



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 33/24 // (A61K 33/24 A61K 31:53, 31:52, 31:505 A61K 31:415, 31:40, 31:27 A61K 31:195, 31:19, 31:05)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/14772 (43) Date de publication internationale: 5 août 1993 (05.08.93)																		
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00067 (22) Date de dépôt international: 22 janvier 1993 (22.01.93) (30) Données relatives à la priorité: <table border="0"> <tr> <td>92/00886</td> <td>28 janvier 1992 (28.01.92)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>92/00887</td> <td>28 janvier 1992 (28.01.92)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>92/00888</td> <td>28 janvier 1992 (28.01.92)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>92/00889</td> <td>28 janvier 1992 (28.01.92)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>92/00890</td> <td>28 janvier 1992 (28.01.92)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>92/00891</td> <td>28 janvier 1992 (28.01.92)</td> <td>FR</td> </tr> </table> (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): I. R. 2. M. [FR/FR]; Centre Atria, Esplanade Charles-de-Gaulle, F-30000 Nîmes (FR).		92/00886	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR	92/00887	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR	92/00888	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR	92/00889	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR	92/00890	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR	92/00891	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR	(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : MAUREL, Jean-Claude [FR/FR]; 1380, rue des 3-Ponts, F-30000 Nîmes (FR). KIESGEN DE RICHTER, Renaud [FR/FR]; 74, rue de la Colonie, F-75013 Paris (FR). ROSE, Eric [FR/FR]; 29, avenue du Général-de-Gaulle, F-94240 L'Hay-les-Roses (FR). (74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, CZ, JP, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
92/00886	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR																		
92/00887	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR																		
92/00888	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR																		
92/00889	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR																		
92/00890	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR																		
92/00891	28 janvier 1992 (28.01.92)	FR																		
(54) Title: UTILIZATION OF NIOBIUM DERIVATIVES AS ACTIVE PRINCIPLE OF MEDICAMENTS USEFUL IN THE TREATMENT AND/OR PREVENTION OF GLUCID AND/OR LIPID METABOLISM TROUBLES (54) Titre: UTILISATION DES DERIVES DU NIOBIUM COMME PRINCIPE ACTIF DE MEDICAMENTS UTILES DANS LE TRAITEMENT ET/OU LA PREVENTION DES DESORDRES DU METABOLISME DES GLUCIDES ET/OU DES LIPIDES (57) Abstract The invention relates to a new utilization of niobium derivatives in the 4 or 5 oxidation status as active principle for the production of medicaments useful in the treatment and/or prevention of glucid and/or lipid metabolism troubles. The niobium derivatives useful according to the invention are in the form of mineral salts or organometallic salts or complexes. The medicaments are useful for the treatment of diabetes, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and complications associated to said pathologies. (57) Abrégé L'invention concerne une nouvelle utilisation des dérivés du niobium à l'état d'oxydation 4 ou 5 comme principe actif pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement et/ou la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides. Les dérivés du niobium utiles selon l'invention sont sous forme de sels minéraux ou de sels ou complexes organométalliques. Les médicaments sont utiles pour le traitement du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipidémie, de l'hypertriglycéridémie, et des complications associées à ces pathologies.																				

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Utilisation des dérivés du niobium comme principe actif de médicaments utiles dans le traitement et/ou la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides.

05 La présente invention concerne l'utilisation de dérivés du niobium comme principe actif de médicaments utiles dans le traitement et/ou la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides.

10 La recherche de nouveaux dérivés hypoglycémiants pour le traitement du diabète est très importante, car, dans l'état actuel, les substances disponibles (insuline, biguanides, chlofibrates, sulfamides, etc.) aident au contrôle de celui-ci via une régulation de la glycémie, traitent les "effets" du diabète et les troubles du métabolisme qui y sont associés, mais n'en traitent pas
15 les causes inconnues pour la plupart et ne le soignent pas. De plus, ces traitements sont de longue durée, généralement à vie, et contraignants pour l'individu (injections quotidiennes). Ils s'accompagnent donc forcément d'effets secondaires et de nouvelles pathologies apparaissent au cours des années (insulino-
20 résistance, cécité, etc.).

 Avec la découverte et l'étude depuis quelques années des oligo-éléments essentiels, certains ions métalliques ont été décrits comme ayant des propriétés insulino-mimétiques. C'est le cas tout particulièrement des sels minéraux du vanadium comme cela ressort de la mise au point bibliographique intitulée "The bio-
25 inorganic Chemistry of Vanadium" effectuée récemment par Dieter REHDER (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30, 148-167) de certains dérivés du molybdène et d'autres du chrome (en particulier un peptide naturel non encore totalement identifié (nommé GTF, et un
30 dérivé baptisé dithiochrome, cf. WO 91/01738, publié le 21.02.1991). De plus, il a été découvert de nombreuses métallo-enzymes faisant intervenir le V, Cr ou Mo naturellement, ou en remplacement d'un autre métal manquant ou déficitaire.

 L'hypothèse actuelle est que les ions métalliques comme
35 le vanadate ont une action biologique importante par analogie avec

les ions phosphate, en particulier car ils ont sensiblement la même taille et les mêmes longueurs de liaisons métal-oxygène.

De nombreux travaux ont été effectués concernant l'activité du vanadium dans le traitement de l'hyperglycémie. Il s'agit pour l'essentiel de documents de littérature scientifique où il n'est question que de dérivés minéraux du vanadium.

Dans la littérature depuis 1985, de nombreuses études décrivent les effets hypoglycémisants de dérivés minéraux d'ions vanadate (+5) ou vanadyle (+4). Une excellente mise au point bibliographique se trouve dans la Thèse de Doctorat en Pharmacie de Jean-Jacques MONGOLD, septembre 1991, Université de Montpellier I, France.

Le brevet européen EP-0 264 278 décrit des compositions à activité insulino-mimétique contenant des vanadates et des peroxo-vanadates minéraux.

Par ailleurs, le demanderesse a décrit dans ses demandes internationales WO 91/07406 et WO 91/13892 ainsi que dans sa demande française non encore publiée et déposée le 21 mai 1991 sous le numéro 91 06 174 des complexes organo-métalliques de métaux de transition à structure porphyrinique utiles notamment dans le traitement de l'hyperglycémie.

Le brevet européen EP-0 305 264 décrit des composés organominéraux de vanadyle obtenus à partir d'esters en C₆-C₁₀ de la cystéine.

Le brevet japonais JP 2 292 217 décrit une activité antidiabétique pour 7 complexes vanadyle-dioxy (tartrate, gluconate, malonate, oxalate, lactate, salicylate et acétyl-acétonate), ainsi que pour 2 complexes vanadyle-monoamino-monothio : le complexe de l'ester méthylique de la cystéine avec le vanadyle et celui de la 2-amino-éthane-thiol.

Des sels minéraux du niobium ainsi que quelques dérivés organiques du niobium (cyclopentadiényles et isothiocyanates) ont d'autres utilisations médicales (dentifrice, agent de contraste pour radiographie ou imagerie RMN, ou utilisation en cancérologie). Ils sont donc administrés à des humains et leur toxicité est connue. Par exemple, le Merck Index, 11^e Edition, signale que le

chlorure d'oxovanadate (VOCl_3 produit n° 9834) a une dose létale orale $\text{DL}_{50} = 140 \text{ mg/kg}$ pour des rats (ce qui fait 41,2 mg de métal/kg), alors que le chlorure de niobium (NbCl_5 produit n° 6473) a une dose létale orale $\text{DL}_{50} = 830 \text{ mg/kg}$ pour des souris (ce qui fait 285 mg de métal/kg). Il semblerait donc que le niobium ait une toxicité moindre que le vanadium, qui lui-même est beaucoup moins toxique que le chrome VI.

La synthèse de dérivés ou de complexes du niobium est bien connue : par exemple elle peut se faire suivant les méthodes répertoriées par Leopold Gmelins, et décrites dans : Handbuch der anorganischen Chemie, 8 Auflage, Niobium (System Nummer 49), Teil B4, Verbindungen, Verlag Chemie-GMBH, Weinheim/Bergstrasse, 1973, en particulier aux pages 334-472 pour ce qui est des complexes organiques. Les sels minéraux du niobium peuvent être préparés suivant des procédures connues et décrites par exemple dans l'ouvrage ci-dessus, des sulfates de niobium à la page 303.

Des alcoxydes de niobium, des dialkylamides de niobium et des aminoalcoxydes de niobium peuvent également être préparés en suivant par exemple les procédures décrites dans les brevets EP 0 450 717 et EP 0 442 563.

Des complexes de niobium avec des hydroxy acides (comme les acides tartrique, lactique, glycolique et malique), peuvent être préparés en suivant par exemple les procédures décrites par E. RUZDIC et N. BRNICEVIC dans Inorganica Chimica Acta, 1984, 88, 99-103.

Des complexes peroxo de niobium avec des dérivés organiques comme les acides tartrique, lactique, glycolique, dipicolinique et malique peuvent être préparés en suivant par exemple les procédures décrites par A.C. Dengel et W.P. Griffith, Polyhedron, 1989, 8, 1371-1377.

A l'heure actuelle, le niobium n'est nullement considéré comme un oligo-élément essentiel et n'est pas utilisé pour la prévention ou le traitement des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides.

Par ailleurs, l'analogie avec les ions phosphates qui peut être faite, comme on l'a vu ci-dessus dans le cas du vanadium, n'est nullement justifiée dans le cas du niobium.

05 Donc, rien ne rendait évident que le niobium présenterait une activité thérapeutique similaire à celle du vanadium dans le traitement du diabète et des maladies associées.

10 Or, la demanderesse a maintenant découvert que des dérivés du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avaient une activité comparable à celle des vanadyle et vanadate dans le traitement du diabète et de façon plus large s'avéraient actifs pour le traitement et la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides et des complications associées à ces pathologies.

15 La demanderesse a découvert que cette activité pouvait être encore notablement accrue par complexation desdits dérivés par différents ligands organiques.

20 D'une façon générale, on entendra par complexe selon l'invention le produit de réaction d'un dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec un ligand organique. Il s'agit, en général, de mélanges de complexes correspondant à la fixation par des liaisons à 1 et/ou 2 électrons d'un nombre variable d'hétéroatomes suivant le ligand utilisé dont la disposition spatiale autour du métal et le degré de coordination du métal peuvent varier

25 Les complexes ci-dessus ayant la particularité de se former très facilement par contact, soit en solution, soit en suspension, d'un dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec un ligand organique, l'invention couvre non seulement l'utilisation desdits complexes déjà formés comme principe actif pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement et la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides, mais
30 également l'utilisation du mélange des deux types de constituants (dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 et ligand organique) dont la complexation sera réalisée in vivo lors de l'administration de la composition pharmaceutique.

35 On désignera par "association" aussi bien le mélange des deux types de constituants que le produit de la réaction de complexation.

Ainsi, selon une caractéristique essentielle, la présente invention concerne une nouvelle utilisation des dérivés du niobium à l'état d'oxydation 4 ou 5 comme principe actif pour obtenir un médicament utile dans le traitement des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides.

Parmi les maladies dont le traitement ou la prévention est particulièrement visé dans le cadre de la présente invention, on citera en tout premier lieu le diabète mais également l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie ainsi que les maladies associées à ces pathologies.

A titre d'exemples de pathologies associées, on citera l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie périphérique ou des pathologies oculaires évoluant vers la cécité.

Selon une première variante de l'invention, le niobium est sous la forme d'un dérivé minéral.

Avantageusement, ce dérivé minéral est soluble dans l'eau.

On choisira, de préférence parmi ces sels, des sels donnant des solutions de pH compris entre 3 et 9, de préférence proche de la normalité.

