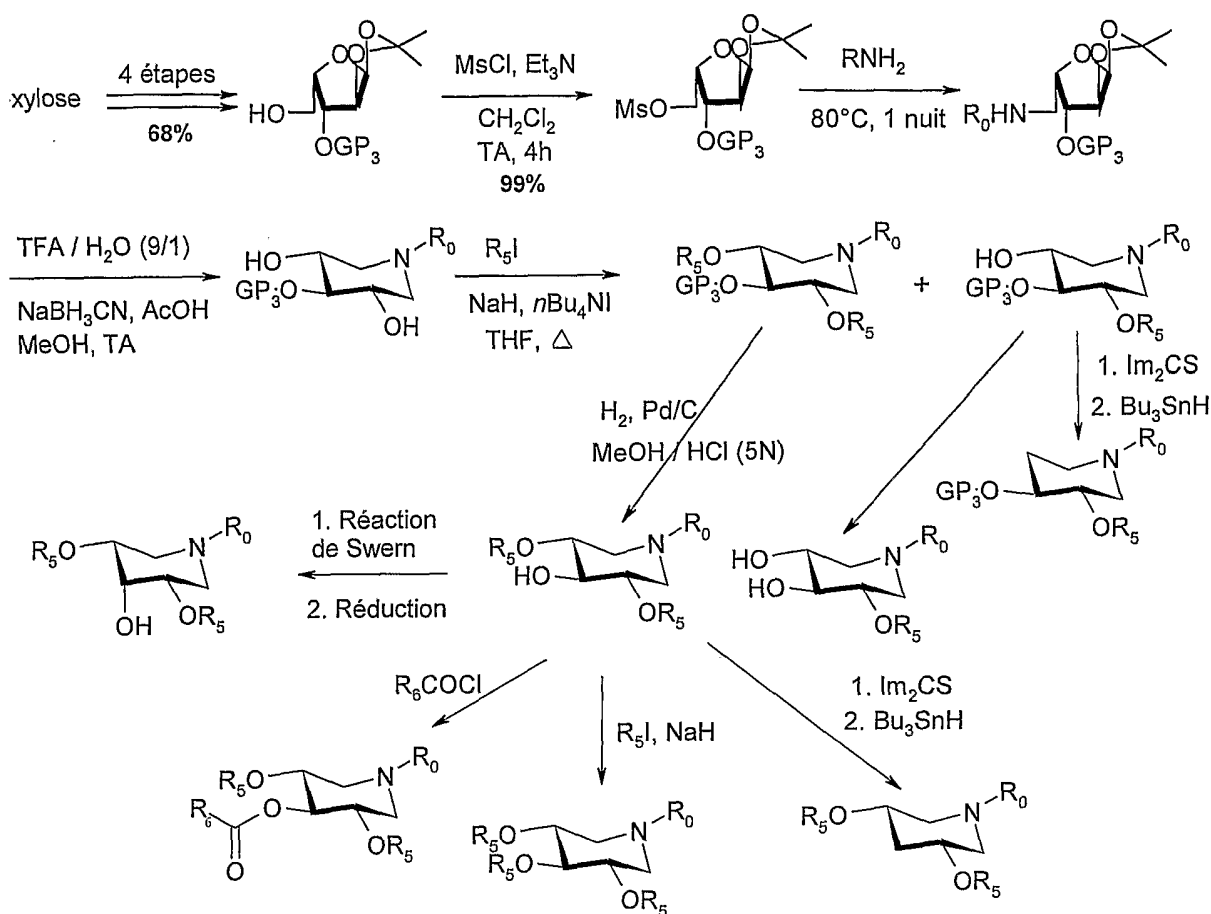


25

$R_7$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus.

30

Le procédé de l'invention peut être représenté par exemple selon le schéma suivant :



### Mode opératoire général

20 A partir d'un dérivé du 1,2-*O*-isopropylidène L-xylofuranose sélectivement protégé en position 3 (Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. First Stereocontrolled Synthesis and Biological Evaluation of 1,6-Dideoxy-L-nojirimycin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47-51), par exemple avec un benzyle, on introduit un groupe nucléofuge en position 5 par exemple un groupement mésyle par action du chlorure de mésyle en présence de triéthylamine. Le groupe nucléofuge est ensuite substitué par une amine primaire pour donner l'amine secondaire correspondante. L'hydrolyse de l'isopropylidène en milieu acide suivie d'une réaction d'amination réductrice, en présence de NaBH<sub>3</sub>CN par exemple, permet d'accéder à une piperidine substituée de formule générale (13) telle que décrite précédemment.

30 Le composé de formule générale (13) est ensuite soit alkylé, par exemple par utilisation d'un halogénure d'alkyle en présence de NaH, soit acylé par exemple par utilisation d'un chlorure d'acide pour donner les piperidines correspondantes mono- et disubstituée sur les positions 2 et 4 pour donner le composé de formule générale (14-2) et



le composé de formule générale (14-1) respectivement. Les deux composés sont ensuite séparés par chromatographie sur gel de silice.

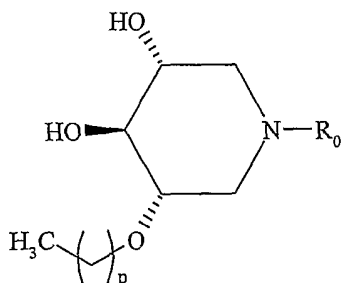
L'hydroxyle en C4 du composé de formule générale (14-2) est soit alkylé, par exemple par utilisation d'un halogénure d'alkyle en présence de NaH, soit acylé par exemple par utilisation d'un chlorure d'acide, soit désoxygéné, par exemple par réaction avec  $\text{Im}_2\text{CS}$  puis  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , soit sa configuration absolue est inversée, par exemple par une stratégie en 2 étapes : oxydation en cétone puis réduction avec un hydrure tel que  $\text{NaBH}_4$  ou L-selectride, soit protégé de façon orthogonale par exemple sous forme d'un ether silylé.

La déprotection régiosélective de l'hydroxyle en C3 du composé de formule générale (14-1) permet d'accéder à un alcool libre qui peut être soit alkylé, par exemple par utilisation d'un halogénure d'alkyle en présence de NaH, soit acylé par exemple par utilisation d'un chlorure d'acide, soit désoxygéné, par exemple par réaction avec  $\text{Im}_2\text{CS}$  puis  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , soit sa configuration absolue est inversée, par exemple par une stratégie en 2 étapes : oxydation en cétone puis réduction avec un hydrure tel que  $\text{NaBH}_4$  ou L-selectride.

Les composés obtenus par les différentes voies de synthèse précitées sont ensuite déprotégés de façon classique.

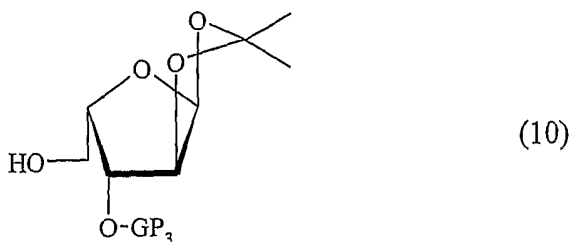
Une partie du procédé est décrite dans l'article suivant : Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. First Stereocontrolled Synthesis and Biological Evaluation of 1,6-Dideoxy-L-nojirimycin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47-51.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule (IV) telle que définie ci-dessus,



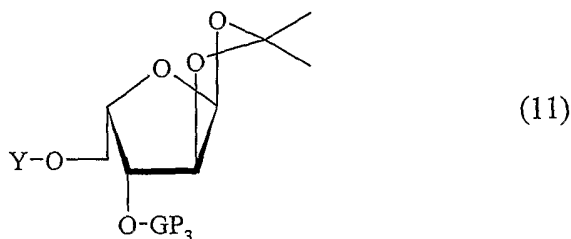
comprenant les étapes suivantes :

a) la réaction d'un composé de formule (10) suivante :



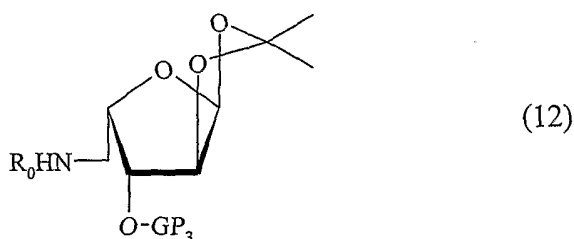
dans laquelle GP<sub>3</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

10 avec un réactif contenant un groupe activateur Y, afin d'introduire ledit groupe activateur en position 5 du composé de formule (10), pour obtenir le composé de formule (11) suivante :



Y-O représentant un groupe nucléofuge, dans lequel Y est un groupe activateur notamment choisi parmi les groupes mésyle, p-toluènesulfonyle et trifluorométhanesulfonyle, et étant de préférence un groupe mésyle,

20 b) la substitution du composé de formule (11) susmentionnée par une amine primaire R<sub>0</sub>NH<sub>2</sub>, R<sub>0</sub> représentant un groupe alkyle ou oxaalkyle tels que définis ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (12) suivante :

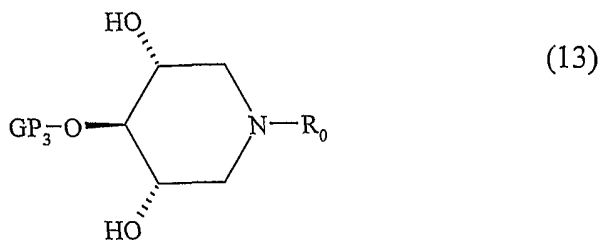


GP<sub>3</sub> étant tel que défini ci-dessus,

30

c) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (12) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (13) suivante :

5

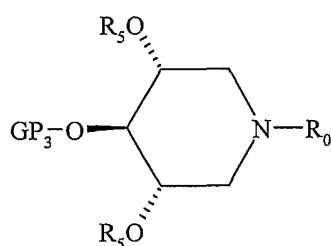


GP<sub>3</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

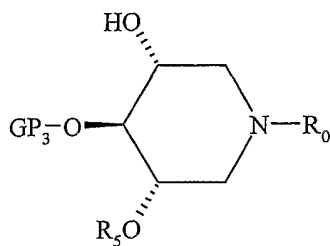
10

d) la réaction du composé de formule (13) susmentionnée avec un composé de formule R<sub>5</sub>X, R<sub>5</sub> étant tel que défini ci-dessus et représentant notamment un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub> et X représentant un atome d'halogène, pour obtenir l'un des composés (14-1-1) ou (14-2-1) suivants :

15



(14-1-1)



(14-2-1)

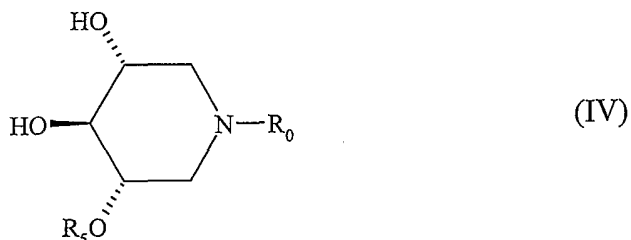
20

GP<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

les composés de formules (14-1-1) et (14-2-1) étant notamment séparés par chromatographie sur gel de silice, et

le composé de formule (14-2-1) étant déprotégé afin d'obtenir un composé de

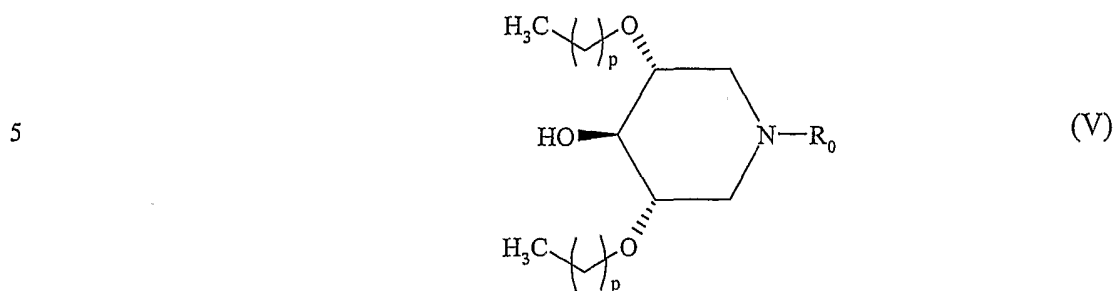
25



30

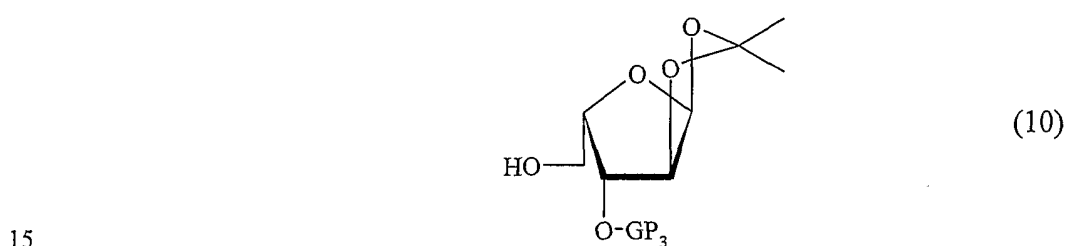
R<sub>5</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule (V) telle que définie ci-dessus,



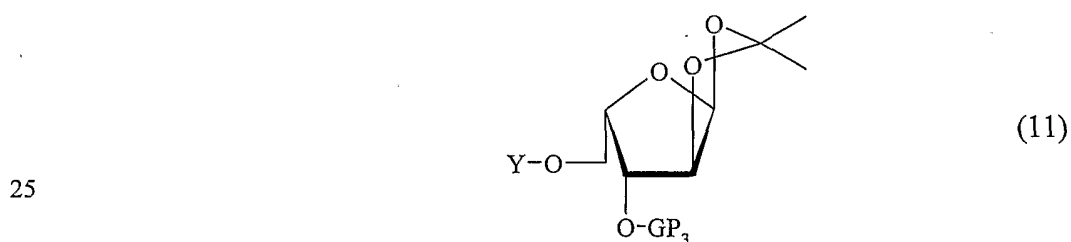
comprenant les étapes suivantes :

10 a) la réaction d'un composé de formule (10) suivante :



dans laquelle GP<sub>3</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

20 avec un réactif contenant un groupe activateur Y, afin d'introduire ledit groupe activateur en position 5 du composé de formule (10), pour obtenir le composé de formule (11) suivante :

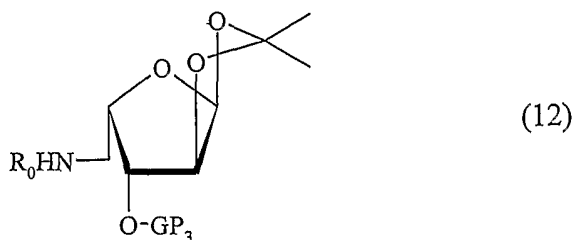


Y-O représentant un groupe nucléofuge, dans lequel Y est un groupe activateur notamment choisi parmi les groupes mésyle, p-toluènesulfonyle et trifluorométhanesulfonyle, et étant de préférence un groupe mésyle,

30

b) la substitution du composé de formule (11) susmentionnée par une amine primaire  $R_0NH_2$ ,  $R_0$  représentant un groupe alkyle ou oxaalkyle tels que définis ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (12) suivante :

5

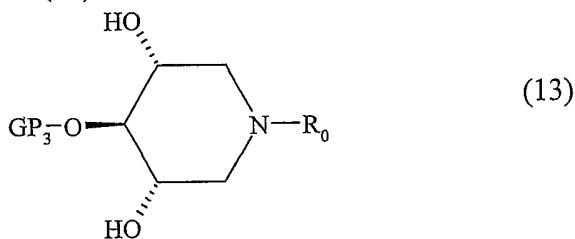


$GP_3$  étant tel que défini ci-dessus,

10

c) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (12) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (13) suivante :

15

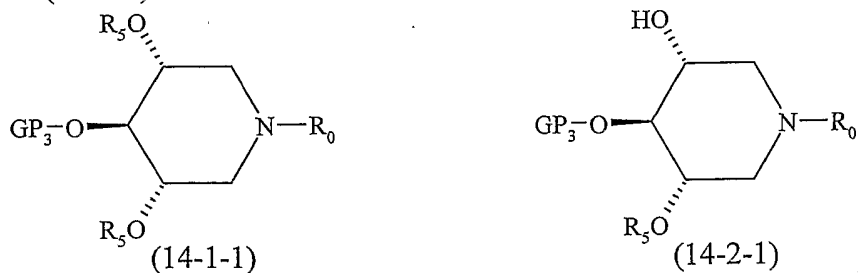


$GP_3$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

20

d) la réaction du composé de formule (13) susmentionnée avec un composé de formule  $R_5X$ ,  $R_5$  étant tel que défini ci-dessus et représentant notamment un groupe  $-(CH_2)_p-CH_3$  et  $X$  représentant un atome d'halogène, pour obtenir l'un des composés (14-1-1) ou (14-2-1) suivants :

25



$GP_3$ ,  $R_5$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

30

les composés de formules (14-1-1) et (14-2-1) étant notamment séparés par chromatographie sur gel de silice, et

e) la déprotection régiosélective du groupe OGP<sub>3</sub> du composé de formule (14-1-1) pour obtenir le composé de formule suivante (14-3-1) contenant une fonction hydroxyle libre et correspondant à un composé de formule (V).

5 L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de l'obtention de composés préférés de l'invention, et de leurs propriétés biologiques.

Dans le cadre de travaux sur la synthèse d'iminosucres C-glycosylés, des méthodologies de synthèse efficaces ont été développées pour accéder à des dérivés  
10 d'iminosucres portant en position pseudoanomérique des mimes de l'aglycone de certains glycosides. En particulier l'addition d'une chaîne alkyle substituée ou non permet d'augmenter de façon marquée la sélectivité des iminoalditols comme inhibiteurs de glycosidases (Godin, G. ; Compain, P ; Martin, O.R. ; Ikeda, K. ; Asano, N.  $\alpha$ -1-C-Alkyl-1-deoxynojirimycin derivatives as potent and selective inhibitors of  
15 intestinal isomaltase: remarkable effect of the alkyl chain length on glycosidase inhibitory profile. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5991-5995). Par une étude de relation structure-activité, on a pu mettre en évidence l' $\alpha$ -1-C-nonyliminoxylitol **1'a** comme l'inhibiteur le plus puissant et le plus sélectif actuellement connu de la  $\beta$ -glucocérébrosidase humaine ( $K_i = 2$  nM). Le composé **1'a** ( $\alpha$ -1-C-nonyl-XYL) est ainsi  
20 150 fois plus actif que la *N*-nonyl-1-désoxynojirimycine **2'** (*N*-nonyl-DNJ) décrite par le groupe de Wong en 2002 (Sawkar, A. R. ; Cheng, W.-C.; Beutler, E.; Wong, C.-H.; Balch, W. E.; Kelly, J. W. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S  $\beta$ -glucosidase : A therapeutic strategy for Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 15428). Des tests cellulaires réalisés sur fibroblastes issus de patients atteints  
25 de la maladie de Gaucher de type 1, 2 ou 3 ont montré que l'utilisation de très faibles quantités de **1'a** permettait de doubler l'activité enzymatique résiduelle de  $\beta$ -glucocérébrosidase humaine.

Le composé **1'a** correspond à un composé de formule (III-2) tel que défini ci-dessus, et est un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un atome  
30 d'hydrogène, R<sub>1</sub> représente un groupe nonyle et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### I - SYNTHÈSE DES IMINOSUCRES

5 La stratégie générale de synthèse utilisée pour accéder aux  $\alpha$ -1-C-alkyl-iminoxytitols est décrite dans le schéma 1 (voir ci-après). Le composé de départ **3'** est synthétisé suivant une méthodologie publiée dans Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. First Stereocontrolled Synthesis and Biological Evaluation of 1,6-Dideoxy-L-nojirimycin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47-51. Cette stratégie  
10 de synthèse générale permet d'accéder à des  $\alpha$ -1-C-alkyl-iminoxytitols avec des rendements globaux compris entre 27% et 43% sur 9 étapes à partir du L-xylose.

La première étape concerne l'addition d'un organomagnésien sur l'imine **3'** dans l'éther qui conduit à la formation des amines **4'** de configuration *R* en C-1 sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La déprotection des acétals **4'** dans l'acide acétique en  
15 présence d'acide chlorhydrique concentré, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire par addition de NaBH<sub>3</sub>CN, permet d'obtenir les iminosucres C-glycosylés attendus **5'**. Ces composés sont ensuite facilement déprotégés sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon pour donner les  $\alpha$ -1-C-alkyl-iminoxytitols **1'**.

20

#### Protocoles

##### *Généralités*

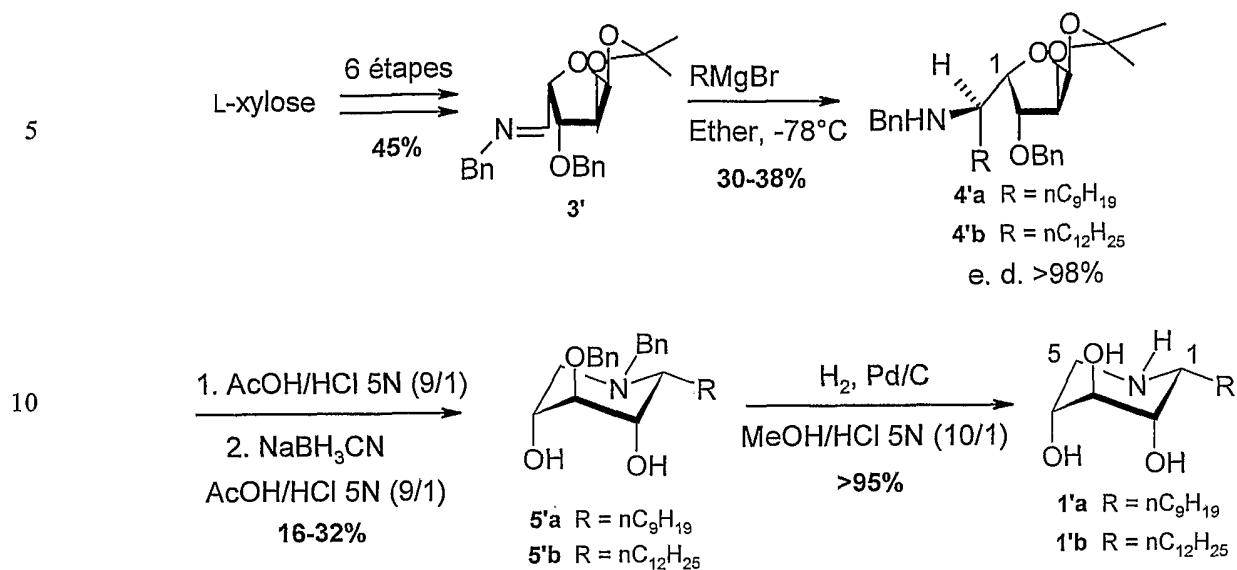
Les réactions nécessitant des conditions rigoureusement anhydres ont été effectuées avec une verrerie mise à l'étuve (140°C), puis refroidie dans un dessiccateur  
25 contenant du chlorure de calcium. Un flux d'argon séché par filtrage sur trois niveaux (soude, chlorure de calcium, soude) est délivré par une double rampe. L'éther diéthylique a été distillé sur sodium et benzophénone.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice "flash" Merck 40-70  $\mu$ m (230-400 mesh) sous pression d'azote.

30

### 1) Préparation des iminoxylitols 1'a et 1'b

Schéma 1: Synthèse des composés 1'a et 1'b à partir du L-xylose



### Mode opératoire général pour obtenir les composés aminés 4'a et 4'b

L'imine 3' est mise en solution dans de l'éther diéthylique (0,06 M) fraîchement distillé, sous courant d'argon et à -78°C. Une solution 1M dans l'éther diéthylique de 4 équivalents de bromure de nonyl magnésien (pour obtenir l'amine 4'a) ou de bromure de dodécyl magnésien (pour obtenir l'amine 4'b) sont alors ajoutés goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à -78°C. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est additionnée goutte à goutte, la réaction étant très exothermique. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éluant toluène / acétate d'éthyle (5/1) pour obtenir le produit souhaité.

#### Caractéristiques du composé 4'a

Rendement : 38%

Aspect : huile orange

R<sub>f</sub> : 0,15 (toluène / acétate d'éthyle 4/1)

HRMS (ESI) : m/z 496,3423 [M+H]<sup>+</sup> (théorique 496,3427)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) :

0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz) ; 1,25 (m, 16H) ; 1,32 (s, 3H) ; 1,48 (s, 3H) ;  
3,11 (m, 1H) ; 3,79 (s, 2H) ; 3,86 (d, 1H, J = 2,8 Hz) ; 4,11 (dd, 1H, J = 2,8 et 9,1 Hz) ;



4,43 (d, 1H,  $J = 11,6$  Hz) ; 4,63 (d, 1H,  $J = 4,1$  Hz) ; 4,68 (d, 1H,  $J = 11,6$  Hz) ;  
5,94 (d, 1H,  $J = 3,8$  Hz) ; 7,20-7,34 (m, 10H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

14,3 ; 22,8 ; 25,4 ; 26,4 ; 26,8 ; 29,4 ; 29,7 ; 29,8 ; 30,1 ; 30,3 ; 32,1 ; 51,3 ; 55,7 ;  
5 71,7 ; 81,9 ; 82,0 ; 82,8 ; 104,8 ; 111,5 ; 126,8 ; 128,1 ; 128,2 ; 128,4 ; 128,5 ; 128,6 ;  
128,7 ; 137,3 ; 141,1

Caractéristiques du composé 4'b

Rendement : 30%

Aspect : huile orange

10 Rf : 0,3 (toluène / acétate d'éthyle 4/1)

HRMS (ESI) :  $m/z$  538,3897  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (théorique 538,3896)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz) ; 1,26 (m, 22H) ; 1,32 (s, 3H) ; 1,48 (s, 3H) ; 3,11 (m,  
1H) ; 3,79 (s, 2H) ; 3,86 (d, 1H,  $J = 2,8$  Hz) ; 4,11 (dd, 1H,  $J = 2,8$  et 9,1 Hz) ; 4,43 (d,  
15 1H,  $J = 11,7$  Hz) ; 4,63 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz) ; 4,68 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz) ; 5,94 (d, 1H,  
 $J = 3,9$  Hz) ; 7,19-7,33 (m, 10H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

14,2 ; 22,8 ; 25,4 ; 26,4 ; 26,8 ; 29,5 ; 29,7 ; 29,8 ; 30,1 ; 30,3 ; 32,0 ; 51,3 ; 55,7 ;  
71,7 ; 81,87 ; 81,94 ; 82,8 ; 104,7 ; 111,5 ; 126,8 ; 128,06 ; 128,1 ; 128,36 ; 128,5 ;  
20 128,55 ; 137,3 ; 141,1

**Mode opératoire général pour obtenir les iminosucres 5'a et 5'b**

Les amines 4' sont mises en solution dans un mélange d'acide acétique (0,2 M) et  
d'acide chlorhydrique (5N)(9/1). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante  
25 pendant 5 heures et 30 minutes. Du cyanoborohydrure de sodium (9 éq) est ensuite  
additionné et la réaction est agitée pendant 4,5 jours à température ambiante. Une  
solution saturée de carbonate de sodium et une solution de soude (2M) sont ajoutées, à  
0°C, pour neutraliser le milieu réactionnel. On extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, la  
phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression  
30 réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant  
l'éluant toluène / acétate d'éthyle (10/1) pour obtenir le produit souhaité.