A titre d'exemples de dérivés minéraux utilisables, on citera les oxydes, sulfates, halogénures, chlorhydrates, métallates de sels alcalins ou d'ammonium, ainsi que leurs hydrates ou leurs complexes avec un solvant.

A titre d'oxyde, on citera tout particulièrement Nb_2O_5 .

A titre de chlorure, on citera NbCl_4 et NbCl_5 .

Parmi les sulfates préférés, on citera tout particulièrement celui répondant à la formule $(\text{NH}_4)_3\text{Nb}(\text{SO}_4)_4$.

A titre de complexe de ces dérivés minéraux avec un solvant, on citera par exemple le complexe entre NbCl_4 et le THF.

Les dérivés organiques utilisables selon l'invention sont tout particulièrement sous la forme de sels ou de complexes dans lesquels le niobium se trouve au degré d'oxydation 4 ou 5.

Parmi les sels ou complexes organiques avec le niobium, on citera tout particulièrement ceux avec des dérivés organiques

contenant au moins un hétéro-atome ou une fonction à caractère électro-donneur susceptible de donner un ou deux électrons.

A titre d'hétéro-atome à caractère électro-donneur, on citera l'oxygène, l'azote, le soufre.

05 A titre de fonctions à caractère électro-donneur, on citera des fonctions acide carboxylique, acide sulfurique, acide phosphorique, amine, alcool, thiol, éther, thioéther.

A titre de dérivés organiques préférés, on citera les complexes du niobium avec des ligands comportant au moins un
10 doublet électronique libre, de préférence plusieurs, c'est-à-dire avec des dérivés organiques dits polydentates, et en particulier bidentates, tridentates et tétradentates.

Comme famille de complexes préférés, on peut citer en
15 exemple, sans être limitatif, les complexes du niobium avec les amines, les polyamines, les alcools, les polyols, les sucres, les polymères de sucres, les nucléotides, les thiols, les amino-acides, les amino-alcools, les guanines, les oxymes, les dicétones-1,3, les
20 acides carboxyliques, phosphoriques, sulfuriques, carboxydi-thioïques, carbamadithioïques, les phénols, les catéchols, les bases de Schiff, les protéines, les peptides, les dérivés polyfonctionnels contenant des hétéroatomes comme l'oxygène, le soufre, l'azote, des cycles contenant ces hétéroatomes.

Ces dérivés organiques et complexes ont l'avantage de se former aisément par contact dudit ligand avec un dérivé minéral ou
25 un sel organique de niobium à l'état d'oxydation 4 ou 5 soit en solution, soit en suspension, dans un solvant. On se reportera aux exemples de synthèse donnés à titre d'exemples illustratifs mettant en évidence la simplicité de formation des complexes et sels organiques du niobium où le niobium est un degré d'oxydation 4 ou 5,
30 utiles selon l'invention.

Comme dérivé du niobium utile pour la préparation des complexes ou association utiles selon la présente invention, on citera les oxydes, halogénures, en particulier chlorure, oxyhalogénures, sulfate, métallate de métal alcalin ou d'ammonium,
35 acétate, acétylacétonate ainsi que leurs dérivés sous forme d'hydrate ou de complexe avec un solvant.

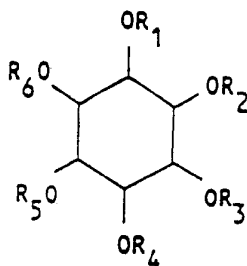
A titre d'exemples de sels et complexes utilisables selon l'invention, on citera les oxalate, tartrate, alcoolate, catécho-

late.
 Parmi les familles de complexes ou association préférés
 05 selon l'invention, on citera :

a) les complexes ou associations du niobium à l'état d'oxydation 4 ou 5 avec l'inositol, un phosphate d'inositol ou un de leurs dérivés :

Plus précisément, ces complexes ou associations sont
 10 obtenus par mélange ou réaction de 0,1 à 6 moles, de préférence 1 à 3 moles d'un dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 tel que défini ci-dessus pour 1 mole d'un dérivé d'inositol correspondant à la formule :

15



20

où $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ sont identiques ou différents et représentent :

- de l'hydrogène,
- 25 - une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant de 0 à 6 insaturations, ladite chaîne étant liée à un oxygène du cycle inositol par un groupement $-CH_2$ ou un groupement carbonyle $-CO$,
- 30 - une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique, ladite chaîne étant liée à un oxygène du cycle inositol par un groupement $-CH_2$ ou un groupement carbonyle $-CO$,
- une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire ou
 35 ramifiée ou renfermant au moins un cycle à 3 à 8 chaînons saturé, insaturé ou aromatique, ladite chaîne contenant de 0 à 10

insaturations et de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et ladite chaîne comportant 0 à 10 ramifications en C_1-C_6 contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, amide, éther,

05 - un groupement $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-P} \begin{array}{l} \diagup \text{OY}_1 \\ \diagdown \text{OY}_2 \end{array} \end{array}$ dans lequel Y_1 et Y_2 sont identiques ou différents :

- 10 . de l'hydrogène,
- . un métal alcalin,
- . un groupement NH_4 ,
- . Y_1 et Y_2 forment ensemble un groupement phénylène,
- . une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée
- 15 contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant 0 à 6 insaturations,
- . une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique,
- . une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire ou
- 20 ramifiée ou renfermant au moins un cycle à 3 à 8 chaînons saturé, insaturé ou aromatique, ladite chaîne contenant de 0 à 10 insaturations et de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et ladite chaîne comportant 0 à 10 ramifications en C_1-C_6 contenant des fonctions conférant
- 25 une caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, amide, éther,

b) les complexes ou associations du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec les acides aminés et leurs dérivés, en particulier leurs dérivés sous forme d'amide ou d'amine tertiaire ou secondaire :

30 Plus précisément, ces complexes ou associations sont obtenus par mélange ou réaction d'une mole de dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 et 1 à 100, de préférence 2 à 5, moles d'acide aminé L ou D contenant une chaîne latérale d'acide aminé naturel ou d'un dérivé d'un tel acide aminé, ledit dérivé

35 étant un sel de métal alcalin, un chlorhydrate, un hydroxamate

ou un dérivé contenant au moins une fonction amide, ester ou amine secondaire ou tertiaire résultant de la transformation d'au moins une des fonctions acide et/ou amine dudit acide aminé, ledit principe actif étant incorporé dans un excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante, le rapport du nombre de moles d'acide aminé ou de dérivé d'acide aminé au nombre de moles du dérivé métallique sera avantageusement compris entre 2 et 5.

Le dérivé du niobium sera au degré d'oxydation 4 ou 5 et avantageusement sous la forme d'un oxyde, d'un halogénure, d'un oxyhalogénure, d'un sulfate, d'un métallate de métal alcalin ou d'ammonium, d'un acétate, d'un acétylacétonate, ledit dérivé pouvant être sous forme d'un hydrate ou d'un complexe avec un solvant.

L'acide aminé est avantageusement choisi parmi les acides aminés naturels.

Selon une variante avantageuse, on choisit l'acide aminé parmi les acides aminés naturels présentant une chaîne latérale contenant des hétéroatomes.

Ainsi, on choisira avantageusement l'acide aminé dans le groupe constitué du tryptophane, de la lysine, de la tyrosine, de la sérine, de la thréonine, de l'arginine, de l'acide aspartique, de la glutamine, de l'asparagine, du glutamate, de l'aspartate. Ces acides aminés peuvent donc coordonner ou complexer soit un deuxième ion métallique, soit le même.

Parmi les acides aminés avantageusement choisis, on trouve également la proline.

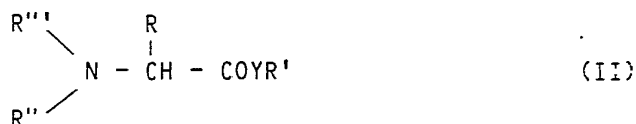
Les dérivés d'acides aminés utiles selon l'invention sont les dérivés d'acides aminés sous la forme d'esters, d'amides ou d'hydroxamates, c'est-à-dire des dérivés d'acides aminés dans lesquels au moins une fonction acide carboxylique ou amine libre a été transformée par des réactions bien connues de l'homme de l'art.

Les dérivés d'acide aminé utilisés pour former les complexes du niobium utiles selon l'invention se trouvent avantageusement sous l'une des formes suivantes :



ou

05



ou

10



15

où Y est O ou -NH,

R est une chaîne latérale d'acide aminé,

R', R'' et R''' sont indépendamment :

- de l'hydrogène,

ou - une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou rami-

20

fiée contenant 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant 0 à 6 insaturations et pouvant comporter des fonctions amine, alcool, thiol, phosphate, acide, éther, amide,

ou - une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et renfermant au moins un cycle aroma-

25

tique ou hétéroaromatique,

R' pouvant également être un sucre ou un polyalcool.

Selon une variante de l'invention, dans les dérivés de formules I, II ou III ci-dessus, R' = R'' = R''' = H et le dérivé est l'acide aminé lui-même.

30

Selon une autre variante, le dérivé d'acide aminé est un monoester. Dans les formules I, II ou III ci-dessus, Y = O et R'' = R''' = H.

R' est alors avantageusement un groupement alkyle, mono- ou poly-insaturé ou arylalkyle en C₁-C₃₀.

A titre d'exemples de tels groupements, on citera des groupements méthyle, éthyle, linoléyle, gamma-linolényle, oléyle, phényle, benzyle, ricinoléyle.

05 Selon une autre variante, le dérivé d'acide aminé est sous la forme d'un monoamide et l'un des groupements R' ou R'' ou R''' est un groupement alkyle en C₁ à C₃₀, alcényle en C₁ à C₃₀, arylalkyle ou alkylaryle ou un groupement oléyle, linoléyle, gamma-linolényle, ricinoléyle.

10 Selon une autre variante, le dérivé d'acide aminé est un ester de sucre, on citera par exemple les esters obtenus par condensation d'un glucose ou d'un fructose sur la fonction acide d'un aminoacide.

Selon une autre variante de l'invention, le dérivé d'acide aminé est sous la forme d'un hydroxamate.

15 Selon une autre variante, le dérivé d'acide aminé est une amine secondaire ou tertiaire. Parmi ces amines secondaires ou tertiaires, on citera tout particulièrement celles pour lesquelles R'' et/ou R''' sont des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées comportant 1 à 30 atomes de carbone, en particulier des chaînes
20 alkyle, ou des chaînes comportant de 1 à 6 insaturations ou des chaînes alkylaryle.

A titre d'exemples de dérivés d'acide aminé sous forme d'amine secondaire ou tertiaire, on citera en particulier par exemple la N-oléylproline, la N-benzylproline.

25 c) Les complexes ou associations du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec des composés organiques contenant un cycle renfermant au moins deux atomes d'azote.

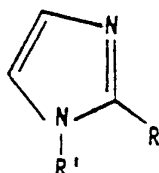
A titre d'exemple de tels composés organiques, on citera des dérivés d'imidazole, de pyrazole, de base purique, de base
30 pyrimidique, ou des dérivés contenant un macrocycle polydentate contenant 6 à 30 atomes dont au moins 3 hétéroatomes.

Les complexes ou associations entre un dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 et un composé organique contenant un cycle renfermant au moins deux atomes d'azote sont obtenus à
35 partir d'une mole de dérivé de niobium au degré d'oxydation 4 ou 5

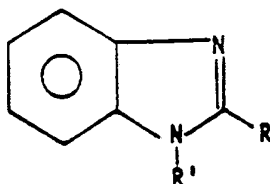
et de 0,25 à 20 moles de composé organique comprenant un cycle renfermant au moins deux atomes d'azote.

Comme composé organique renfermant un cycle contenant au moins deux atomes d'azote, on choisira avantageusement un dérivé d'imidazole, de pyrazole, de base purique ou pyrimidique ou un cycle polydentate contenant 6 à 30 atomes dont au moins trois hétéroéléments.