Caractéristiques du composé 5'a

Rendement : 16%

Aspect : solide blanc

Rf : 0,2 (toluène / acétate d'éthyle 4/1 + 1% Et<sub>3</sub>N)

5 MS :  $m/z$  440,0 [M+H]<sup>+</sup> (théorique 439,6)

$[\alpha]_D$  -17,7 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz) ; 1,20-1,40 (m, 14H) ; 1,63 (m, 2H) ; 2,64 (m, 2H) ; 2,79 (m, 1H) ; 3,48 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz) ; 3,54 (d, 1H,  $J = 6,3$  Hz) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,86 (m, 1H) ; 3,93 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz) ; 4,69 (d, 1H,  $J = 11,9$  Hz) ; 4,75 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz) ; 7,23-7,36 (m, 10H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) :

14,3 ; 22,8 ; 26,4 ; 27,6 ; 29,5 ; 29,7 ; 30,2 ; 32,1 ; 52,5 ; 57,8 ; 61,5 ; 69,3 ; 70,5 ; 73,6 ; 80,8 ; 127,1 ; 127,8 ; 128,0 ; 128,5 ; 128,7 ; 138,6 ; 139,7

15 Caractéristiques du composé 5'b

Rendement : 32%

Aspect : solide blanc

Rf : 0,1 (toluène / acétate d'éthyle 10/1+ 1% Et<sub>3</sub>N)

HRMS (ESI) :  $m/z$  482,3629 [M+H]<sup>+</sup> (théorique 482,36342)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz) ; 1,20-1,40 (m, 20H) ; 1,63 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,78 (m, 1H) ; 3,48 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz) ; 3,53 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz) ; 3,77 (m, 1H) ; 3,86 (m, 1H) ; 3,92 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz) ; 4,68 (d, 1H,  $J = 11,9$  Hz) ; 4,73 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz) ; 7,22-7,33 (m, 10H)

25 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) :

14,3 ; 22,8 ; 26,4 ; 27,6 ; 29,5 ; 29,8 ; 30,2 ; 32,1 ; 52,5 ; 57,8 ; 61,4 ; 69,2 ; 70,4 ; 73,6 ; 80,7 ; 127,2 ; 127,8 ; 128,0 ; 128,5 ; 128,69 ; 128,71 ; 138,6 ; 139,6

**Mode opératoire général pour obtenir les iminosucres 1'a et 1'b**

30 Les iminosucres 5' sont mis en solution, à température ambiante et sous courant d'argon, dans un mélange méthanol (0,01 M) et d'acide chlorhydrique (5N) (10/1). Puis on ajoute dans le milieu réactionnel du palladium sur charbon activé (10% en mole). La solution est ensuite mise sous vide, puis sous hydrogène. L'ensemble est agité pendant

24 heures à température ambiante, puis filtré sur filtre millipores, rincé au méthanol et concentré sous pression réduite pour donner le produit brut attendu. Ce composé est purifié par colonne sur résine échangeuse d'ions Amberlyst 15 [H<sup>+</sup>] (éluant : solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium 1M).

5 Caractéristiques du composé 1'a

Rendement : quantitatif

Aspect : solide blanc

MS :  $m/z$  260,0 [M+H]<sup>+</sup> (théorique 259,4)

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ (ppm) :

10 0,89 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz) ; 1,29-1,38 (m, 14H) ; 1,44 (m, 1H) ; 1,56 (m, 1H) ; 2,78 (dd, 1H,  $J = 3,7$  et 13,5 Hz) ; 2,88 (dt, 1H,  $J = 2,3$  et 7,3 Hz) ; 3,03 (dd, 1H,  $J = 2,7$  et 13,5 Hz) ; 3,53 (m, 2H) ; 3,76 (t, 1H,  $J = 4,0$  Hz)

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ (ppm) :

15 14,5 ; 23,8 ; 27,2 ; 30,5 ; 30,75 ; 30,84 ; 30,93 ; 30,98 ; 33,1 ; 47,5 ; 55,6 ; 70,7 ; 71,4 ; 71,9

Caractéristiques du composé 1'b

Rendement : quantitatif

Aspect : solide blanc

20 HRMS (FAB) :  $m/z$  302,2697 [M+H]<sup>+</sup> (théorique 302,2695)

$[\alpha]_D -19.0$  (c = 0.4, MeOH)

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ (ppm) :

25 0,90 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz) ; 1,27-1,35 (m, 20H) ; 1,43 (m, 1H) ; 1,54 (m, 1H) ; 2,76 (dd, 1H,  $J = 3,7$  et 13,5 Hz) ; 2,88 (dt, 1H,  $J = 2,3$  et 7,3 Hz) ; 3,02 (dd, 1H,  $J = 2,8$  et 13,5 Hz) ; 3,54 (m, 2H) ; 3,76 (t, 1H,  $J = 4,6$  Hz)

RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ (ppm) :

47,5 ; 55,6 ; 70,6 ; 71,5 ; 71,8

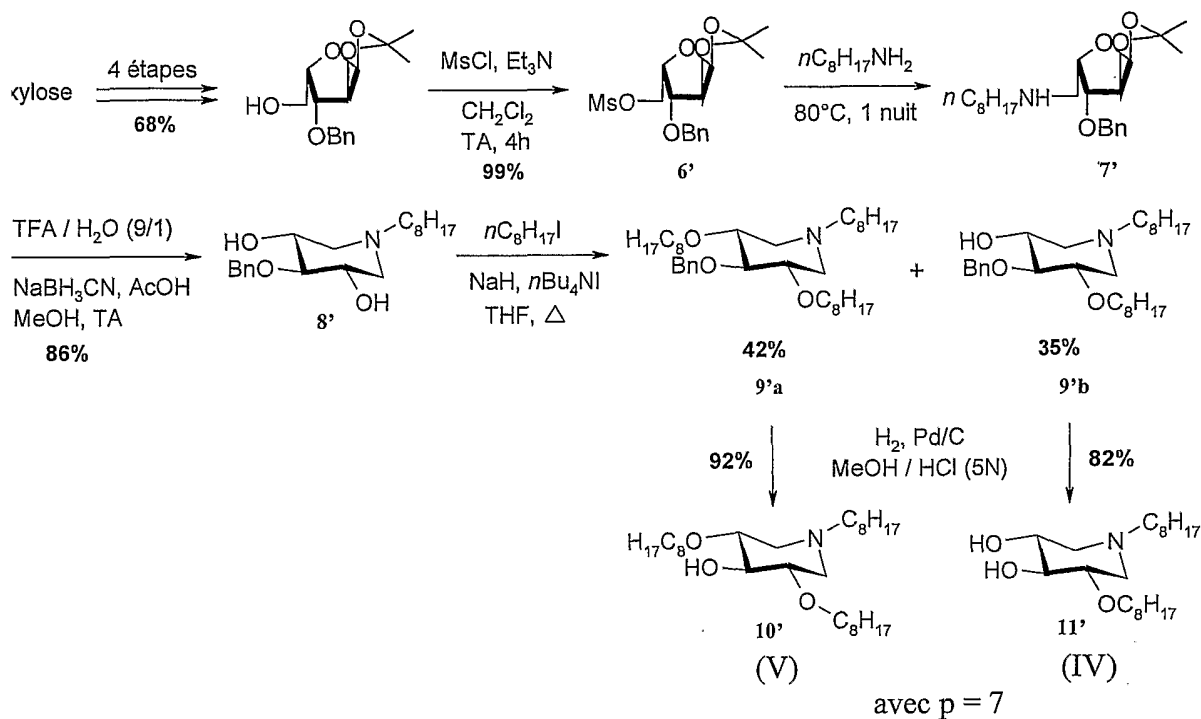
30

**2) Préparation des iminoxylitols 10' et 11'**

Les premières étapes de la préparation des iminoxylitols **10'** et **11'** reprennent une stratégie de synthèse décrite par Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47-51. Le groupement octylamine est

introduit en deux étapes à partir du 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose *via* le mésylate **6'**. Comme dans le cadre de la synthèse des composés **1'**, l'étape clé de cette stratégie fait appel à une déprotection en milieu acide de la fonction acétal de **7'** suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire par addition de NaBH<sub>3</sub>CN pour donner le diol **8'** attendu. Une réaction d'alkylation non régiosélective conduit aux composés tri-alkylés **9'a** et di-alkylés **9'b**. Ces dérivés sont séparés sur gel de silice et déprotégés pour donner les iminoxylitols **10'** et **11'** correspondants avec de bons rendements.

10 Schéma 2: Synthèse des composés **10'** et **11'** à partir du L-xylose



15

### Mode opératoire général pour obtenir le composé mésylé **6'**

Le 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-xylofuranose (1,78 g ; 6,35 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (20 mL), à température ambiante et sous courant d'argon. Puis, la triéthylamine (1,1 mL ; 7,89 mmol) et le chlorure de mésyle (0,6 mL ; 7,75 mmol) sont ajoutés dans le milieu réactionnel. Après 1 nuit d'agitation, la phase organique est lavée avec de l'eau (1  $\times$  20 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1  $\times$  20 mL), puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec

un gradient d'élution éther de pétrole / acétate d'éthyle (4/1 → 3/1 → 2/1) pour donner le composé mésylé **6'** (2,26 g).

Caractéristiques du composé mésylé **6'**

Rendement : 99%

5 Aspect : solide blanchâtre

Rf : 0,2 (éther de pétrole / acétate d'éthyle 4/1)

MS :  $m/z$  359,5  $[M+H]^+$  (théorique 358,4)

HRMS (ESI) :  $m/z$  381,0983  $[M+Na]^+$  (théorique 381,0984)

$[\alpha]_D +45,5$  (c = 1,1,  $CHCl_3$ )

10 RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm) :

1,32 (s, 3H) ; 1,48 (s, 3H) ; 2,99 (s, 3H) ; 4,00 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz) ; 4,44 (m, 4H) ;  
4,66 (m, 2H) ; 5,95 (d, 1H,  $J = 3,8$  Hz) ; 7,28-7,39 (m, 5H)

RMN  $^{13}C$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm) :

15 26,3 ; 26,9 ; 37,5 ; 67,7 ; 72,0 ; 77,9 ; 81,5 ; 81,9 ; 105,3 ; 112,2 ; 127,9 ; 128,3 ;  
128,7 ; 136,9

**Mode opératoire général pour obtenir l'iminosucre **8'****

Le composé **6'** (1,56 g ; 4,35 mmol) est mis en solution dans de l'octylamine (10 mL) et le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 1 nuit. Puis on coévapore à l'aide du toluène sous pression réduite pour éliminer l'excès d'octylamine. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle (50 mL), la phase organique est lavée avec de l'eau (2 × 30 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1 × 30 mL). Cette phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, et concentrée sous pression réduite. L'octylamine étant toujours présente avec le produit brut obtenu, le composé aminé **7'** a donc été engagé dans les étapes suivantes sans aucune purification. Néanmoins, les spectres de masse et de RMN  $^1H$  ont été réalisés sur cette amine brute intermédiaire :

MS :  $m/z$  392,5  $[M+H]^+$  (théorique 391,6)

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm) :

30 0,88 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz) ; 1,15-1,50 (m, 18H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 3,90 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz) ; 4,31 (m, 1H) ; 4,48 (d, 1H,  $J = 12,1$  Hz) ; 4,62 (d, 1H,  $J = 3,8$  Hz) ;  
4,70 (d, 1H,  $J = 12,1$  Hz) ; 5,93 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz) ; 7,32 (m, 5H)

A une solution de l'amine brute 7' obtenue ci-dessus dans de l'acide trifluoroacétique (60 mL) à 0°C, est ajouté de l'eau afin d'obtenir une solution 9/1 (v/v), sous vive agitation. Après 5 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est coévaporé à l'aide du toluène sous pression réduite, puis le produit brut est repris dans du méthanol (176 mL). On ajoute alors au milieu réactionnel, à 0°C et sous courant d'argon, de l'acide acétique (0,52 mL ; 9,1 mmol) et du cyanoborohydrure de sodium (5,6 g ; 89,1 mmol). On laisse revenir la solution à température ambiante et on agite pendant 40 heures. Ensuite, le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans du dichlorométhane (400 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 × 200 mL), et avec de l'eau (200 mL). Puis elle est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice avec un gradient d'éluion éther de pétrole / acétate d'éthyle (1/1 → 1/2) pour donner l'iminosucre attendu 8' (1,25 g).

#### Caractéristiques de l'iminosucre 8'

Rendement : 86%

Aspect : solide blanc

Rf : 0,4 (éther de pétrole / acétate d'éthyle 1/1)

MS :  $m/z$  337,0  $[M+H]^+$  (théorique 335,5)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , NaCl) : 3372 ; 2934 ; 2858 ; 1666 ; 1074 ; 1024

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz) ; 1,26 (m, 10H) ; 1,46 (m, 2H) ; 2,20 (dd, 2H,  $J = 8,5$  et 11,0 Hz) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,86 (dd, 2H,  $J = 3,5$  et 11,3 Hz) ; 3,25 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz) ; 3,77 (m, 2H) ; 4,78 (s, 2H) ; 7,26-7,37 (m, 5H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

14,2 ; 22,8 ; 26,9 ; 27,6 ; 29,4 ; 29,6 ; 31,9 ; 57,4 ; 58,0 ; 69,8 ; 74,0 ; 84,5 ; 127,9 ; 128,0 ; 128,7 ; 138,7

#### Mode opératoire général pour obtenir les iminosucres 9'a et 9'b

Le diol 8' (1,25 g ; 3,72 mmol) est mis en solution dans du tétrahydrofurane fraîchement distillé (120 mL) à 0°C et sous courant d'argon. Puis on ajoute de l'hydrure de sodium 60% (0,76 g ; 31,7 mmol) toujours à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes en laissant la température remonter à l'ambiante. Ensuite, de

l'iodooctane (5,4 mL ; 29,7 mmol) et de l'iodure de tétrabutylammonium (0,28 g ; 0,75 mmol) sont introduits et la réaction est portée au reflux du tétrahydrofurane pendant 28 heures. L'excès de réactif est détruit par addition lente de méthanol, et le mélange est extrait avec du dichlorométhane (2 × 50 mL). La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau (1 × 50 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (1 × 50 mL), séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un gradient d'éluion éther de pétrole / acétate d'éthyle (10/1→8/1→6/1→4/1→2/1) pour donner l'iminosucre **9'a** (832,9 mg) et l'iminosucre racémique **9'b** (586,4 mg).

10 Caractéristiques de l'iminosucre **9'a**

Rendement : 42%

Aspect : huile jaune

Rf : 0,7 (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/1)

MS :  $m/z$  561,0  $[M+H]^+$  (théorique 559,9)

15 IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , NaCl) : 2930 ; 2864 ; 1674 ; 1272 ; 1099

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (m, 9H) ; 1,20-1,58 (m, 36H) ; 1,83 (t, 2H,  $J = 10,7$  Hz) ; 2,36 (m, 2H) ; 3,05 (dd, 2H,  $J = 4,1$  et 10,7 Hz) ; 3,21 (t, 1H,  $J = 9,1$  Hz) ; 3,38 (m, 2H) ; 3,59 (t, 4H,  $J = 6,6$  Hz) ; 4,83 (s, 2H) ; 7,21-7,40 (m, 5H)

20 RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

14,2 ; 22,8 ; 26,3 ; 27,1 ; 27,6 ; 29,4 ; 29,6 ; 30,5 ; 31,9 ; 56,6 ; 58,2 ; 71,3 ; 75,3 ; 79,2 ; 86,4 ; 127,4 ; 127,9 ; 128,3 ; 139,5

Caractéristiques de l'iminosucre racémique **9'b**

25 Rendement : 35%

Aspect : solide jaunâtre

Rf : 0,15 (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/1)

MS :  $m/z$  449,0  $[M+H]^+$  (théorique 447,7)

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , NaCl) : 3418 ; 2930 ; 2855 ; 1638 ; 1376 ; 1100

30 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (m, 6H) ; 1,22-1,60 (m, 24H) ; 2,15 (m, 2H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,89 (m, 2H) ; 3,27 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz) ; 3,44-3,60 (m, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 4,66 (d, 1H,  $J = 11,6$  Hz) ; 4,90 (d, 1H,  $J = 11,6$  Hz) ; 7,28-7,36 (m, 5H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

14,2 ; 22,8 ; 26,3 ; 27,0 ; 27,6 ; 29,5 ; 29,6 ; 30,3 ; 31,9 ; 55,4 ; 56,8 ; 58,2 ; 69,5 ;  
70,4 ; 74,1 ; 78,5 ; 127,9 ; 128,7 ; 138,9

5 **Mode opératoire général pour obtenir l'iminosucre 10'**

L'iminosucre 9'a (397,6 mg, 0,71 mmol) est mis en solution, à température ambiante et sous courant d'argon, dans un mélange méthanol (20 mL) et d'acide chlorhydrique 5N (2 mL). Puis on ajoute dans le milieu réactionnel du palladium sur charbon activé (10% en mole). La solution est ensuite mise sous vide, puis sous  
10 hydrogène. L'ensemble est agité pendant 27 heures à température ambiante, puis filtré sur filtre millipores, rincé au méthanol et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle (10/1) pour donner l'iminosucre souhaité 10' (306,5 mg).

Caractéristiques de l'iminosucre 10'

15 Rendement : 92%

Aspect : huile jaune

Rf : 0,2 (éther de pétrole / acétate d'éthyle 10/1)

MS :  $m/z$  471,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (théorique 469,8)

HRMS (ESI) :  $m/z$  470,4585  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (théorique 470,4573)

20 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

0,88 (m, 9H) ; 1,20-1,60 (m, 36H) ; 1,82 (t, 2H,  $J = 10,0$  Hz) ; 2,39 (m, 2H) ; 2,64 (m, 1H) ; 3,07 (dd, 2H,  $J = 3,1$  et  $11,3$  Hz) ; 3,29 (m, 3H) ; 3,57 (m, 4H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

25 14,2 ; 22,8 ; 26,2 ; 27,1 ; 27,6 ; 29,4 ; 29,5 ; 29,6 ; 30,3 ; 31,9 ; 55,6 ; 58,3 ; 70,7 ;  
77,9 ; 78,6

**Mode opératoire général pour obtenir l'iminosucre racémique 11'**

L'iminosucre racémique 9'b (248,1 mg, 0,55 mmol) est mis en solution, à température ambiante et sous courant d'argon, dans un mélange méthanol (15 mL) et  
30 d'acide chlorhydrique 5N (1,5 mL). Puis on ajoute dans le milieu réactionnel du palladium sur charbon activé (10% en mole). La solution est ensuite mise sous vide, puis sous hydrogène. L'ensemble est agité pendant 26 heures à température ambiante, puis filtré sur filtre millipores, rincé au méthanol et concentré sous pression réduite. Le



produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / méthanol (20/1) pour donner l'iminosucre racémique **11'** (161,2 mg).

Caractéristiques de l'iminosucre racémique **11'**

Rendement : 82%

5 Aspect : huile jaune

Rf : 0,5 (acétate d'éthyle / méthanol 20/1)

MS :  $m/z$  358,0  $[M+H]^+$  (théorique 357,6)

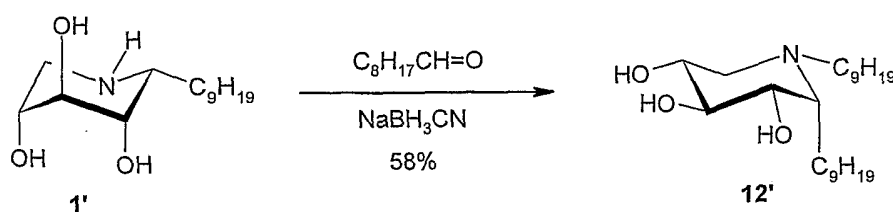
RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm) :

10 0,93 (m, 6H) ; 1,22-1,45 (m, 20H) ; 1,46-1,62 (m, 4H) ; 1,86 (t, 1H,  $J = 11,0$  Hz) ;  
1,90 (t, 1H,  $J = 11,0$  Hz) ; 2,42 (m, 2H) ; 2,99 (dd, 1H,  $J = 3,5$  et 9,8 Hz) ; 3,11 (m,  
1H) ; 3,16-3,31 (m, 2H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,62 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz)

RMN  $^{13}C$  (250 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm) :

15 14,5 ; 23,7 ; 27,2 ; 27,8 ; 28,6 ; 30,4 ; 30,5 ; 30,6 ; 31,2 ; 32,9 ; 33,0 ; 57,0 ; 59,1 ;  
59,3 ; 71,4 ; 71,9 ; 79,4 ; 79,7

*Schéma 3: Synthèse du composé **12'** à partir du composé **1'a***



20

**Mode opératoire général pour obtenir le composé N-alkylé **12'****

L'iminosucre **1'a** est mis en solution (0,02 M), à température ambiante et sous courant d'argon, dans un mélange méthanol- acide acétique (200/1, v/v). Puis on ajoute dans le milieu réactionnel du nonanal (1,2 éq) et du cyanoborohydrure de sodium (1,2 éq) et la réaction est agitée pendant 1 nuit à température ambiante. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éluant acétate d'éthyle/méthanol (5/1) et 1% de triéthylamine pour donner le composé **12'** souhaité. Rendement : 58%

25

30

Caractéristiques du composé 12'

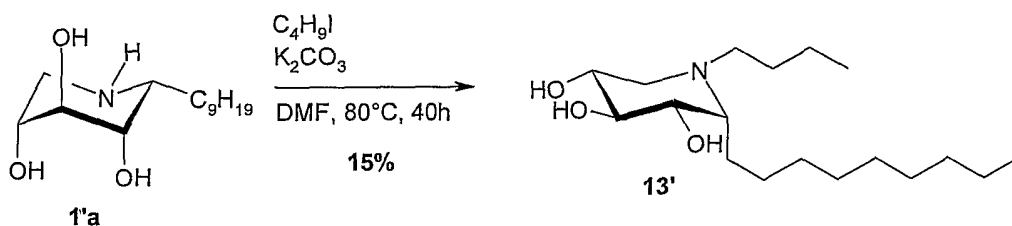
Aspect : solide blanc

Rf : 0,35 (acétate d'éthyle / méthanol 5/1 + 1% Et<sub>3</sub>N)[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +5,5 (c 1,1, MeOH)5 HRMS (ESI) :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculée : 386,3634 trouvée : 386,3633HRMS (FAB) :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculée : 386,3634 trouvée : 386,3636IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) : 1088 (C-O) ; 1150 (C-N) ; 2860-2928 (C-H) ; 3378 (O-H)RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm) :

10 0,91 (m, 6H) ; 1,31-1,51 (m, 30H) ; 2,46-2,68 (m, 3H) ; 2,75 (dd, 1H,  $J = 4,7$  et 12,6 Hz) ; 2,85 (m, 1H) ; 3,39 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz) ; 3,54 (m, 1H) ; 3,64 (dd, 1H,  $J = 4,7$  et 8,8 Hz)

RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm) :

15 14,5 ; 23,8 ; 24,3 ; 28,3 ; 28,5 ; 30,0 ; 30,4 ; 30,5 ; 30,6 ; 30,7 ; 31,0 ; 33,1 ; 52,5 ; 55,2 ; 63,0 ; 71,2 ; 72,6 ; 75,6

*Schéma 4: Synthèse du composé 13' à partir du composé 1'a*20 **Mode opératoire général pour obtenir le composé N-alkylé 13'**

L'iminosucre brut 1'a (26,5 mg ; 0,102 mmol) est mis en solution, à température ambiante et sous courant d'argon, dans le *N,N*-diméthylformamide anhydre (3,5 mL). Du carbonate de potassium (36 mg ; 0,26 mmol) et du 1-iodobutane (14  $\mu$ L ; 0,123 mmol) sont additionnés dans le milieu réactionnel. Celui-ci est chauffé à 80°C pendant 25 40 heures. Le solvant est ensuite co-évacué à l'aide du toluène et le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / méthanol (15/1) pour donner l'iminosucre 13' (5 mg, 15%).

Caractéristiques du composé 13'

Aspect : huile incolore

30 Rf : 0,35 (AcOEt / MeOH 15/1)

$[\alpha]_D^{20} +15,5$  ( $c$  0,4, MeOH)

HRMS (FAB) :  $m/z$   $[M+H]^+$  calculée : 316,2852 trouvée : 316,2849

RMN  $^1H$  500 MHz ( $CD_3OD$ ) :

5

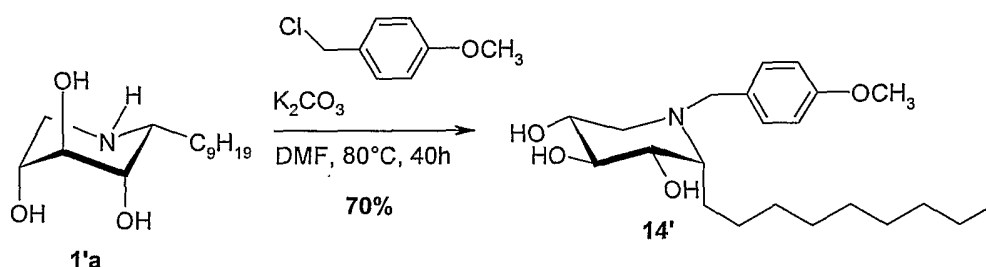
$\delta$ (ppm)	Multiplicité	$J$ (Hz)	Intégration	Attribution
0,90	t	6,6	3H	CH <sub>3</sub> alkyl
0,93	t	6,6	3H	CH <sub>3</sub> alkyl
1,25-1,57	m		20H	10 × CH <sub>2</sub> alkyl
2,49	dd	4,2 et 12,5	1H	H-5 A
2,54-2,66	m		2H	CH <sub>2</sub> N
2,74	dd	4,1 et 12,9	1H	H-5 B
2,84	m		1H	H-1
3,39	t	7,8	1H	H-3
3,52	m		1H	H-4
3,63	dd	4,4 et 8,2	1H	H-2

RMN  $^{13}C$  ( $CD_3OD$ )

$\delta$  (ppm) 14,4 ; 14,5 (2 × CH<sub>3</sub> alkyl) ; 21,5 ; 23,8 ; 30,5 ; 30,7 ; 31,0 ; 33,1 (10 × CH<sub>2</sub> alkyl) ; 49,3 (C-5) ; 52,5 (CH<sub>2</sub>N) ; 55,1 (C-1) ; 63,2 (C-4) ; 71,3 (C-2) ; 72,8 (C-3)

10

Schéma 5: Synthèse du composé 14' à partir du composé 1'a



15

L'iminosucre brut 1'a (28,3 mg ; 0,11 mmol) est mis en solution, à température ambiante et sous courant d'argon, dans le *N,N*-diméthylformamide anhydre (4 mL). Du carbonate de potassium (36,2 mg ; 0,26 mmol) et du chlorure de *p*-méthoxybenzyle (18  $\mu$ L ; 0,13 mmol) sont additionnés dans le milieu réactionnel. Celui-ci est chauffé à 80°C pendant une nuit. Le solvant est ensuite co-éaporé à l'aide du toluène et le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / méthanol (5/1) pour donner l'iminosucre 14' (29 mg, 70%).

20

Caractéristiques du composé 14'

Aspect : huile orange

Rf : 0,7 (AcOEt / MeOH 5/1)

$[\alpha]_D^{20} +17,0$  (c 0,9, MeOH)

HRMS (FAB) :  $m/z$   $[M+H]^+$  calculée : 380,2802 trouvée : 380,2801

5

RMN  $^1H$  (CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	$J$ (Hz)	Intégration	Attribution
0,92	t	6,9	3H	CH <sub>3</sub> nonyl
1,30	m		14H	7 × CH <sub>2</sub> nonyl
1,54	m		2H	CH <sub>2</sub> nonyl
2,50	dd	10,3 et 12,3	1H	H-5 A
2,68	dd	5,0 et 12,6	1H	H-5 B
2,84	m		1H	H-1
3,41	t	8,8	1H	H-3
3,56	m		1H	H-4
3,71	m		3H	H-2, CH <sub>2</sub> N
3,78	s		3H	OCH <sub>3</sub>
6,86	d	8,5	2H	H aromatiques
7,24	d	8,5	2H	H aromatiques

RMN  $^{13}C$  (CD<sub>3</sub>OD)

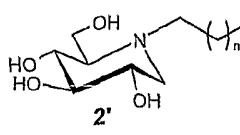
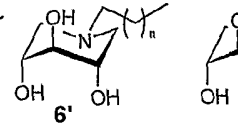
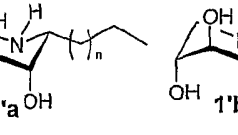
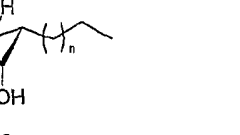
10  $\delta$  (ppm) 14,5 (CH<sub>3</sub> nonyl) ; 23,7 ; 24,3 ; 29,8 ; 30,5 ; 30,7 ; 30,8 ; 30,9 ; 33,1 (8 × CH<sub>2</sub> nonyl) ; 51,5 (C-5) ; 55,7 (OCH<sub>3</sub>) ; 59,0 (CH<sub>2</sub>N) ; 62,7 (C-1) ; 71,3 (C-4) ; 72,7 (C-2) ; 76,4 (C-3) ; 114,6 ; 130,9 (4 × CH aromatiques) ; 132,7 ; 160,3 (Cq aromatiques)

## 15 II - TESTS D'INHIBITION SUR LA $\beta$ -GLUCOCEREBROSIDASE HUMAINE ET D'AUTRES GLYCOSIDASES

20 Les tests d'inhibition sur la  $\beta$ -glucocérébrosidase humaine ont été réalisés en collaboration avec le Prof. N. Asano. Les résultats les plus pertinents sont regroupés sur le tableau 1. L' $\alpha$ -1-C-nonyl-XYL 1'a est actuellement l'inhibiteur le plus puissant connu de la  $\beta$ -glucocérébrosidase humaine avec une constante d'inhibition ( $K_i$ ) de 2nM. Ce composé est également extrêmement spécifique puisque'il n'a aucune activité sur les différentes  $\alpha$ -glucosidases testées. Cette sélectivité est due en partie à l'absence d'une fonction hydroxyméthyle en C-5 caractéristique du glucose. L'allongement de la longueur de la chaîne alkyle de C<sub>9</sub> à C<sub>12</sub> conduit à une diminution de l'activité

d'inhibition. De même, la position du groupement nonyle est cruciale. Le *N*-nonyl iminoxylitol **6'** est ainsi 220 fois moins actif que son analogue *C*-alkylé **1'a**.