Lorsque le composé organique est un dérivé d'imidazole il est avantageusement de la forme :



ou sous la forme d'un dérivé de benzimidazole :

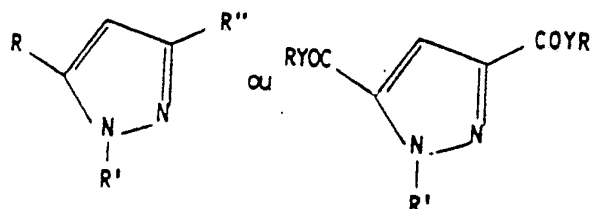


où R et R' sont indépendamment de l'hydrogène, une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant 0 à 6 insaturations pouvant comporter des fonctions amine, alcool, thiol, phosphate, acide, éther, amide ou une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et renfermant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique, R pouvant également être un groupement guanidinium.

A titre d'exemple de dérivé organique de type imidazole on citera l'imidazole lui-même, les alkyl-2-imidazole, les alcényl-2-imidazole, le benzimidazole, le 2-guanidinobenzimidazole.

Lorsque le composé organique est un dérivé du pyrazole, il répond à la formule :

05



10 dans laquelle :

Y est O ou NH,

R, R', R'' sont indépendamment

- de l'hydrogène,

- une chaîne hydrocarbonée aliphatique, linéaire ou ramifiée

15 contenant 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant 0 à 6 insaturations et pouvant porter des fonctions amine, alcool, thiol, phosphate, acide, éther, amide, ou

- une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et renfermant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique.

20

A titre d'exemple de dérivés du pyrazole on citera le pyrazole lui-même, les dialkyl-3,5-pyrazoles, les diesters du diacide carboxylique-3,5-pyrazole, plus particulièrement les diesters d'alkyle et les diesters de phytol ou linoléol.

25

Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le dérivé organique renfermant un cycle contenant au moins deux atomes d'azote sera une base purique, une base pyrimidique ou un dérivé d'une telle base.

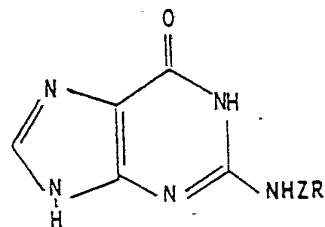
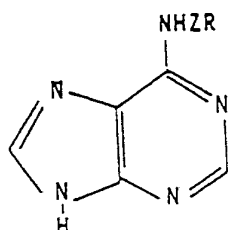
Parmi les bases puriques et pyrimidiques on citera l'adénine, la guanine, la thymine, la cytosine, l'uridine.

30

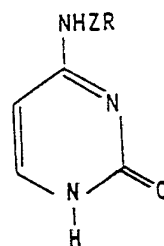
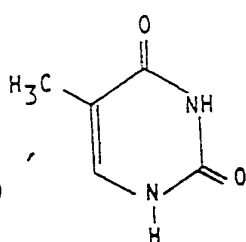
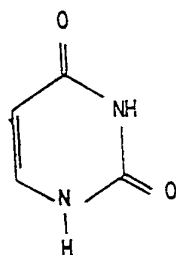
Parmi les dérivés de ces bases on citera les dérivés des bases présentant un NH_2 libre, à savoir les dérivés de l'adénine, de la guanine et de la cytosine dans lesquels le NH_2 a été transformé en amine secondaire ou en amide.

Ainsi Les bases purique et pyrimidique ainsi que leurs dérivés préférés répondent aux formules suivantes :

05



10



15

où Z désigne $-\text{CH}_2$, $-\text{CO}$ ou H

et où R est soit :

- de l'hydrogène,

- une chaîne hydrocarbonée aliphatique, linéaire ou ramifiée contenant 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant 0 à 6 insaturations et pouvant porter des fonctions amine, alcool, thiol, phosphate, acide, éther, amide.

- une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et renfermant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique.

Selon une autre variante, le composé organique contenant un cycle renfermant au moins deux atomes d'azote est un cycle polydentate contenant 6 à 30 atomes et au moins un troisième hétéroatome constitué d'azote ou d'oxygène, chaque atome d'azote du cycle pouvant porter un substituant R qui peut être :

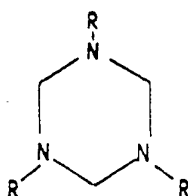
- de l'hydrogène,

- une chaîne hydrocarbonée aliphatique, linéaire ou ramifiée contenant 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant 0 à 6 insaturations et pouvant porter des fonctions amine, alcool, thiol, phosphate, acide, éther, amide.

- une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et renfermant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique.

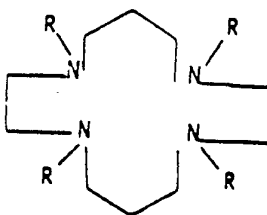
A titre d'exemple de composés organiques ci-dessus, on citera :

- les dérivés de la 1,3,5-triazine :



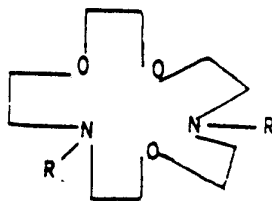
par exemple la tribenzyl-1,3,5-triazine,

- les dérivés du 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane :



en particulier les mono- et dialkyl-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane,

- les dérivés du 1,4,10-trioxa-7,13-diazacyclopentadécane



en particulier le 1,4,10-trioxa-7,13-diazacyclopentadécane (R = H).

d) des complexes ou associations du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec des dérivés de l'acide dithiocarbamique et de ses sels (dithiocarbamates) :

Plus précisément, les complexes ou associations entre un dérivé de niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 et un dérivé de

l'acide dithiocarbamique ou de ses sels sont obtenus par mélange ou réaction de complexation entre 1 mole d'un dérivé du niobium où le métal est au degré d'oxydation 4 ou 5 et 1 à 3 moles d'un dérivé de l'acide dithiocarbamique ou d'un de ses sels

05

incluant un groupement $\text{NC} \begin{array}{l} \text{// S} \\ \text{--- SM} \end{array}$ où M est de l'hydrogène, un métal

10

alcalin, un groupement ammonium ou alkylammonium, ledit alkylammonium pouvant être un mono-, di-, tri- ou tétraalkyl en $\text{C}_1\text{-C}_4$.

15

Par dérivés de l'acide dithiocarbamique et des dithiocarbamates, on entend les dérivés dans lesquels un ou les deux atomes d'hydrogène portés par l'atome d'azote ont été substitués par des groupements indépendants ainsi que des produits où les deux atomes d'hydrogène ont été substitués par deux groupements formant ensemble un cycle incluant l'atome d'azote.

On désignera par dithiocarbamates les dérivés substitués ou non sous forme de sels.

20

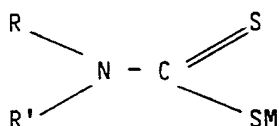
Les dithiocarbamates précédemment définis seront avantageusement sous forme de sel de métal alcalin, en particulier de sodium ou potassium.

25

Selon une autre variante, ils seront sous forme de sel d'ammonium ou d'alkylammonium, en particulier de mono-, di-, tri- ou tétraalkylammonium, l'alkyle étant avantageusement un alkyle en C_1 à C_4 .

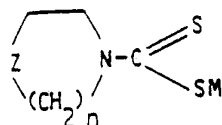
Selon une variante avantageuse, les dérivés de l'acide dithiocarbamique donnant des complexes seront sous l'une des formes suivantes :

30



(IV)

ou



(V)

05

où : -M est de l'hydrogène, un métal alcalin, un groupement ammonium ou mono-, di-, tri- ou tétraalkylammonium en C_1-C_4 .

-n est un entier compris entre 1 et 3.

-Z est de l'oxygène, du soufre, un groupement -NR ou -CHR.

10

-R et R' sont :

- de l'hydrogène,

- une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant de 0 à 6 insaturations,

15

- une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique,

ou - une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou renfermant au moins un cycle et renfermant 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et 0 à 10 ramifications contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, éther, amide.

25

Selon une variante, le dérivé dithiocarbamique est un produit de la famille (IV).

L'un au moins des groupements R et R', avantageusement les deux, peuvent alors être des chaînes alkyles linéaires ou ramifiées comportant 1 à 30 atomes de carbone.

30

A titre d'exemple de tels produits, on citera : l'acide diisobutylcarbamadithioïque, le sel de sodium de l'acide dioctylcarbamadithioïque.

35

L'atome d'azote peut également porter une ou deux chaînes mono- ou polyinsaturées, on citera, par exemple, l'acide mono-oléylcarbamadithioïque.

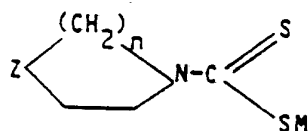
Les groupements portés par l'atome d'azote du dithiocarbamate ou du dérivé de l'acide dithiocarbamique peuvent également comporter un cycle aromatique ou hétéroaromatique.

On citera par exemple l'acide dibenzylcarbamadithioïque et ses sels.

Les groupements portés par l'atome d'azote du dithiocarbamate peuvent également comporter des hétéroéléments ou porter des fonctions conférant un certain caractère hydrosoluble.

Comme on l'a vu précédemment, dans d'autres variantes de l'invention, les deux hydrogènes de l'acide dithiocarbamique ou du dithiocarbamate sont substitués par deux groupements formant ensemble un cycle.

Parmi les dérivés cités ci-dessus, on utilisera avantageusement pour préparer des complexes ou associations utiles selon l'invention ceux dans lesquels le cycle comprend 5 à 7 chaînons et tout particulièrement ceux de la forme suivante :



où n est compris entre 1 et 3 et où Z est de l'oxygène, du soufre ou un groupement $-NR$ ou $-CHR$ dans lequel R est constitué :

- . d'hydrogène,
- . d'une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence 16 à 20 et contenant de 0 à 6 insaturations,
- . d'une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique,
- ou . d'une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou renfermant au moins un cycle et renfermant de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de

l'oxygène, du soufre ou de l'azote et de 0 à 10 ramifications contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, ou amine, éther, amide.

05 Lorsque les deux substituants sur l'azote forment ensemble un cycle, il s'agit de préférence d'un cycle de type morpholino, thiomorpholino, pyrrolidinyle, pipérazinyle ou homopipérazinyle.

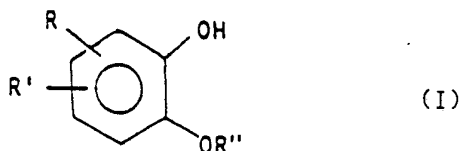
10 Selon une variante avantageuse, le rapport en nombre de moles du dérivé métallique au dérivé de type dithiocarbamique ou dithiocarbamate est de 2.

Le niobium est préférentiellement au degré d'oxydation 5.

e) des complexes ou associations du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec des dérivés du pyrocatechol :

15 Ces complexes ou associations résultent avantageusement du mélange ou de la réaction d'une mole d'un dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec 1 à 10 moles d'un dérivé du pyrocatechol répondant à la formule :

20



25

dans laquelle R, R' et R'' sont identiques ou différents et représentent :

- de l'hydrogène,
- une chaîne hydrocarbonée aliphatique linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 16 à 20, et de 0 à 6 insaturations, ladite chaîne pouvant, dans le cas de R'', être rattachée par l'intermédiaire d'un -CO,
- une chaîne hydrocarbonée contenant jusqu'à 30 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée et incluant au moins un cycle aromatique ou hétéroaromatique, ladite chaîne pouvant, dans le cas de R'', être rattachée à l'atome d'oxygène par un -CO,

- une chaîne contenant jusqu'à 50 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée ou renfermant au moins un cycle à 3 à 8 chaînons saturé, insaturé ou aromatique, ladite chaîne contenant de 0 à 10 insaturations et de 0 à 10 hétéroéléments, en particulier de l'oxygène, du soufre ou de l'azote et ladite chaîne comportant 0 à 10 ramifications en C_1-C_6 contenant des fonctions conférant un caractère hydrosoluble, par exemple des fonctions acide, sulfate, phosphate, alcool, amine, amide, éther, R et R' pouvant également représenter

- 10 - un groupement OH,
- un groupement SO_3H ,
- un groupement PO_3H ,

ledit principe actif étant incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

15 Comme on l'a vu précédemment par "association", on entend des complexes ou des mélanges de complexes obtenus par réaction des deux constituants, mais aussi le mélange des deux constituants dans la mesure où le complexe est susceptible de se former, par réaction des deux constituants contenus dans ladite association, dans 20 l'organisme après administration de la composition pharmaceutique.