Tableau 1

enzyme	CI <sub>50</sub> (μM)			
	 n = 7	 n = 7	 n = 7	 n = 10
<b>α-glucosidase</b>				
riz	0,08	ND <sup>c</sup>	NI	ND
levure	NI <sup>b</sup>	ND	NI	ND
maltase <sup>a</sup>	1,3	ND	NI	ND
sucrase <sup>a</sup>	0,66	ND	NI	ND
isomaltase <sup>a</sup>	0,23	ND	NI	ND
<b>β-glucosidase</b>				
<b>β-glucocérébrosidase</b>	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>0,0068 (0.002)<sup>d</sup></b>	<b>0,012 (0.031)<sup>d</sup></b>
amande douce	150	ND	1,9	ND
<i>Caldocellum saccharolyticum</i>	80	ND	800	ND

<sup>a</sup> Intestin de rat. <sup>b</sup>NI : moins de 50% d'inhibition à 1000 μM. <sup>c</sup>ND : Non déterminé.

<sup>d</sup>valeur de  $K_i$ .

Le composé **6'** est un composé de référence.

Le composé **1'a** correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> représente un groupe nonyle, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH.

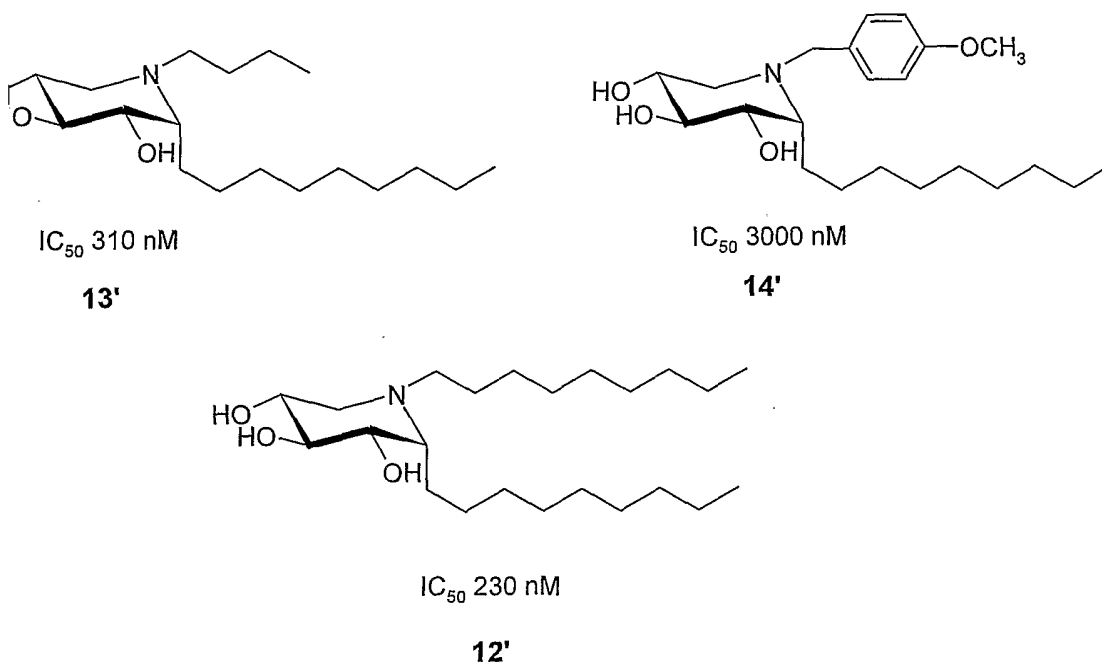
Le composé **1'b** correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>0</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> représente un groupe dodécyle, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH.

Les α-glucosidases de riz et de levure, ainsi que les β-glucosidases de l'amande douce et de *Caldocellum saccharolyticum* proviennent de Sigma Chemical Co. Des

membranes 'brush border' préparées à partir de l'intestin grêle de rat d'après la méthode de Kessler (Kessler, M.; Acuto, O.; Strelli, C.; Murer, H.; Semenza, G. A. *Biochem. Biophys. Acta* **1978**, 506, 136) ont été utilisées comme source de maltase, sucrase et isomaltase intestinales. Les activités de l' $\alpha$ -glucosidase de riz ainsi que des glucosidases intestinales ont été déterminées en utilisant un disaccharide approprié comme substrat. Le D-glucose ainsi libéré a été dosé par colorimétrie en utilisant le glucose B-test de Wako (Wako Pure Chemical Ind., Japon). Les activités sur les autres glycosidases ont été déterminées en utilisant le glycoside de *p*-nitrophényle approprié comme substrat au pH optimum de chaque enzyme. La réaction est stoppée par addition de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  400 mM. Le *p*-nitrophénol ainsi libéré a été dosé par spectrophotométrie à 400 nm. Pour la  $\beta$ -glucocérébrosidase, la technique utilisée est celle décrite dans Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. Biological properties of D- and L-1-deoxyzasugars. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2036-2044.

15

**Evaluation Biologique : Inhibition de la  $\beta$ -glucocérébrosidase humaine par les composés 12', 13' et 14'**



20

### III - EFFETS DE L' $\alpha$ -1-C-NONYL-IMINOXYLITOL 1'a SUR LES GLYCOSIDASES LYSOSOMALES INTRACELLULAIRE DANS DES FIBROBLASTES DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE GAUCHER (TYPE 1, 2 ET 3)

5

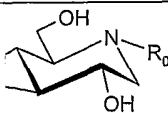
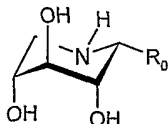
Une étude a été effectuée pour explorer l'effet des inhibiteurs sur l'activité de  $\beta$ -glucosidases intracellulaires (fibroblastes issus de patients atteints de la maladie de Gaucher de Type 1, 2 ou 3). De manière générale, une augmentation d'un facteur 1,1 à 1,9 de l'activité enzymatique résiduelle a été constatée pour l' $\alpha$ -1-C-nonyl-XYL 1'a à une concentration comprise entre 2,5 et 10 nM. (les résultats principaux sont regroupés dans le tableau 2).

10

De façon remarquable, l'utilisation de l' $\alpha$ -1-C-nonyl-XYL (1'a) à une très faible concentration de 10 nM a permis de presque doubler l'efficacité de  $\beta$ -glucosidases déficientes de type 1 et 3 (1,8 et 1,9 respectivement) sans inhiber l'action d'autres glycosidases lysosomales. Il est à noter que la maladie de Gaucher de type 1 est la plus répandue. Les tests comparatifs réalisés avec la *N*-nonyl DNJ 2' ont montré que l'augmentation de l'activité enzymatique était également multiplié d'un facteur 2 mais à des concentrations 1000 fois plus élevées (10  $\mu$ M) et avec une mauvaise sélectivité vis-à-vis d'autres glycosidases ( $\alpha$ -Glucosidase et  $\alpha$ -Mannosidase).

20

**Tableau 2** – récapitulatif des résultats obtenus

Pour R = $nC_9H_{19}$	Augmentation de l'activité enzymatique (fibroblastes de type 1)	Augmentation de l'activité enzymatique (fibroblastes de type 2)	Augmentation de l'activité enzymatique (fibroblastes de type 3)	Effets sur l'activité d'autres glycosidases
	× 2,4 à 10 $\mu$ M	× 1,1 à 2,5 $\mu$ M	× 1,6 à 10 $\mu$ M	Effets marqués
	× 1,8 à 10 nM	× 1,1 à 2,5 nM	× 1,9 à 10 nM	Aucun effet

25

Tests biologique détaillés :

Les tests ont été effectués dans les conditions décrites dans: Sawkar, A. R.; Cheng, W.-C.; Beutler, E.; Wong, C.-H.; Balch, W. E.; Kelly, J. W. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta-glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 15428-15433.

**Type 1 Gaucher fibroblastes.**N-Nonyl-DNJ 2'

$\beta$ -glucocérébrosidase : Activité résiduelle augmentée d'un facteur 2,4 à 10  $\mu$ M.

$\alpha$ -Glucosidase : 70% d'inhibition à 50  $\mu$ M.

$\alpha$ -Mannosidase : légère inhibition.

**Type 2 Gaucher fibroblastes.**N-Nonyl-DNJ 2'

$\beta$ -glucocérébrosidase : Activité résiduelle augmentée d'un facteur 1,1 à 2,5  $\mu$ M.

$\alpha$ -Glucosidase : inhibition significative à 50  $\mu$ M.

$\alpha$ -Mannosidase : légère inhibition à 50  $\mu$ M.

**Type 3 Gaucher fibroblastes**N-Nonyl-DNJ 2'

$\beta$ -glucocérébrosidase : Activité résiduelle augmentée d'un facteur 1,6 à 10  $\mu$ M.

$\alpha$ -Glucosidase : inhibition significative.

$\alpha$ -Mannosidase : pas d'inhibition.

**Type 1-3 Gaucher fibroblastes** $\alpha$ -1-C-Nonyl-XYL 1'a

$\beta$ -glucocérébrosidase de Type 1 : Activité résiduelle augmentée d'un facteur 1,8 à 10 nM.

$\beta$ -glucocérébrosidase de Type 2 : Activité résiduelle augmentée d'un facteur 1,1 à 2,5 nM.

$\beta$ -glucocérébrosidase de Type 3 : Activité résiduelle augmentée d'un facteur 1,9 à 10 nM.



$\alpha$ -Glucosidases de Type 1-3 : pas d'inhibition.

$\alpha$ -Mannosidase de Type 1-3 : pas d'inhibition.

### Conclusion

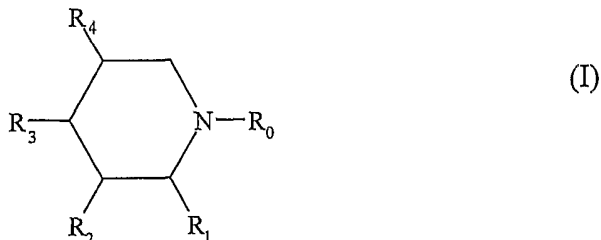
5 Les résultats obtenus avec l' $\alpha$ -1-C-nonyl-iminoxylitol **1'a** ouvrent la voie vers de  
futurs agents thérapeutiques utilisables contre la maladie de Gaucher en très faible  
quantité et dénués d'effets secondaires. Ces composés permettent d'augmenter  
significativement l'activité enzymatique résiduelle de la  $\beta$ -glucocérébrosidase des  
patients de type 1 et 3. On peut également envisager une bithérapie associant le  
10 Zavesca<sup>®</sup>, pour inhiber la formation du glycosphingolipide impliqué, et un "chaperon  
chimique" activant l'activité résiduelle d'hydrolyse enzymatique de ce glycolipide.

15

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I) suivante :

5



dans laquelle :

10

– R<sub>0</sub> représente :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, notamment de 6 à 12 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe phényle le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, ou
- \* un groupe oxaalkyle comprenant de 3 à 12 chaînons,

15

– R<sub>1</sub> représente :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par ou portant un substituant choisi parmi les groupes suivants : hydroxyle, alkoxy comprenant de 1 à 12 atomes de carbone et phényle, ou
- \* un groupe n-oxaalkyle comprenant de 4 à 12 chaînons, n représentant un nombre entier supérieur ou égal à 3,

20

25

– R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment les uns des autres :

- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe hydroxyle, ou
- \* un groupe alkoxy de formule OR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, ou un groupe benzyle, ou

30

\* un groupe acyloxy de formule  $O-CO-R_6$ ,  $R_6$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone,

l'un au moins des groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ou représentant un groupe comprenant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ledit composé de formule (I) étant sous forme de stéréoisomère pur ou sous forme de mélange d'énantiomères et/ou de diastéréoisomères, y compris de mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables,

pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies lysosomales liées à un dysfonctionnement d'au moins une enzyme glycosidase lysosomale,

sous réserve que :

- dans la formule (I), lorsque  $R_0$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 3 atomes de carbone et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, l'un au moins des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un groupe alkoxy  $OR_5$  ou acyloxy  $OCOR_6$  tel que défini ci-dessus, dans lesquels  $R_5$  ou  $R_6$  représente un groupe alkyle comprenant au moins 3 atomes de carbone, et
- dans la formule (I), au moins deux des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne représentent pas un atome d'hydrogène.

2. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Gaucher.

3. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Krabbe.

4. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Fabry.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que  $R_0$  représente un atome d'hydrogène.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que  $R_1$  représente un groupe alkyle comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, et de préférence comprenant 9 atomes de carbone.

5

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6, caractérisée en ce que  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent un groupe OH.

10

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que  $R_0$  représente un groupe alkyle comprenant de 6 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant 9 atomes de carbone.

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène.

15

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce que  $R_2$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

20

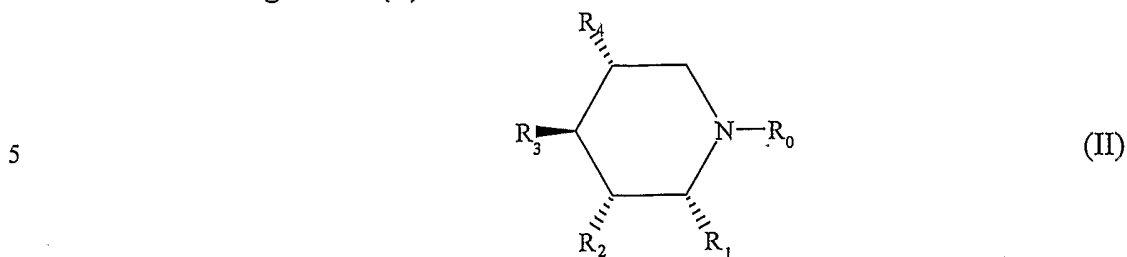
11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que  $R_3$  et  $R_4$  représentent des groupes OH.

25

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que  $R_3$  représente un groupe OH et  $R_4$  représente un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle comprenant de 3 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone.