Selon une variante avantageuse de l'invention, l'association contient 1 mole de dérivé du niobium pour 1 à 4 moles de pyrocatechol ou de dérivés du pyrocathéchol tels que définis précédemment.

25 Selon une variante de l'invention, le dérivé du pyrocatechol est le pyrocatechol lui-même ($R'' = R = R' = H$).

Selon une variante, le dérivé de pyrocatechol est un dérivé mono- ou disubstitué sur le cycle d'un ortho dihydroxybenzène ($R'' = H$).

30 Selon une autre variante, l'un des groupes R ou R' est une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée contenant 1 à 30 atomes de carbone, l'autre groupe étant de l'hydrogène.

Selon une autre variante, l'un des groupements R ou R' est une chaîne mono ou polyinsaturée linéaire ou ramifiée contenant 35 1 à 6 insaturations et jusqu'à 30 atomes de carbone, l'autre groupement étant de l'hydrogène.

A titre d'exemple de telles chaînes, on citera des groupements linolényl et linoléyle.

05 Selon une variante, l'un au moins des deux groupes R et R' est de l'hydrogène et l'autre est un enchaînement linéaire ou ramifié renfermant un cycle aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué. A titre d'exemple, on citera l'acide nordihydroguaiarétique.

10 Selon d'autres variantes, les groupements R et R' peuvent être des chaînes linéaires ou ramifiées incluant éventuellement un ou des cycles et pouvant renfermer des fonctions conférant en particulier un certain caractère hydrosoluble au produit. Ces fonctions peuvent, en particulier, être des fonctions acide, amine, éther, ester, amide.

15 A titre d'exemple de dérivés du pyrocatechol dans lesquels R ou R' renferme une fonction acide, on citera l'acide caféique.

A titre d'exemple de dérivés du pyrocatechol où R ou R' renferme une fonction amine, on citera la dopamine.

20 A titre d'exemple de dérivés du pyrocatechol dans lesquels R ou R' renferme une fonction amide, on citera l'oléylamide de l'acide caféique, le γ -linoléate de la dopamine.

25 Selon une autre variante de l'invention, l'un au moins des groupements R et R' contient à la fois une fonction acide et une fonction amide. A titre d'exemple de tels produits, on citera le glutarate de la 3,4-dihydroxybenzylamine.

Selon une autre variante, le groupement R ou R' comporte à la fois une fonction acide et une fonction amine. On citera, par exemple, la L-DOPA (3,4-hydroxydiphénylalanine).

30 Selon une autre variante de l'invention, les deux groupements R et R' sont différents de l'hydrogène et peuvent être, en particulier, identiques et représenter en particulier SO_3H ou PO_3H .

Parmi les produits ci-dessus, on choisira avantageusement le dérivé du catéchol où $\text{R} = \text{R}' = \text{SO}_3\text{H}$, dénommé tiron.

35 Selon d'autres variantes, l'un des groupements R ou R' est un groupement OH.

A titre d'exemples de tels dérivés du pyrocatechol, on citera les gallates, en particulier les gallates d'alkyle en C_1 à C_{30} , par exemple l'octylgallate ou le linoléylgallate.

05 Selon d'autres variantes, le groupement R'' est différent de H et peut être, en particulier, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 30 atomes de carbone soit directement
10 rattachée à l'atome de carbone et le dérivé du pyrocatechol sera un dérivé d'un ortho-alcoxyphénol soit par l'intermédiaire d'un groupement $-CO$ et le dérivé de pyrocatechol est alors un dérivé ortho éther de phénol.

Selon d'autres variantes, R'' peut également être une chaîne mono- ou polyinsaturée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 insaturations et jusqu'à 30 atomes de carbone, éventuellement
15 reliée à l'atome d'oxygène par un $-CO$.

15 Selon d'autres variantes, R'' est un enchaînement linéaire ou ramifié renfermant un cycle aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué. Cet enchaînement pouvant être relié à l'atome d'oxygène par un $-CO$.

20 Selon d'autres variantes, le groupement R'' peut être une chaîne linéaire ou ramifiée incluant éventuellement un ou des cycles et pouvant renfermer des fonctions conférant en particulier un certain caractère hydrosoluble au produit. Ces fonctions peuvent, en particulier, être des fonctions acide, amine, éther, ester, amide.

25 Dans les exemples précédents de complexes ou mélanges préférés utiles selon l'invention, les composés organiques destinés à être complexés avec un dérivé du niobium comportent dans certains cas au moins une chaîne linéaire ou ramifiée incluant éventuellement un ou des cycles et pouvant renfermer des fonctions
30 conférant en particulier un certain caractère hydrosoluble au produit. Ces fonctions peuvent, en particulier, être des fonctions acide, amine, éther, ester, amide.

Lorsque de tels dérivés organiques portant les fonctions ramifications ou hétéroatomes ne sont pas disponibles dans le
35 commerce, l'homme du métier peut les préparer en suivant les méthodes classiques de synthèse, protection et déprotection des

groupements fonctionnels. De telles méthodes sont en particulier décrites dans Peptide Chemistry, 1988, M. BODANSZKY, Berlin Springer ainsi que dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, Wiley Interscience 1980 et dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973).

Ainsi :

a) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne hydrocarbonée ramifiée, on peut par exemple :

- sur une fonction acide du substrat, effectuer le couplage d'un alcool ramifié (comme le phytol, le géraniol, le farnésol, etc.), ou d'une amine primaire ou secondaire au moyen d'un agent de couplage comme la DCC, ou, dans le cas des alcools gras, par estérification en milieu déshydratant (enlèvement azeotropique de l'eau),

- sur une fonction amine ou alcool du substrat, effectuer le couplage d'un acide ramifié au moyen d'un agent de couplage comme la DCC, ou par réaction avec un anhydride d'acide,

- sur une fonction amine (ou une fonction alcool transformée en alcoolate) du substrat, effectuer le couplage au moyen d'un dérivé halogéné ramifié (comme le bromure de farnésyl ou de géranyl, etc.),

b) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions éther ou thioéther, on peut, par exemple, estérifier une fonction acide du substrat, par exemple par l'hexaéthylèneglycol, ou alkyler une fonction amine du substrat par une chaîne halogénée polythioéther,

c) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions alcools, on peut, par exemple, hydrater en alcool ou oxyder en diol la ou les insaturations d'une chaîne hydrocarbonée insaturée du substrat, par exemple la double liaison d'un dérivé oléylamine par H_2O^+ ou par $K Mn O_4$.

On peut également coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions OH protégées, par exemple par des groupements méthoxyéthoxyéthyle, puis libérer les fonctions alcool par des ions Zn^{++} .

d) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions sulfates ou phosphates, on peut, par exemple, transformer un dérivé alcool obtenu suivant c) au moyen d'un Cl-PO(OR)_2 ou d'un $\text{Cl-SO}_2\text{(OR)}$, R étant, par exemple, un Me, Et, Benzyl,

e) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions sulfonates ou phosphonates, on peut, par exemple, transformer une fonction alcool ou amine du substrat au moyen de $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{PO(ONa)}_2$ ou de $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{(ONa)}$,

f) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions acides, on peut, par exemple, coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions COOH protégées sous forme d'ester tertio-butylique, puis libérer les fonctions COOH en milieu acide,

g) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions amines, on peut, par exemple, coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions amine primaire ou amine secondaire protégées, par exemple, par des groupements t-butyloxy-carbonyl (BOC), puis libérer les fonctions amine en milieu acide. Dans le cas d'amines tertiaires celles-ci n'ont pas besoin d'être protégées, par exemple, on peut coupler de l'EDTA (par l'une quelconque de ses fonctions acide) sur une fonction amine du substrat, ou encore faire un ester de la tétrakis-(2-hydroxypropyl)-éthylène-diamine sur une fonction acide du substrat,

h) lorsque l'on désire obtenir un dérivé avec une chaîne ayant des fonctions thiols, on peut, par exemple, coupler suivant a) une chaîne contenant, outre une fonction alcool, amine ou acide libre, une ou plusieurs fonctions thiols protégées par des groupements $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, puis libérer ces fonctions SH par des ions F^- .

Un avantage important des complexes utiles selon l'invention est qu'ils se forment généralement aisément par simple mise en contact du ligand organique avec le dérivé du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5.

Cette réaction se fait le plus souvent à température ambiante ou à une température modérée, généralement inférieure à 50°C.

05 Cette réaction peut être réalisée soit en solution dans l'eau, soit dans un solvant.

A titre de solvant, on citera les mélanges hydro-alcooliques, par exemple les mélanges contenant 100 à 70 % d'eau pour 0 à 30 % d'alcool.

10 L'alcool entrant dans la constitution du milieu hydro-alcoolique est avantageusement choisi parmi les alcools en C₁-C₄ linéaires ou ramifiés, avantageusement l'alcool éthylique.

On peut également réaliser la réaction en suspension dans un agent organique. A titre d'exemple, on citera le THF, le DMF, le dichlorométhane.

15 Les complexes organo-métalliques décrits précédemment sont utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de maladies telles que le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie, l'hyperlipidémie ainsi que des complications associées à ces pathologies.

20 Ces complexes sont également utiles pour le traitement et/ou la prévention de l'insulino-résistance associée ou non à une forme quelconque de diabète.

25 Comme on l'a dit précédemment, le niobium se trouve au degré d'oxydation 4 ou 5 dans les dérivés minéraux ou organo-métalliques utiles selon l'invention.

Selon une variante particulièrement avantageuse, il s'y trouve au degré d'oxydation 5.

30 Par ailleurs, la demanderesse a constaté de façon tout à fait surprenante que l'utilisation d'un mélange d'un dérivé minéral ou d'un complexe de niobium utile selon l'invention avec un dérivé minéral ou un complexe d'un dérivé du vanadium au degré d'oxydation 4 ou 5 permettrait d'obtenir des effets antidiabétiques à des doses plus faibles que ce que l'on pourrait attendre compte tenu de l'activité de chacun des deux dérivés ou complexes. L'invention
35 concerne donc également l'utilisation d'un mélange d'un sel ou complexe du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 et d'un sel ou com-

plexe du vanadium au degré d'oxydation 4 ou 5, comme matière active pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement ou la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides, notamment du diabète.

05 A titre de mélange synergique, on citera par exemple, le mélange des complexes du niobium et du vanadium avec la proline, plus particulièrement celui d'un mélange d'un complexe de la proline avec le vanadium 4 et d'un complexe de la proline avec le niobium 5.

10 La présente invention concerne donc l'utilisation des complexes décrits précédemment ou du mélange de leurs deux constituants non encore complexés mais susceptibles de se complexer dans l'organisme après administration de la composition pharmaceutique pour préparer un médicament utile dans le traitement et/ou
15 la prévention du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipidémie et les complications associées à ces pathologies ainsi que de l'insulino-résistance associée ou non à une forme de diabète.

 Les compositions pharmaceutiques renfermant les complexes
20 ou associations de l'invention pourront se trouver sous différentes formes. Les dérivés du niobium, sous forme de sels, complexes ou mélanges de l'invention seront incorporés dans un excipient, véhicule, ou support pharmaceutiquement acceptable.

 Comme excipients, véhicules ou supports pharmaceutiquement acceptables, on peut utiliser tout excipient, véhicule ou support bien connu de l'homme de l'art. On peut citer par exemple, et de façon non limitative le lactose, l'amidon de maïs, le glucose, la gomme arabique, l'acide stéarique ou le stéarate de magnésium, la dextrine, le mannitol, le talc ou une huile d'origine
25 naturelle riche en acides gras insaturés essentiels, etc. En particulier, si cela s'avère éventuellement nécessaire, on peut utiliser d'autres additifs bien connus de l'homme de l'art tels que des stabilisants, des desséchants, des liants, des tampons de pH, etc.

 Un avantage des complexes décrits précédemment est qu'ils
35 pourront être utilisés directement sans purification préalable

autre que l'élimination du solvant, en particulier lorsqu'il s'agit d'un solvant organique.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être administrées de différentes manières, en particulier par voie orale, permuqueuse (linguale, nasale, oculaire). Elles peuvent être également sous forme injectable et destinées à une injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Elles peuvent également être utilisées en application locale, par exemple sous forme de patches.

Les associations organo-métalliques représentent avantageusement de 5 à 80 % en poids par rapport au poids total de la préparation pharmaceutique, et se trouvent incorporées dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutique acceptable et compatible avec le mode d'administration envisagée.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention lorsqu'elles sont destinées à une administration orale contiennent avantageusement de 10 à 5 000 nanomoles de dérivé métallique par dose.

Les compositions sous forme de formulations injectables contiennent avantageusement de 20 à 10 000 nanomoles de dérivé métallique par dose injectable de 1 à 10 ml.

Les compositions destinées à une application locale, en particulier sous forme de patch, contiennent avantageusement de 0,1 à 100 micromoles de dérivé métallique par dose applicable.

Les exemples suivants sont donnés à titre purement illustratif et nullement limitatif de l'invention. Ils mettent en évidence la facilité de préparation des sels et complexes utiles selon l'invention, l'utilisation des différents dérivés du niobium pour préparer des compositions pharmaceutiques et l'efficacité de la matière active.

Exemple 1

Préparation d'un oxalate de niobium :

On prépare une solution aqueuse concentrée de Nb_2O_5 à laquelle on ajoute une solution saturée et chaude de monooxalate de sodium $NaHC_2O_4$. En refroidissant il précipite du monooxalate de

sodium qu'on filtre. On abandonne ensuite cette solution sous la hotte aspirante jusqu'à ce qu'environ les deux tiers de l'eau se soient évaporés. Les cristaux incolores apparus sont filtrés, lavés à l'alcool et séchés sous vide.

05

Exemple 2

Préparation d'un tartrate de niobium :

On prépare une solution aqueuse de Nb_2O_5 à laquelle on ajoute une solution de monotartrate d'ammonium $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_6\text{N}$. On chauffe ensuite cette solution à 85°C durant 2 h en laissant l'eau s'évaporer. En refroidissant par un bain eau-glace rien ne précipite. La solution est alors concentrée sous vide jusqu'à 10 ml environ, et précipitée par addition d'alcool. On filtre et lave le précipité à l'alcool, puis on le sèche sous vide.

15

Exemple 3

Préparation d'un alcoolate de niobium :

On coule une solution de 5 mmol de NbCl_4 :THF dans du THF anhydre sous azote, sur une suspension dans de l'hexane, de 20 mmol de l'alcoolate de lithium du phytol, alcoolate préparé in situ précédemment par addition à 0°C de 20 mmol de nBuLi sur 20 mmol de phytol. On chauffe ensuite cette solution à 45°C durant 2 h. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide et le produit séché à 40°C à la pompe à palettes.

25

Exemple 4

Préparation d'un complexe mixte d'éthanolate de niobium et de prolinol :

On prépare une solution de 2 mmol de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ dans du toluène à laquelle on ajoute une solution de 4 mmol de 2-pyrrolidine méthanol dans du toluène. On chauffe ensuite cette solution à 85°C durant 5 h. En refroidissant par un bain eau-glace rien ne précipite. La solution est alors évaporée sous vide à cette température.

30

Exemple 5Préparation d'un catécholates de niobium :

Une solution de 2,5 mmol de NbCl_5 dans du toluène anhydre est chauffée au reflux sous azote, puis on y ajoute de 20 mmol de catéchol recristallisé. On chauffe ensuite cette solution à 85°C durant 16 h. En refroidissant il précipite des aiguilles rouges. On place le tout au froid ($+6^\circ\text{C}$) durant 48 h, puis on filtre le précipité, qu'on lave à l'hexane, puis sèche sous vide.

Exemple 6Préparation d'un complexe de niobium et de pyridine :

On additionne un excès de pyridine à une solution de 5 mmol de $\text{NbCl}_4\cdot\text{THF}$ dans de l'éthanol absolu. On laisse sous agitation toute la nuit, puis on refroidit à 0°C et on filtre le précipité rouge qui se forme. Ce précipité est séché sous vide à 30°C .

Exemple 7Préparation d'un dérivé de niobium avec l'acide diéthylcarbamidithioïque :

On fait réagir 1,25 mmol $\text{NbCl}_4\cdot\text{THF}$ avec 5 mmol de $\text{Et}_2\text{NCS}_2\text{Na}$ dans 35 ml d'acétonitrile durant 2 h, puis on évapore le solvant sous vide. Le composé pourpre foncé obtenu est séché à 50°C sous vide de la pompe à palettes.

Exemple 8Préparation d'un complexe de niobium et de diéthylamine :

On additionne 4 équivalents de diéthylamine à une solution aqueuse de Nb_2O_5 (fraîchement préparé). On laisse sous agitation 4 h, puis on évapore l'eau à 70°C au rotavapor.

Exemple 9Préparation d'un complexe de niobium et d'oléylamine :

On additionne 2 équivalents d'une solution alcoolique d'oléylamine à une solution aqueuse de Nb_2O_5 . On laisse sous agitation une nuit, puis on évapore l'eau à 45°C sous vide.

Exemple 10Préparation d'un dérivé de niobium avec un aminodiol :

On fait réagir 2 équivalents d'une solution aqueuse d'hydroxy-2,3 propylamine avec une solution aqueuse de Nb_2O_5 . On porte au reflux durant une nuit, puis on évapore l'eau à 60°C sous vide de la trompe à eau. Le composé obtenu est ensuite séché à 55°C sous vide de la pompe à palettes.

Exemple 11Préparation d'un complexe de proline avec du niobium 5 :

Dans une solution de THF anhydre et sous azote, on suspend 25 millimoles de L-proline (2,875 g), puis on ajoute en une seule fois 5 millimoles de $NbCl_5$ (1,35 g). La solution jaune qui en résulte devient de plus en plus foncée très rapidement (orange, puis rouge, puis brune, puis noire avec des reflets bleus) au fur et à mesure que la proline se dissout. Puis elle se décolore très rapidement jusqu'à devenir très légèrement jaune. On ajoute un peu de méthanol, puis on évapore les solvants sous vide (trompe à eau) en chauffant à 40°C. On parfait le séchage sous vide de la pompe à palettes, à 75°C. Il en résulte une très fine pellicule jaune-clair sur le ballon, pratiquement indécollable. Pour récupérer le produit, on le dissout dans 50 ml d'eau et on le transvase dans un flacon, où il se solidifie en une sorte de gélatine blanche.

Exemple 12Préparation d'un sel de proline avec du niobium 4 :

Dans une solution de THF anhydre et sous azote, on suspend 20 millimoles de L-proline (2,3 g), puis on ajoute en une seule fois 5 millimoles du complexe du chlorure de niobium avec le THF soit $NbCl_4 \cdot THF$ (1,895 g). La solution rouge-ocre qui en résulte devient rapidement de plus en plus foncée (brune-noire avec des reflets jaune-vert). On ajoute un peu de méthanol, puis on évapore les solvants sous vide (trompe à eau) en chauffant à 40°C. Il en résulte un produit gommeux foncé très hygroscopique.

Exemple 13Préparation de complexes du pyrazole avec le niobium 5 :

On ajoute 2,5 mmol (0,675 g) de NbCl_5 dissous dans 15 ml de THF à une solution de THF anhydre sous azote contenant 0,851 g (12,5 mmol) de pyrazole. Le mélange obtenu se colore en jaune foncé très rapidement. Après 2 h d'agitation, on évapore le solvant, puis sèche à la pompe à palettes à 45°C durant 3 h.

Exemple 14Préparation de complexes de la cytosine avec le niobium 5 :

5 mmol de cytosine (0,556 g) sont mises en suspension dans 20 ml de THF anhydre sous azote, puis on ajoute 15 ml d'une solution de THF contenant 2,5 mmol de NbCl_5 (0,675 g). Tout le précipité blanc en suspension se colore petit à petit en jaune.

Après 3 h, on ajoute du méthanol, le mélange se transforme alors en un gel blanc.

Exemple 15Préparation de complexes 1/1 d'inositol hexaphosphate (acide phytique) et de niobium :

Dans 10 ml de THF anhydre où l'on a suspendu 2,5 mmol du sel de sodium de l'acide phytique, on additionne 2,5 mmol de pentachlorure de niobium $\text{Nb}(\text{Cl})_5$ (0,675 g) dissous dans 15 ml de THF. La solution jaune devient blanche et il demeure une poudre blanche en suspension. Après 2 h d'agitation, on ajoute 15 ml de MeOH. Puis on évapore les solvants au rotavapor.

Exemple 16Formulation dans n'importe quel diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable :a) Exemple de composition pour administration par voie orale :

Un complexe de métal préparé suivant l'un quelconque des exemples 1 à 15 est mélangé dans un broyeur, à raison de 10 à 5 000 nanomoles de métal (de préférence de 20 à 250 nanomoles), à un polymère de sucre, par exemple du dextran ou de la cellulose, avec du stéarate de zinc, en quantités suffisantes pour réaliser un

comprimé de 100 milligrammes, qui est ensuite enrobé de gomme arabique et de sorbitan monostérate. Avantageusement, on peut préparer des gelules gastrorésistantes à bases de gélatine, de dioxyde de titane et d'ester de cellulose.

05

b) Exemple de composition pour administration par injection :

Un complexe de métal préparé suivant l'un quelconque des exemples 1 à 15 et qui est soluble dans l'eau, est dissous à raison de 20 à 10 000 nanomoles de métal (de préférence de 50 à 500 nanomoles), dans 1 à 10 millilitres d'eau désionisée stérile (de préférence de 2 à 4 millilitres), puis il est ajusté en pH et en sels minéraux de manière à être le plus proche possible du sérum physiologique (pH 7,4 et 9 g/l), par des acides des bases, ou des sels minéraux constitués d'éléments qu'on trouve dans le sang, de préférence H^+ , HO^- , Na^+ , Cl^- .

15

c) Exemple de composition pour application locale :

Un complexe de métal préparé suivant l'un quelconque des exemples 1 à 15 précédents est émulsifié, micronisé ou suspendu à raison de 0,1 à 100 micromoles de métal (de préférence de 1 à 20 micromoles), dans une émulsion d'eau, de glycérol, de mono-, di- et triglycérides d'acides gras, et d'alcools gras.

20

Exemple 17

25 Détermination d'un effet hypoglycémiant :

L'injection de 60 mg/kg de streptozotocine par voie intraveineuse chez le rat provoque, dans les 24 h suivant l'injection, l'induction d'un diabète sucré stable, irréversible et sensible à l'insuline. L'hyperglycémie consécutive peut être réduite par l'administration de substances à propriétés hypoglycémiantes.