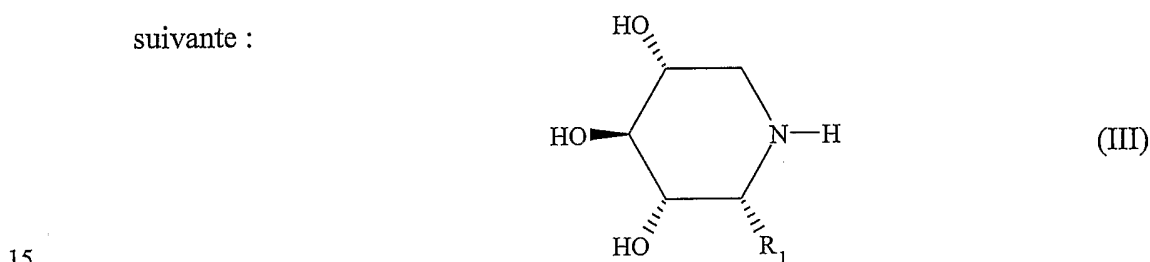
30

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, d'un composé de formule générale (II) suivante :



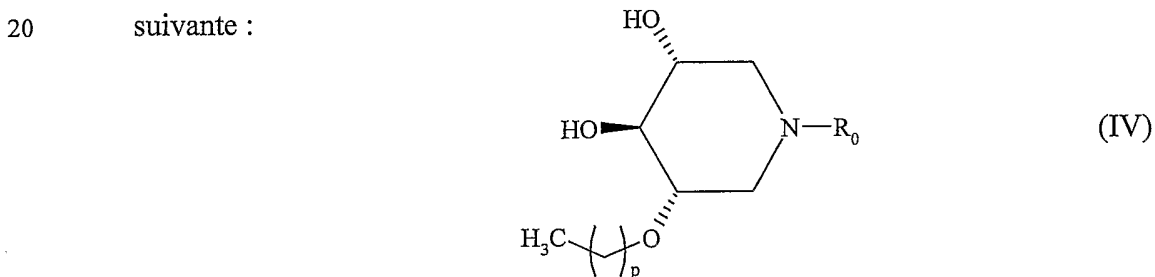
$R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 12.

10 14. Utilisation selon la revendication 13, d'un composé de formule (III) suivante :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle tel que défini dans la revendication 1, et de préférence un groupe nonyle.

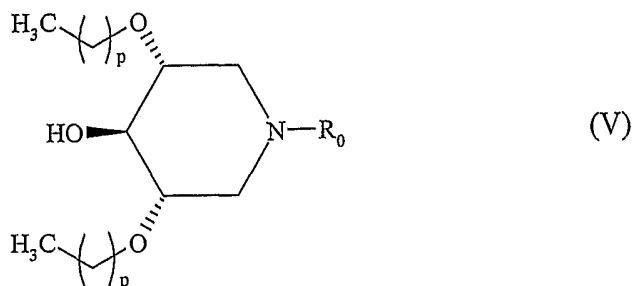
20 15. Utilisation selon la revendication 13, d'un composé de formule (IV) suivante :



dans laquelle :

- $p$  représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
- $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini dans la revendication 1, et de préférence un groupe nonyle.

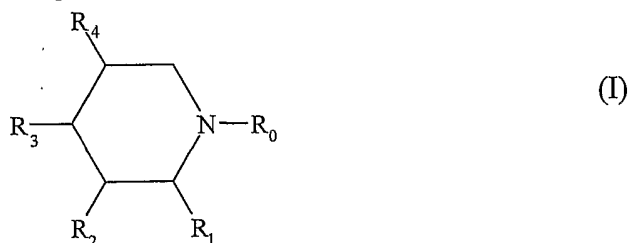
16. Utilisation selon la revendication 13, d'un composé de formule (V) suivante :



dans laquelle :

- 10
- p représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
  - R<sub>0</sub> représente un groupe alkyle tel que défini dans la revendication 1, et de préférence un groupe nonyle.

17. Composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- 20
- R<sub>0</sub> représente :
    - \* un atome d'hydrogène, ou
    - \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, notamment de 6 à 12 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un groupe phényle le cas échéant substitué par un groupe alcoxy comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, ou
    - \* un groupe oxaalkyle comprenant de 3 à 12 chaînons,
  - R<sub>1</sub> représente :
    - \* un atome d'hydrogène, ou
    - \* un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par ou portant un substituant choisi parmi les groupes suivants : hydroxyle, alcoxy comprenant de 1 à 12 atomes de carbone et phényle, ou
    - \* un groupe n-oxaalkyle comprenant de 4 à 12 chaînons, n représentant un nombre entier supérieur ou égal à 3,
- 25
- 30

–  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment les uns des autres :

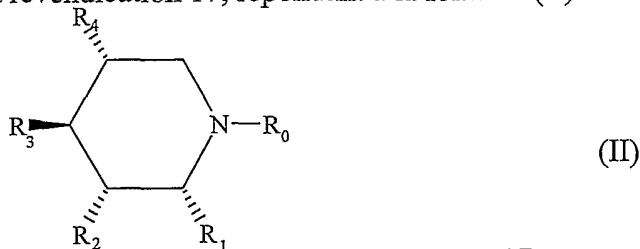
- \* un atome d'hydrogène, ou
- \* un groupe hydroxyle, ou
- \* un groupe alkoxy de formule  $OR_5$ ,  $R_5$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, de préférence comprenant de 4 à 12 atomes de carbone, ou un groupe benzyle, ou
- \* un groupe acyloxy de formule  $O-CO-R_6$ ,  $R_6$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone,

l'un au moins des groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 4 à 16 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ou représentant un groupe comprenant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ledit composé de formule (I) étant sous forme de stéréoisomère pur ou sous forme de mélange d'énantiomères et/ou de diastéréoisomères, y compris de mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables,

sous réserve que :

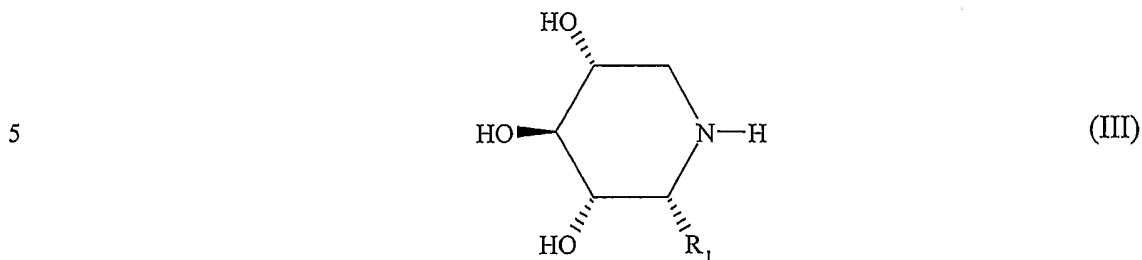
- dans la formule (I), lorsque  $R_0$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 3 atomes de carbone et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, l'un au moins des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représente un groupe alkoxy  $OR_5$  ou acyloxy  $OCOR_6$  tel que défini ci-dessus, dans lesquels  $R_5$  ou  $R_6$  représente un groupe alkyle comprenant au moins 3 atomes de carbone, et
- dans la formule (I), au moins deux des groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne représentent pas un atome d'hydrogène.

18. Composé selon la revendication 17, répondant à la formule (II) suivante :



$R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis dans la revendication 17.

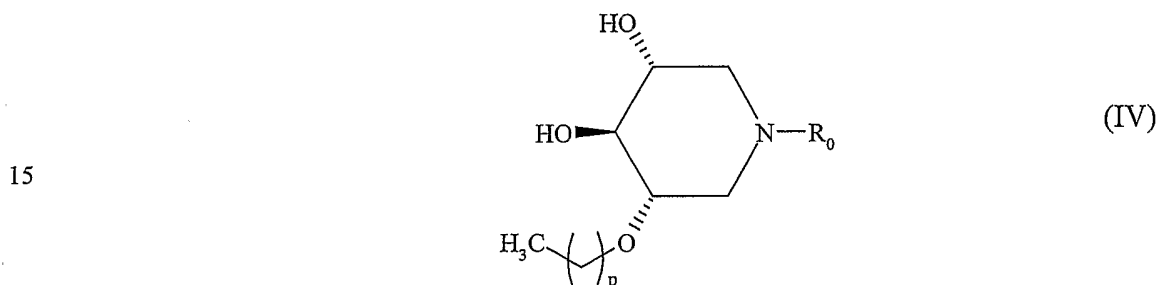
19. Composé selon la revendication 17, répondant à la formule (III) suivante :



dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle tel que défini dans la revendication 1, et de préférence un groupe nonyle.

10

20. Composé selon la revendication 17, répondant à la formule (IV) suivante :

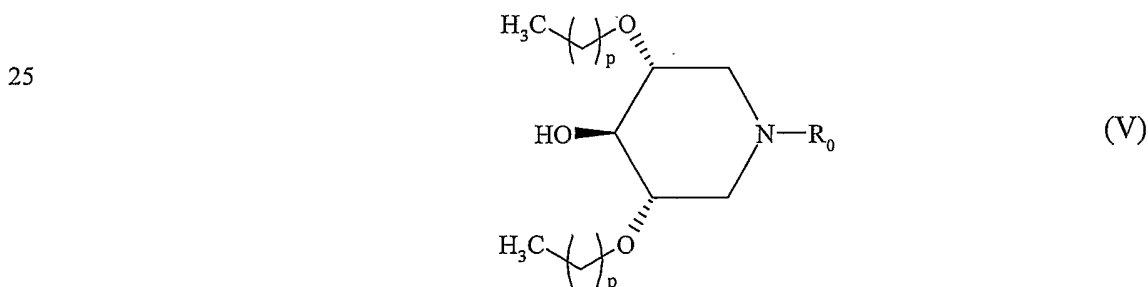


dans laquelle :

- $p$  représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
- $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini dans la revendication 1, et de préférence un groupe nonyle.

20

21. Composé selon la revendication 17, répondant à la formule (V) suivante :



30

dans laquelle :

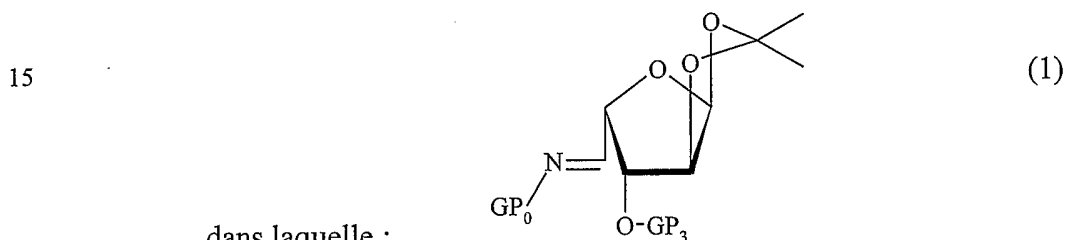
- $p$  représente un nombre entier variant de 0 à 11, et de préférence égal à 8,
- $R_0$  représente un groupe alkyle tel que défini dans la revendication 1, et de préférence un groupe nonyle.



22. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

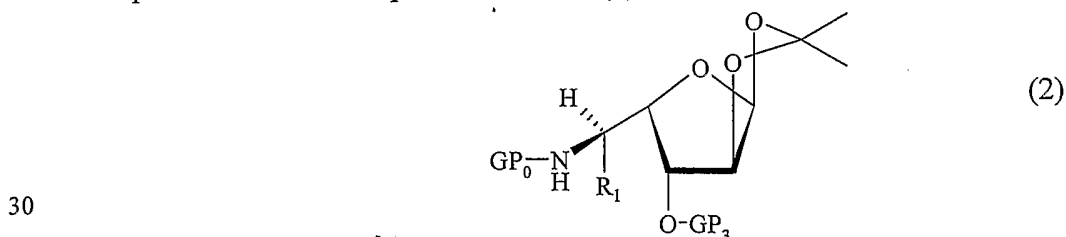
5 23. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle ou un groupe n-oxaalkyle, comprenant les étapes suivantes :

10 a) l'addition d'un organométallique, tel qu'un organomagnésien ou un organolithien, de formule  $R_1-M$ , dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle ou un groupe n-oxaalkyle tels que définis dans la revendication 17, M représente un métal, de préférence Li, ou un groupe  $MgX$  dans lequel X représente un atome d'halogène, de préférence Br, sur une imine de formule (1) suivante :



- 20
- $GP_0$  représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle, p-méthoxybenzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle, et
  - $GP_3$  représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

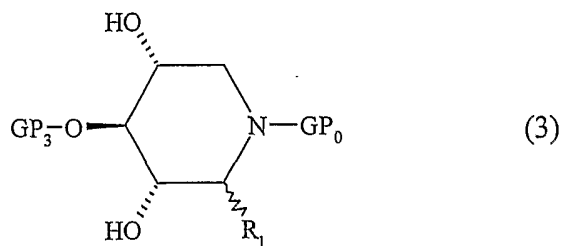
25 pour obtenir un composé de formule (2) suivante :



dans laquelle  $GP_0$ ,  $GP_3$  et  $R_1$  sont tels que définis ci-dessus,

a) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (2) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (3) suivante :

5



GP<sub>0</sub>, GP<sub>3</sub> et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

10

le composé de formule (3) étant, le cas échéant, déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (III) telle que définie dans la revendication 19,

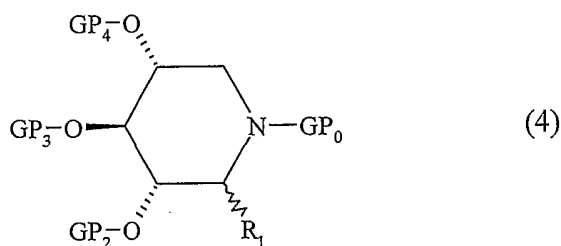
15

ledit composé de formule (III) ainsi obtenu étant ensuite éventuellement soumis à une étape d'alkylation de la fonction amine libre, par exemple par alkylation avec un halogénure d'alkyle R<sub>0</sub>X ou par amination réductrice avec un aldéhyde provenant de l'oxydation d'un alcool de formule R<sub>0</sub>OH, R<sub>0</sub> représentant un groupe alkyle ou un groupe oxaalkyle tels que définis dans la revendication 17, afin d'obtenir un composé de formule (II) telle que définie dans la revendication 18, dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe OH,

20

b) la protection des fonctions OH libres du composé (3) susmentionné, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (4) suivante :

25



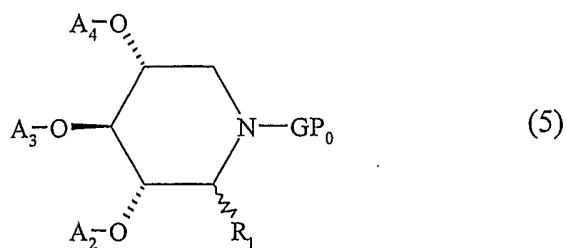
dans laquelle :