30

a) Protocole

Les tests ont été réalisés sur des rats mâles de souche Wistar (6 par lot), provenant du centre d'élevage de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.

35

Les animaux sont maintenus en observation pendant 4 j avant le début des essais. En début d'essai les animaux pèsent en moyenne 180 g. Pendant la période d'observation les animaux, répartis par cage de 3, reçoivent nourriture et eau de boisson ad libitum et sont soumis à une température comprise entre 21 et 23°C et à un cycle jour/obscurité de 12 h.

Dans tous les essais, le diabète a été induit par injection de streptozotocine SIGMA en tampon citrate à pH 4,5.

Les animaux d'un poids moyen de 180 g sont anesthésiés à l'éther. Une injection intraveineuse de streptozotocine est pratiquée au niveau de la veine du pénis ; une glycémie de contrôle est effectuée 72 h après l'administration de la streptozotocine ; seuls les animaux présentant une glycémie supérieure ou égale à 3 g/l (en moyenne 3,8 g/l) sont sélectionnés et soumis au traitement par la substance testée.

Les dérivés et complexes du niobium ont été administrés dans les conditions suivantes d'injection :

on a administré aux rats des doses correspondant à 120 micromoles de niobium par kg les deux premiers jours et 60 micromoles par kg les 13 jours suivants.

Le contrôle de la glycémie est effectué le matin à 9 h, moment de la journée où la glycémie des rats diabétiques témoins ou traités, soumise à de grandes variations durant la journée, est la plus élevée. Des rats diabétiques ne reçoivent que l'excipient (sérum physiologique) et servent de témoins diabétiques ; enfin des rats "témoins blancs" de même poids, n'ayant pas reçu d'injection de streptozotocine sont conservés afin de comparaison des consommations d'eau et de nourriture.

30 b) Résultats

Le contrôle quotidien de la glycémie ne nous a pas permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant durant les deux premiers jours du traitement. Une chute importante et significative de la glycémie par rapport à celle des rats témoins apparaît dès les jours suivants et se maintient dans la plupart des cas même après arrêt du traitement. Celle-ci est accompagnée d'une réduction éga-

lement significative de la polyphagie et de la polydipsie, qui elles se manifestent dès les premiers jours. Les consommations de nourriture et d'eau recouvrent des valeurs tendant à se rapprocher de celles des rats témoins non diabétiques.

05 On donne dans les figures jointes en annexe les consommations d'eau, de nourriture et l'évolution de la glycémie des rats traités par différents dérivés du niobium.

10 Les résultats sont représentés, pour chaque dérivé, sous forme de diagramme-barre ; la barre noire correspondant aux résultats obtenus avec les témoins diabétiques et la barre hachurée correspondant aux résultats obtenus avec les rats traités par des dérivés utiles selon l'invention.

15 Les figures 1a, 1b et 1c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le sulfate de niobium répondant à la formule $(\text{NH}_4)_3\text{Nb}(\text{SO}_4)_4$ et référencé "sulfate" sur les figures, en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

20 Les figures 2a, 2b et 2c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 4 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

25 Les figures 3a, 3b et 3c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 7 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

30 Les figures 4a, 4b et 4c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 11 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

35 Les figures 5a, 5b et 5c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations

du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 13 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

05 Les figures 6a, 6b et 6c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 14 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

10 Les figures 7a, 7b et 7c représentent respectivement les variations de consommation d'eau, de nourriture et les variations du taux de glycémie au cours du temps pour un lot de rats diabétiques traités par le produit de l'exemple 15 en comparaison avec les résultats obtenus pour un lot de rats diabétiques non traités.

15 On notera que les valeurs données dans ces figures sont des moyennes obtenues pour l'ensemble d'un lot.

Comme dans certains cas, un ou deux animaux du lot ne sont pas corrigés, ces moyennes sont légèrement supérieures aux paramètres correspondants des sujets sains.

20 On a constaté une très nette diminution de la consommation d'eau et de nourriture accompagnée d'une chute importante de la glycémie.

25 Par ailleurs, l'évolution pondérale ainsi que celle du ratio consommation de nourriture/prise de poids mettent clairement en évidence un effet hypoglycémiant qu'aucun traitement actuel du diabète ne procure puisqu'en particulier il se prolonge dans la majorité des cas après arrêt du traitement.

Par ailleurs, il est à noter que l'observation des paramètres subjectifs, tels que l'aspect des animaux et leur comportement, montre également l'effet positif du traitement.

30 La mesure du taux de cholestérol et de triglycérides met également en évidence une amélioration.

35 Tout comme l'homme, les rats diabétiques développent des désordres métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie...) ainsi que des pathologies telles qu'hypertension artérielle, athérosclérose, insuffisance cardiaque,

ischémie périphérique, ou encore des pathologies oculaires évoluant vers la cécité.

On a montré que sur des rats traités, devenus normoglycémiques, n'apparaissaient pas les désordres et complications ci-dessus décrits.

05

R E V E N D I C A T I O N S

05 1. Utilisation des dérivés du niobium à l'état d'oxydation 4 ou 5 comme principe actif pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement et/ou la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé du niobium à l'état d'oxydation 4 ou 5 est un dérivé minéral.

10 3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit dérivé minéral est soluble dans l'eau.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé minéral soluble dans l'eau conduit à des solutions de pH compris entre 3 et 9, de préférence voisin de 7.

15 5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le niobium est sous forme d'un dérivé organique où le niobium est au degré d'oxydation 4 ou 5, ledit dérivé étant un sel organique ou un complexe organique.

20 6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit dérivé organique contient au moins un hétéro-atome ou une fonction à caractère électro-donneur.

7. Utilisation selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que le dérivé organique est un complexe avec un ligand portant au moins un doublet électronique libre.

25 8. Utilisation selon l'une des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que le dérivé du niobium est un sel ou un complexe avec un produit organique appartenant à la famille des amines, polyamines, alcools, polyols, sucres, polymères de sucres, nucléotides, thiols, amino-acides, amino-alcools, guanines, oxymes, dicétones-1,3, acides carboxyliques, phosphoriques, sulfuriques, carboxydithioïques, carbamadithioïques, phénols, catéchols, bases de Schiff, protéines, peptides, dérivés polyfonctionnels contenant des hétéro-atomes comme l'oxygène, le soufre, l'azote, des cycles contenant ces hétéro-atomes.

35 9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé du niobium est complexé par un ligand organique ou

mélangé à un tel ligand, ledit mélange étant susceptible de se complexer dans l'organisme après administration du médicament.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ligand est l'inositol, un phosphate d'inositol ou un de leurs dérivés.

11. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ligand est un acide aminé ou un dérivé d'acide aminé.

12. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ligand est un composé organique contenant un cycle renfermant au moins deux atomes d'azote.

13. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ligand est le pyrocatechol ou un de ses dérivés.

14. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ligand est un dérivé de l'acide dithiocarbamique ou de ses sels.

15. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que le dérivé du niobium est mélangé à un sel ou complexe du vanadium est au degré d'oxydation 4 ou 5.

16. Utilisation d'un mélange de complexes du niobium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec la proline et de complexes du vanadium au degré d'oxydation 4 ou 5 avec la proline comme principe actif pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement du diabète.

17. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que ledit médicament est utile pour le traitement du diabète.

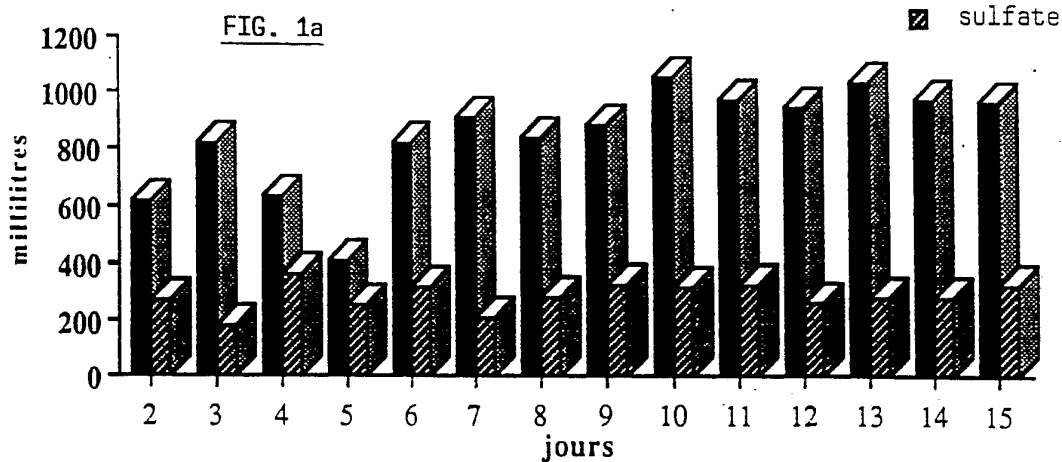
18. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que ledit médicament est utile pour le traitement ou la prévention du diabète, de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipidémie ou de l'hypertriglycéridémie des complications associées à ces pathologies.

19. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que ledit médicament est utile pour le traitement et/ou la prévention de l'insulino-résistance.

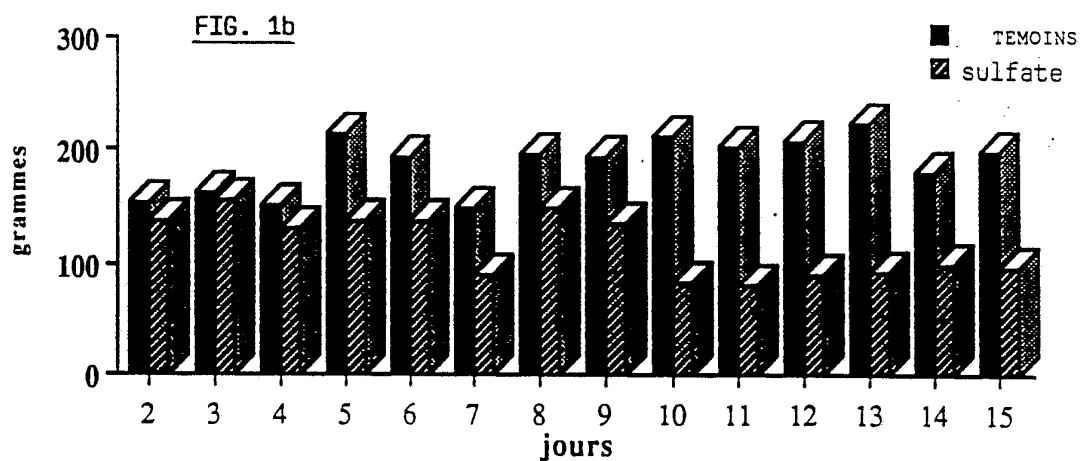
20. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que le niobium est au degré d'oxydation 5.

1/7

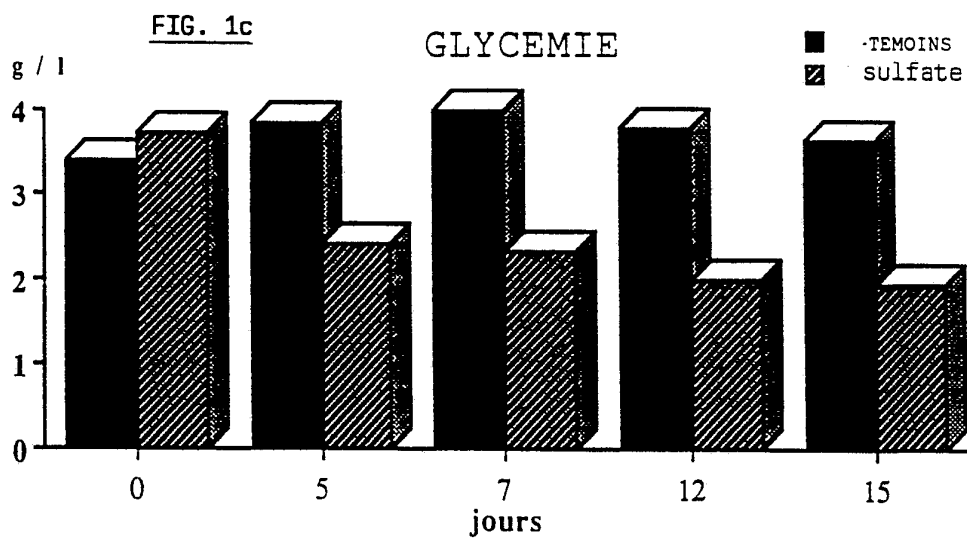
CONSOMMATION D'EAU



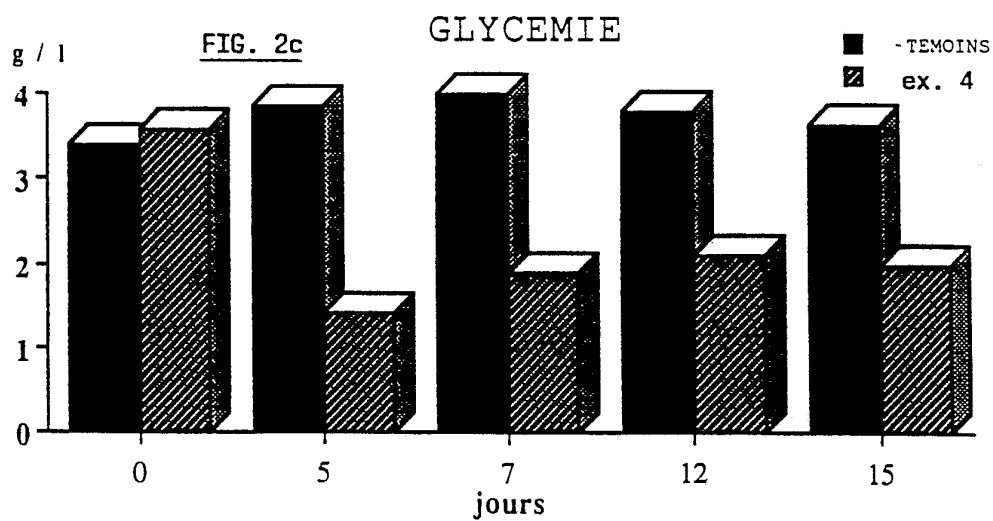
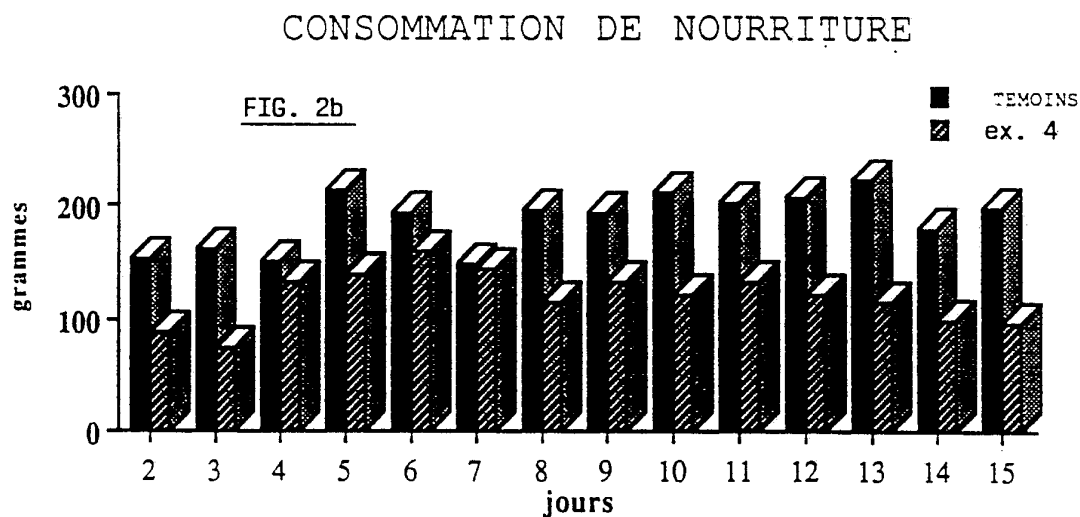
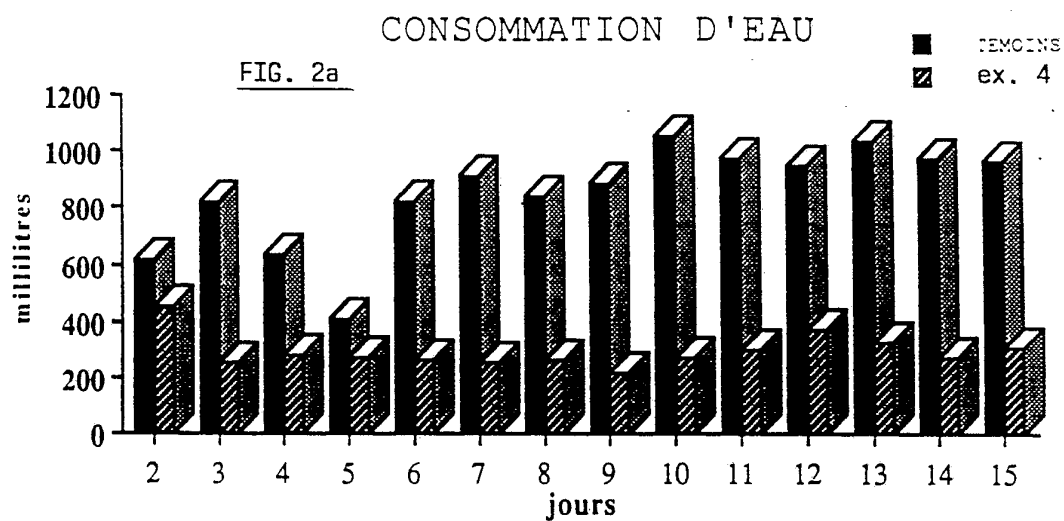
CONSOMMATION DE NOURRITURE