30

- GP<sub>2</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes acétyle, benzoyle et pivaloyle, et représente de préférence un groupe benzoyle,
- GP<sub>4</sub> représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes trialkylsilyles, et représente de préférence un groupe t-butyldiméthylsilyle, et
- GP<sub>0</sub>, GP<sub>3</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus,

c) la déprotection chimiosélective de l'un des groupements GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub> ou GP<sub>4</sub>, des composés de formule (4) susmentionnée, pour obtenir respectivement un composé de formule (5) suivante :

5



dans laquelle :

A<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur GP<sub>2</sub>,

10

A<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur GP<sub>3</sub>,

A<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur GP<sub>4</sub>,

et l'un seulement des groupes A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> et A<sub>4</sub> représente H,

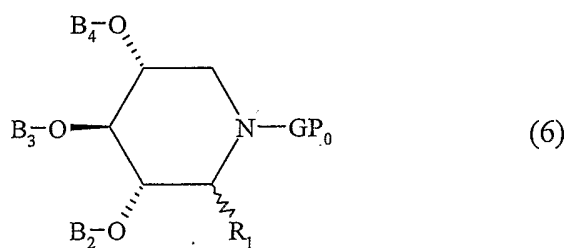
GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

15

d) la réaction de la fonction hydroxyle libre des composés susmentionnés de formule (5),

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'alkylation, par exemple avec un halogénure d'alkyle de formule R<sub>5</sub>-X, X représentant un atome d'halogène, et R<sub>5</sub> étant tel que défini dans la revendication 17, pour obtenir un composé de formule (6) suivante :

20



25

dans laquelle :

B<sub>2</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un groupe protecteur GP<sub>2</sub>,

B<sub>3</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un groupe protecteur GP<sub>3</sub>,

B<sub>4</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un groupe protecteur GP<sub>4</sub>,

30

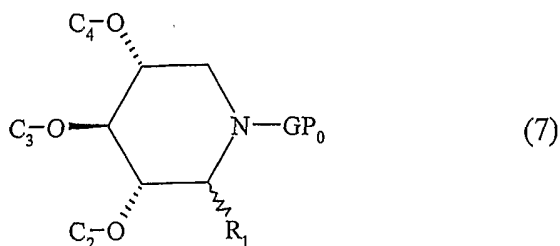
et l'un seulement des groupes B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> et B<sub>4</sub> représente R<sub>5</sub>,

GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'acylation, par exemple avec un chlorure d'acide de formule R<sub>6</sub>COCl, R<sub>6</sub> étant tel que

défini dans la revendication 17, pour obtenir un composé de formule (7) suivante :

5



dans laquelle :

$C_2$  représente un groupe  $COR_6$  ou un groupe protecteur  $GP_2$ ,

10

$C_3$  représente un groupe  $COR_6$  ou un groupe protecteur  $GP_3$ ,

$C_4$  représente un groupe  $COR_6$  ou un groupe protecteur  $GP_4$ ,

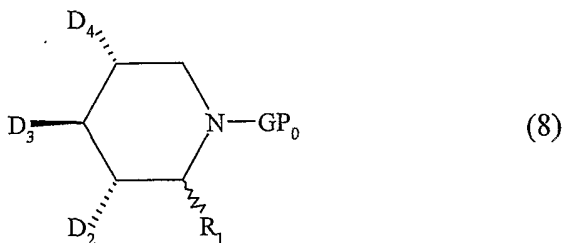
et l'un seulement des groupes  $C_2$ ,  $C_3$  et  $C_4$  représente  $COR_6$ ,

$GP_0$ ,  $GP_2$ ,  $GP_3$ ,  $GP_4$ , et  $R_1$  étant tels que définis ci-dessus,

15

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé de désoxygénation, par exemple par réaction avec  $Im_2CS$  puis  $Bu_3SnH$ , pour obtenir l'un des composés de formule (8) suivante :

20



dans laquelle :

$D_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $OGP_2$ ,

25

$D_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $OGP_3$ ,

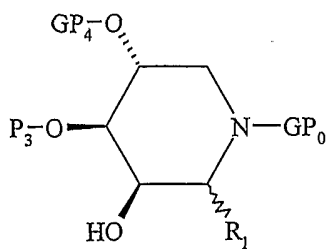
$D_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $OGP_4$ ,

et l'un seulement des groupes  $D_2$ ,  $D_3$  et  $D_4$  représente H,

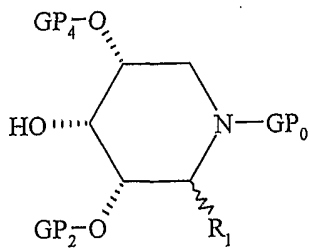
$GP_0$ ,  $GP_2$ ,  $GP_3$ ,  $GP_4$ , et  $R_1$  étant tels que définis ci-dessus,

30

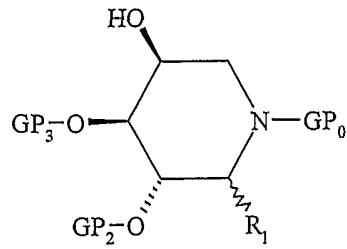
\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'inversion de configuration, par exemple par la mise en œuvre de la réaction de Swern, suivie d'une réduction avec un hydrure de bore, pour obtenir l'un des composés de formules (9-1), (9-2) ou (9-3) suivantes :



(9-1)



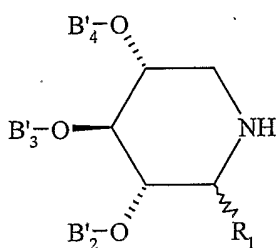
(9-2)



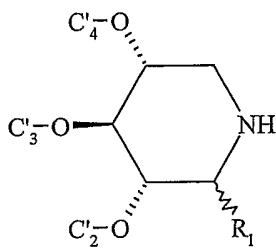
(9-3)

GP<sub>0</sub>, GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub>, GP<sub>4</sub>, et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

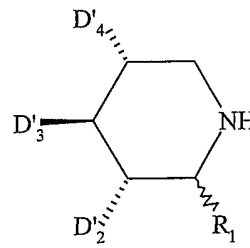
10 les composés susmentionnés de formules (6), (7), (8), (9-1), (9-2) et (9-3) pouvant être déprotégés pour obtenir respectivement les composés de formules suivantes (I-6), (I-7), (I-8), (I-9-1), (I-9-2) et (I-9-3), correspondant à des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 17 :



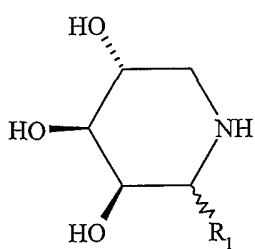
(I-6)



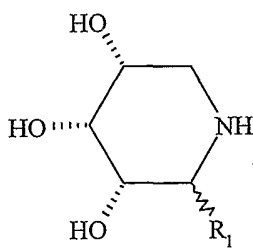
(I-7)



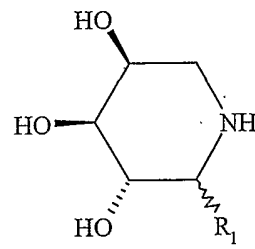
(I-8)



(I-9-1)



(I-9-2)



(I-9-3)

dans lesquelles :

- \* B'<sub>2</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un atome d'hydrogène,
- B'<sub>3</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un atome d'hydrogène,
- B'<sub>4</sub> représente un groupe R<sub>5</sub> ou un atome d'hydrogène,
- et l'un seulement des groupes B'<sub>2</sub>, B'<sub>3</sub> et B'<sub>4</sub> représente R<sub>5</sub>,

- \* C'<sub>2</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène,
- C'<sub>3</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène,

C'<sub>4</sub> représente un groupe COR<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène,  
et l'un seulement des groupes C'<sub>2</sub>, C'<sub>3</sub> et C'<sub>4</sub> représente COR<sub>6</sub>,

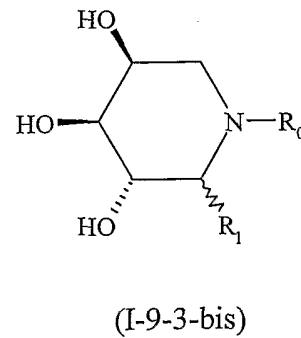
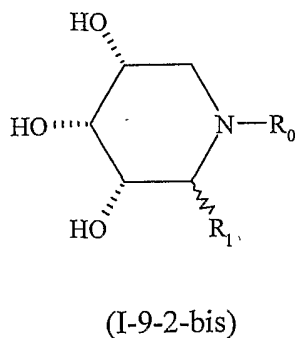
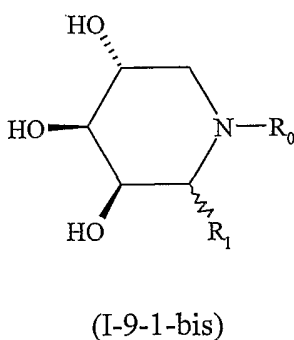
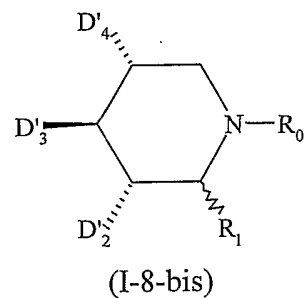
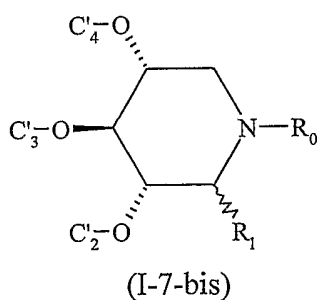
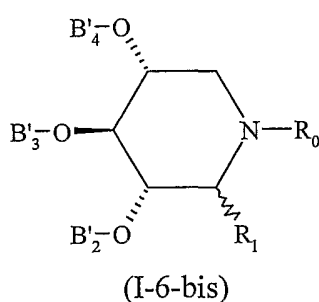
\* D'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

D'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

D'<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

et l'un seulement des groupes D'<sub>2</sub>, D'<sub>3</sub> et D'<sub>4</sub> représente H,

les composés ainsi obtenus de formules (I-6), (I-7), (I-8), (I-9-1), (I-9-2) et (I-9-3) pouvant être ensuite éventuellement soumis à une étape d'alkylation de la fonction amine libre, par exemple par alkylation avec un halogénure d'alkyle R<sub>0</sub>X ou par amination réductrice avec un aldéhyde provenant de l'oxydation d'un alcool de formule R<sub>0</sub>OH, R<sub>0</sub> représentant un groupe alkyle ou un groupe oxaalkyle tels que définis dans la revendication 17, afin d'obtenir les composés de formules suivantes (I-6-bis), (I-7-bis), (I-8-bis), (I-9-1-bis), (I-9-2-bis) et (I-9-3-bis), correspondant à des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 17 :



B'<sub>2</sub>, B'<sub>3</sub>, B'<sub>4</sub>, C'<sub>2</sub>, C'<sub>3</sub>, C'<sub>4</sub>, D'<sub>2</sub>, D'<sub>3</sub>, D'<sub>4</sub>, R<sub>0</sub> et R<sub>1</sub> étant tels que définis ci-dessus,

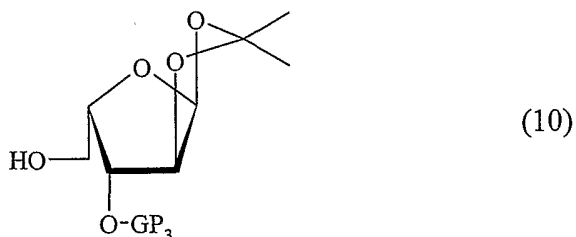
e) et, éventuellement, la déprotection régiosélective de l'un des groupements protecteurs restants GP<sub>2</sub>, GP<sub>3</sub> ou GP<sub>4</sub>, des composés susmentionnés de formule (6), (7), (8), (9-1), (9-2) ou (9-3) pour obtenir une fonction hydroxyle libre déprotégée, et la réaction de cette fonction hydroxyle libre, comme décrit précédemment dans l'étape e),

soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'alkylation, soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'acylation, soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé de désoxygénation, soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'inversion de configuration, et une éventuelle étape de déprotection afin d'obtenir des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, suivie éventuellement par une étape d'alkylation de la fonction amine libre, par exemple par alkylation avec un halogénure d'alkyle  $R_0X$  ou par amination réductrice avec un aldéhyde provenant de l'oxydation d'un alcool de formule  $R_0OH$ ,  $R_0$  représentant un groupe alkyle ou un groupe oxaalkyle tels que définis dans la revendication 17, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans laquelle  $R_0$  est différent d'un atome d'hydrogène,

l'étape f) pouvant être éventuellement répétée si le composé obtenu de formule (I) contient encore une fonction hydroxyle libre.

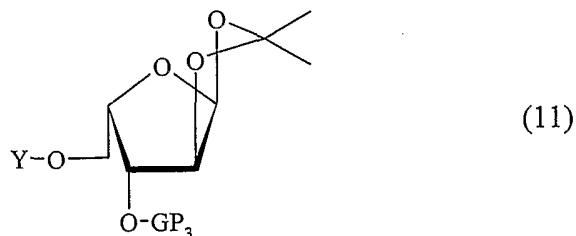
24. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, comprenant les étapes suivantes :

a) la réaction d'un composé de formule (10) suivante :



dans laquelle  $GP_3$  représente un groupe protecteur notamment choisi parmi les groupes allyle, benzyle et 2-naphtalèneméthyle, et représente de préférence un groupe benzyle,

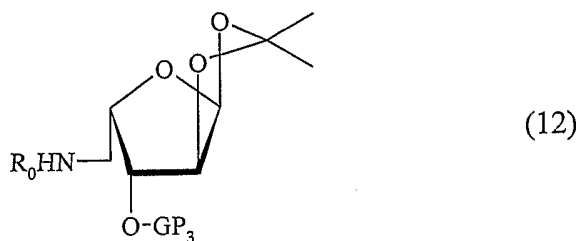
avec un réactif contenant un groupe activateur Y, pour obtenir le composé de formule (11) suivante :



Y-O représentant un groupe nucléofuge, dans lequel Y est un groupe activateur notamment choisi parmi les groupes mésyle, p-toluènesulfonyle et trifluorométhanesulfonyle, et étant de préférence un groupe mésyle,

b) la substitution du composé de formule (11) susmentionnée par une amine primaire  $R_0NH_2$ ,  $R_0$  représentant un groupe alkyle ou oxaalkyle tels que définis dans la revendication 17, pour obtenir un composé de formule (12) suivante :

5

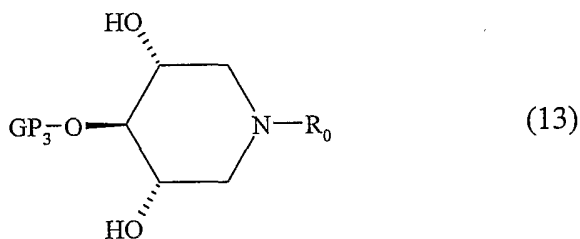


10

$GP_3$  étant tel que défini ci-dessus,

c) l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule (12) telle que définie ci-dessus, suivie d'une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, pour obtenir une pipéridine substituée de formule (13) suivante :

15

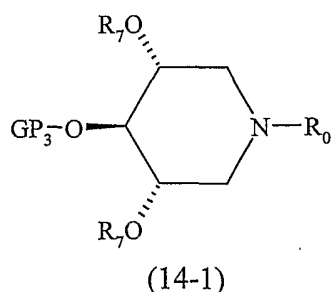


20

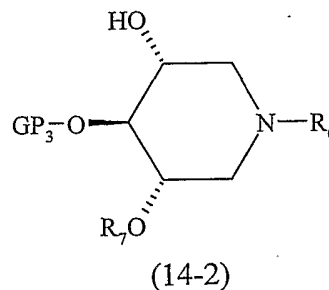
$GP_3$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

d) la réaction du composé de formule (13) susmentionnée avec un composé de formule  $R_5X$ ,  $R_5$  étant tel que défini dans la revendication 17 et  $X$  représentant un atome d'halogène, ou avec un chlorure d'acide  $R_6COCl$ ,  $R_6$  étant tel que défini dans la revendication 17, pour obtenir l'un des composés (14-1) ou (14-2) suivants :

25



30



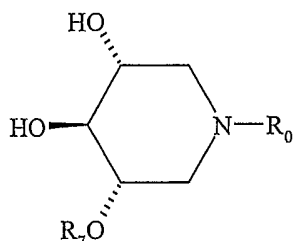
$R_7$  représentant un groupe  $COR_6$  ou un groupe  $R_5$  tels que définis ci-dessus,  
 $GP_3$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,



les composés de formules (14-1) et (14-2) étant notamment séparés par chromatographie sur gel de silice,

le composé de formule (14-2) étant, le cas échéant, déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

5

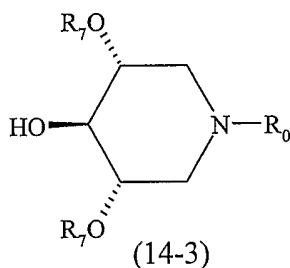


$R_7$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

10

e) la déprotection régiosélective du groupe  $OGP_3$  du composé de formule (14-1) pour obtenir le composé de formule suivante (14-3) contenant une fonction hydroxyle libre et correspondant à un composé de formule (I) :

15



$R_7$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

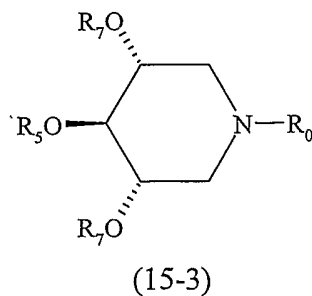
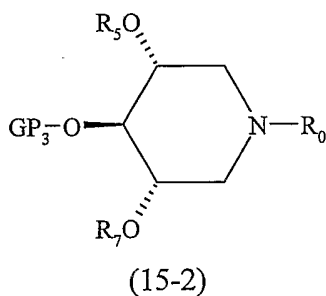
20

f) la réaction de la fonction hydroxyle libre des composés susmentionnés de formule (14-2) et (14-3),

25

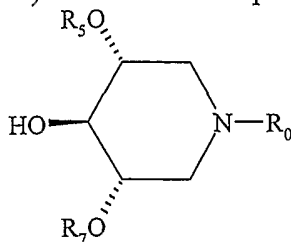
\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'alkylation, par exemple avec un halogénure d'alkyle de formule  $R_5-X$ , X représentant un atome d'halogène, et  $R_5$  étant tel que défini dans la revendication 17, pour obtenir respectivement un composé de formule (15-2) ou (15-3) suivante :

30



$GP_3$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  et  $R_0$  étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (15-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :



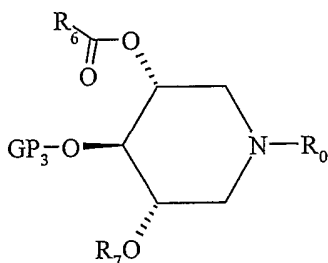
5

R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'acylation, par exemple avec un chlorure d'acide de formule R<sub>6</sub>COCl, R<sub>6</sub> étant tel que défini dans la revendication 17, pour obtenir respectivement un composé de

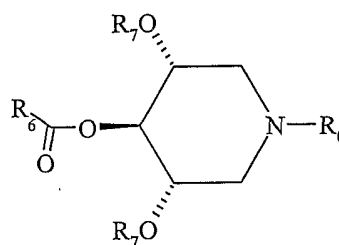
10

formule (16-2) ou (16-3) suivante :



15

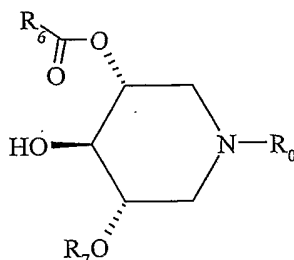
(16-2)



(16-3)

GP<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (16-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

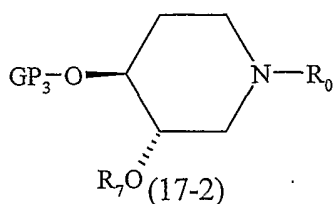


25

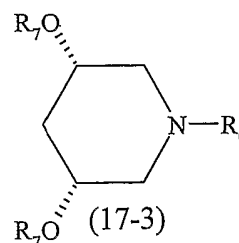
R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé de désoxygénation, par exemple par réaction avec Im<sub>2</sub>CS puis Bu<sub>3</sub>SnH, pour obtenir respectivement un composé de formule (17-2) ou (17-3) suivante :

30



(17-2)

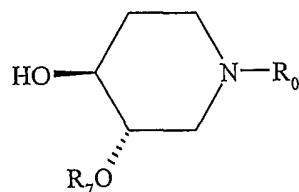


(17-3)

GP<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (17-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

5

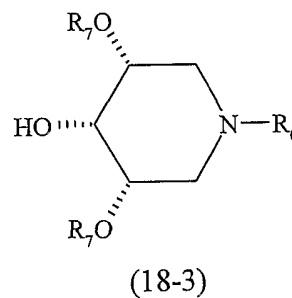
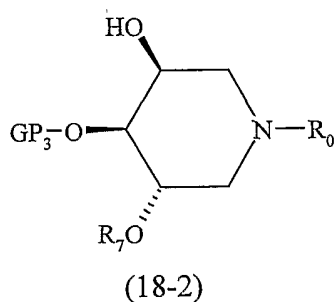


R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

10

\* soit dans le cadre de la mise en œuvre d'un procédé d'inversion de configuration, par exemple par la mise en œuvre de la réaction de Swern, suivie d'une réduction avec un hydrure de bore, pour obtenir respectivement un composé de formule (18-2) ou (18-3) suivante :

15

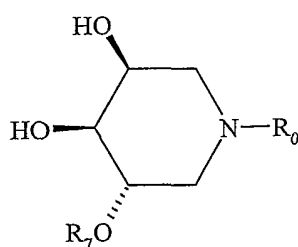


20

GP<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus,

le composé de formule (18-2) étant ensuite déprotégé afin d'obtenir un composé de formule (I) suivante :

25



R<sub>7</sub> et R<sub>0</sub> étant tels que définis ci-dessus.

30

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/FR2006/001425

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. A61K31/445 C07D211/40 C07H5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/040118 A (ACADEMISCH ZIEKENHUIS BIJ DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM; AERTS, JOHANN) 6 May 2005 (2005-05-06) figures 2-5; tables 3,4	1-24
Y	US 6 583 158 B1 (FAN JIAN-QIANG ET AL) 24 June 2003 (2003-06-24) claim 33; figures 1a,1b	1-24
Y	WO 2005/046612 A2 (AMICUS THERAPEUTICS INC., USA) 26 May 2005 (2005-05-26) claim 1; figures 1-3	1-24
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  23 October 2006	Date of mailing of the international search report  27/10/2006
----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Schuemacher, Anne
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IGARASHI Y ET AL: "Synthesis of a new inhibitor of alpha-fucosidase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 5, 5 March 1996 (1996-03-05), pages 553-558, XP004135027 ISSN: 0960-894X table 1; compounds 1-7	1-24
A	HAUSLER, HERWIG ET AL: "N-alkylated derivatives of 1,5-dideoxy-1,5-iminoxytitol as .beta.-xylosidase and .beta.-glucosidase inhibitors" MONATSHEFTE FUER CHEMIE , 133(4), 555-560 CODEN: MOCMB7; ISSN: 0026-9247, 2002, XP002365910 abstract; figure 2; table 1; compounds 6,7	1-24
X	EP 0 000 947 A1 (BAYER AG [DE]) 7 March 1979 (1979-03-07) 4ème et 6ème composés dans le Tableau p.39; 10ème et 12ème composés dans le Tableau p.40; 1er composé dans la colonne de droite dans le tableau page 46; claim 9	17,22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001425

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005040118	A	06-05-2005	AU 2004284012	A1 06-05-2005
			CA 2551060	A1 06-05-2005
			EP 1528056	A1 04-05-2005
US 6583158	B1	24-06-2003	AU 4186199	A 20-12-1999
			CA 2333965	A1 09-12-1999
			EP 1083899	A1 21-03-2001
			JP 2003528799	T 30-09-2003
			US 6274597	B1 14-08-2001
			WO 9962517	A1 09-12-1999
			US 2002156100	A1 24-10-2002
WO 2005046612	A2	26-05-2005	AU 2004289327	A1 26-05-2005
			AU 2004289328	A1 26-05-2005
			CA 2545433	A1 26-05-2005
			CA 2545435	A1 26-05-2005
			EP 1682134	A2 26-07-2006
			EP 1682504	A2 26-07-2006
			WO 2005046611	A2 26-05-2005
EP 0000947	A1	07-03-1979	AT 373239	B 27-12-1983
			AT 621778	A 15-05-1983
			AU 3921478	A 28-02-1980
			AU 520686	B2 18-02-1982
			AU 3930478	A 06-03-1980
			CA 1123437	A1 11-05-1982
			DK 377678	A 28-02-1979
			ES 472838	A1 16-03-1979
			FI 782607	A 28-02-1979
			GR 73065	A1 30-01-1984
			HU 182449	B 30-01-1984
			IE 47070	B1 14-12-1983
			IL 55423	A 30-09-1982
			IT 1111197	B 13-01-1986
			JP 1442470	C 08-06-1988
			JP 54046786	A 12-04-1979
			JP 62031703	B 09-07-1987
			LU 90211	A9 08-04-1998
			NL 960027	I1 06-01-1997
			NO 782713	A 28-02-1979
PT 68474	A 01-09-1978			
US 4260622	A 07-04-1981			
US 4639436	A 27-01-1987			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001425

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
 INV. A61K31/445 C07D211/40 C07H5/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2005/040118 A (ACADEMISCH ZIEKENHUIS BIJ DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM; AERTS, JOHANN) 6 mai 2005 (2005-05-06) figures 2-5; tableaux 3,4	1-24
Y	US 6 583 158 B1 (FAN JIAN-QIANG ET AL) 24 juin 2003 (2003-06-24) revendication 33; figures 1a,1b	1-24
Y	WO 2005/046612 A2 (AMICUS THERAPEUTICS INC., USA) 26 mai 2005 (2005-05-26) revendication 1; figures 1-3	1-24
	-/--	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 octobre 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/10/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Schuemacher, Anne

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001425

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>IGARASHI Y ET AL: "Synthesis of a new inhibitor of alpha-fucosidase"                      BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB,                      vol. 6, no. 5, 5 mars 1996 (1996-03-05), pages 553-558, XP004135027                      ISSN: 0960-894X                      tableau 1; composés 1-7</p>	1-24
A	<p>HAUSLER, HERWIG ET AL: "N-alkylated derivatives of 1,5-dideoxy-1,5-iminoxylitol as .beta.-xylosidase and .beta.-glucosidase inhibitors"                      MONATSHEFTE FUER CHEMIE , 133(4), 555-560                      CODEN: MOCMB7; ISSN: 0026-9247, 2002, XP002365910                      abrégé; figure 2; tableau 1; composés 6,7</p>	1-24
X	<p>EP 0 000 947 A1 (BAYER AG [DE])                      7 mars 1979 (1979-03-07)                      4ème et 6ème composés dans le Tableau p.39;                      10ème et 12ème composés dans le Tableau p.40;                      1er composé dans la colonne de droite dans le tableau page 46;                      revendication 9</p>	17,22



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001425

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005040118	A	06-05-2005	AU 2004284012 A1	06-05-2005
			CA 2551060 A1	06-05-2005
			EP 1528056 A1	04-05-2005
US 6583158	B1	24-06-2003	AU 4186199 A	20-12-1999
			CA 2333965 A1	09-12-1999
			EP 1083899 A1	21-03-2001
			JP 2003528799 T	30-09-2003
			US 6274597 B1	14-08-2001
			WO 9962517 A1	09-12-1999
			US 2002156100 A1	24-10-2002
WO 2005046612	A2	26-05-2005	AU 2004289327 A1	26-05-2005
			AU 2004289328 A1	26-05-2005
			CA 2545433 A1	26-05-2005
			CA 2545435 A1	26-05-2005
			EP 1682134 A2	26-07-2006
			EP 1682504 A2	26-07-2006
			WO 2005046611 A2	26-05-2005
EP 0000947	A1	07-03-1979	AT 373239 B	27-12-1983
			AT 621778 A	15-05-1983
			AU 3921478 A	28-02-1980
			AU 520686 B2	18-02-1982
			AU 3930478 A	06-03-1980
			CA 1123437 A1	11-05-1982
			DK 377678 A	28-02-1979
			ES 472838 A1	16-03-1979
			FI 782607 A	28-02-1979
			GR 73065 A1	30-01-1984
			HU 182449 B	30-01-1984
			IE 47070 B1	14-12-1983
			IL 55423 A	30-09-1982
			IT 1111197 B	13-01-1986
			JP 1442470 C	08-06-1988
			JP 54046786 A	12-04-1979
			JP 62031703 B	09-07-1987
			LU 90211 A9	08-04-1998
			NL 960027 I1	06-01-1997
NO 782713 A	28-02-1979			
PT 68474 A	01-09-1978			
US 4260622 A	07-04-1981			
US 4639436 A	27-01-1987			