GLYCEMIE

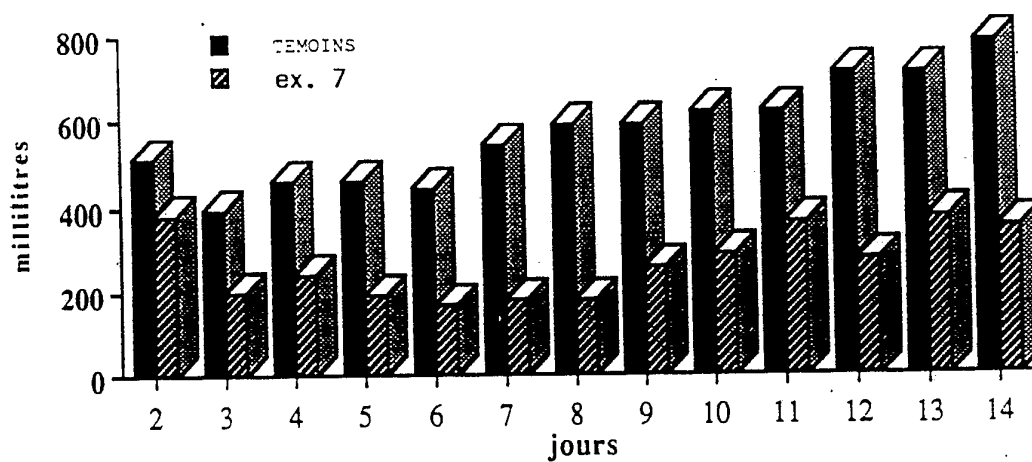


2/7



3/7

FIG. 3a CONSOMMATION D'EAU



CONSOMMATION DE NOURRITURE

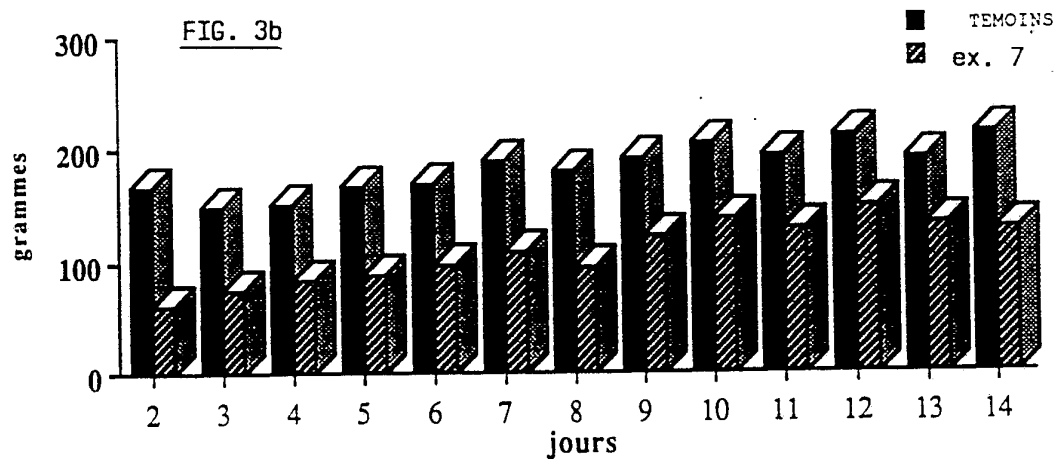
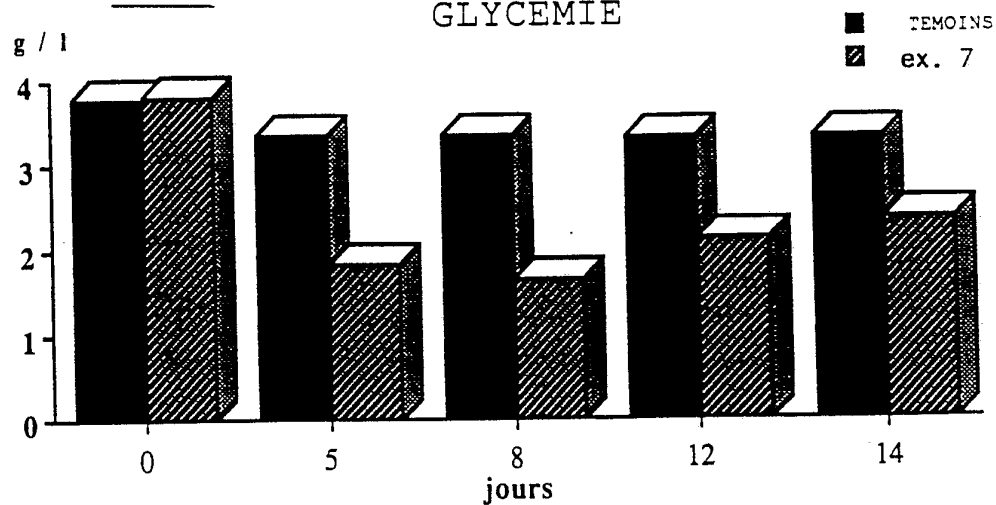
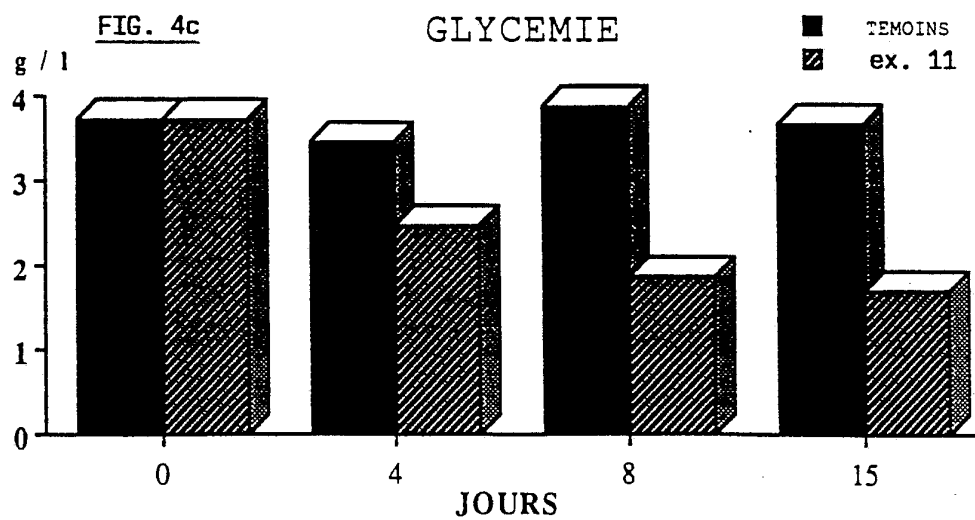
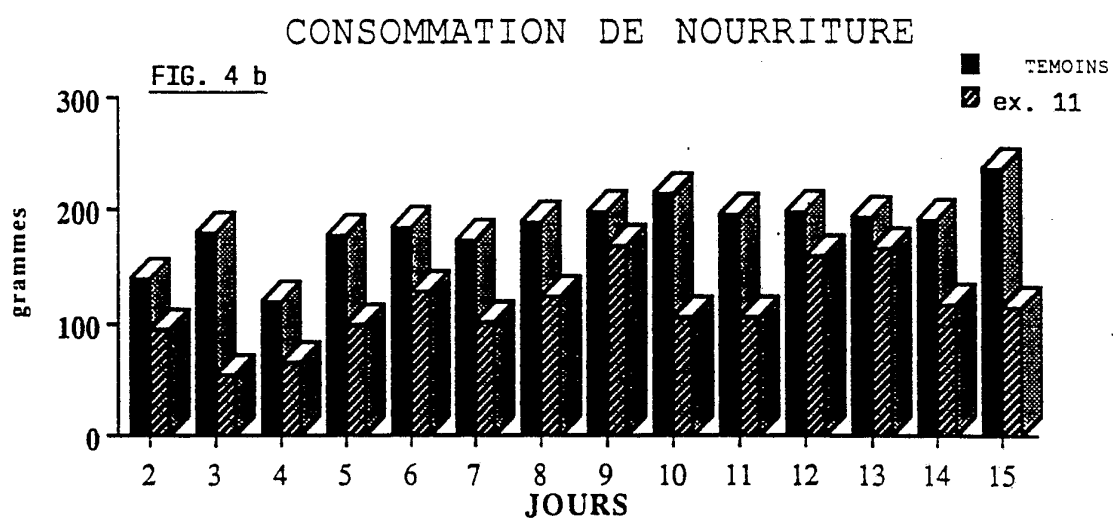
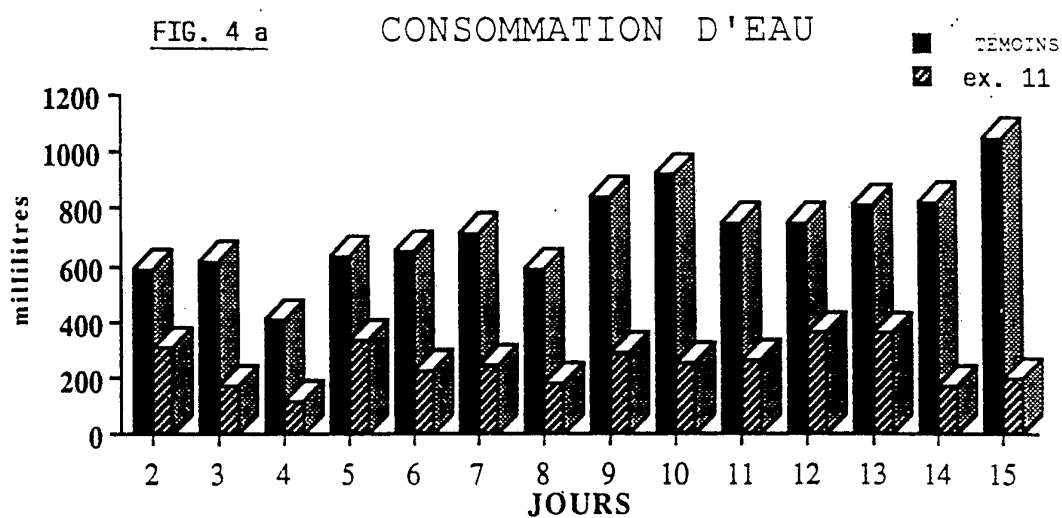


FIG. 3c

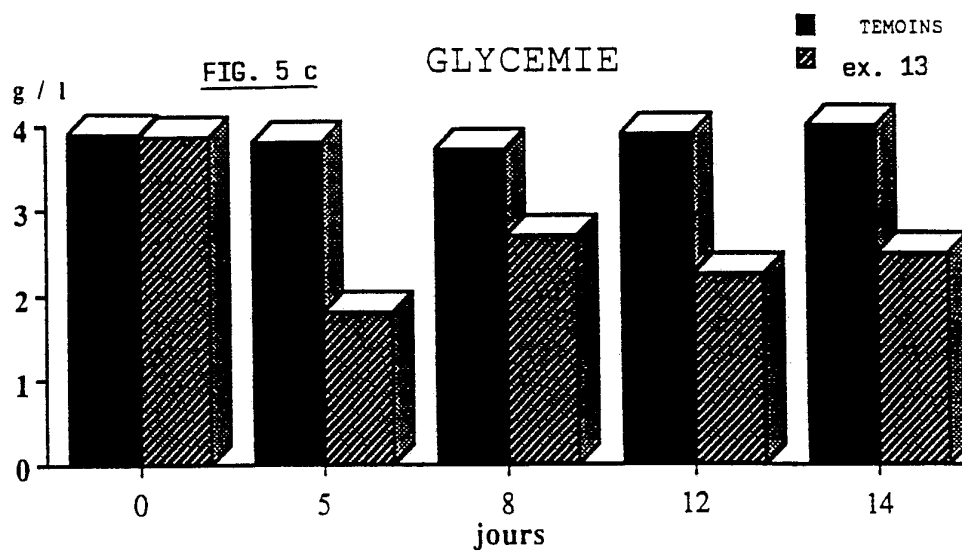
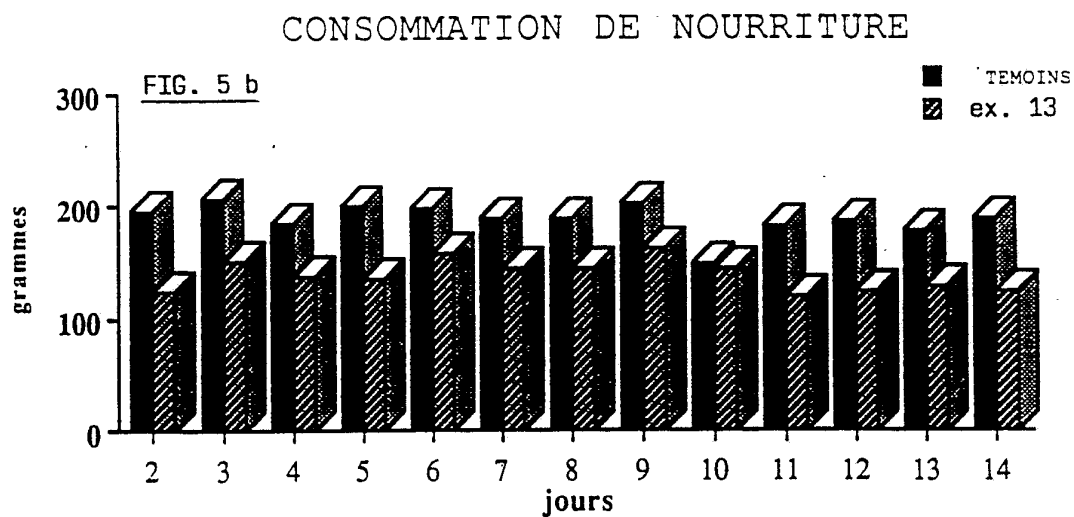
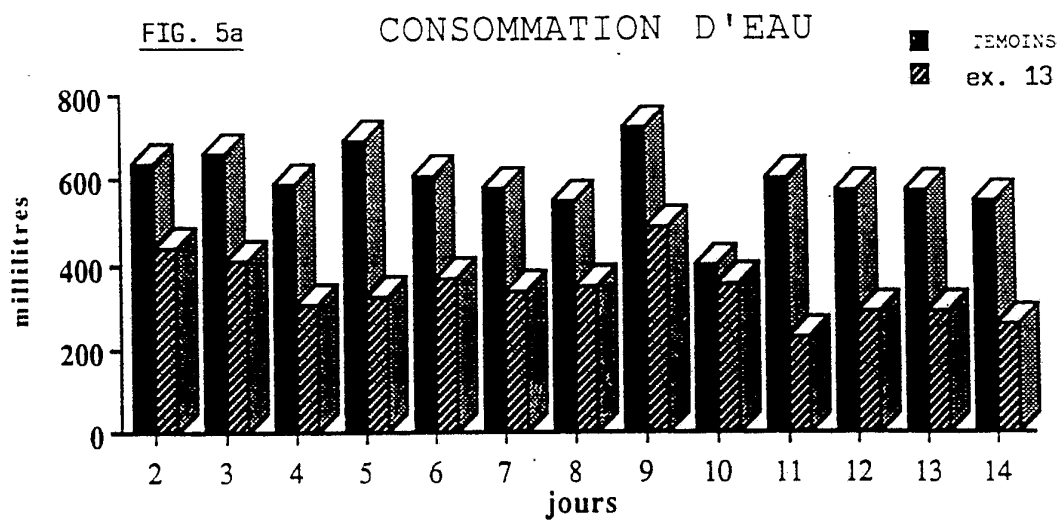
GLYCEMIE



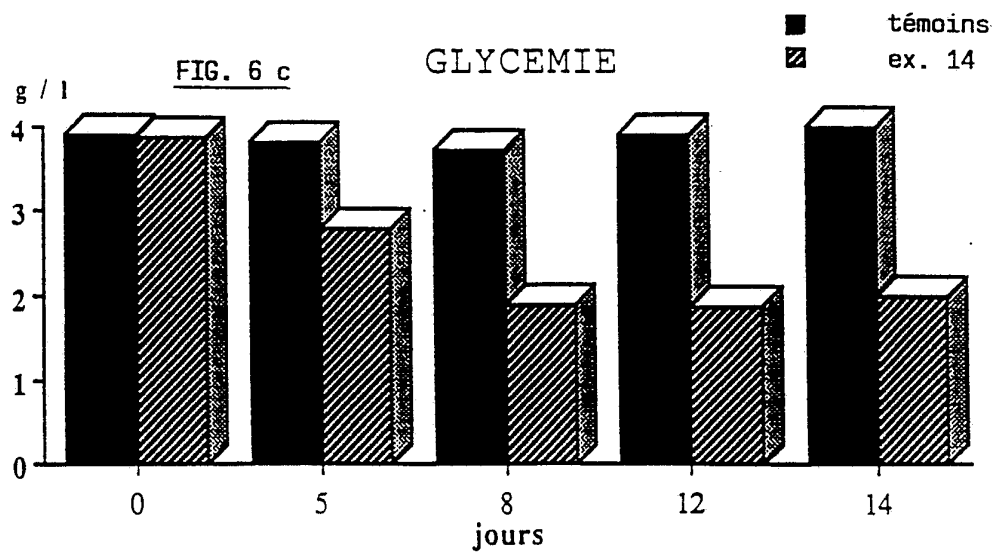
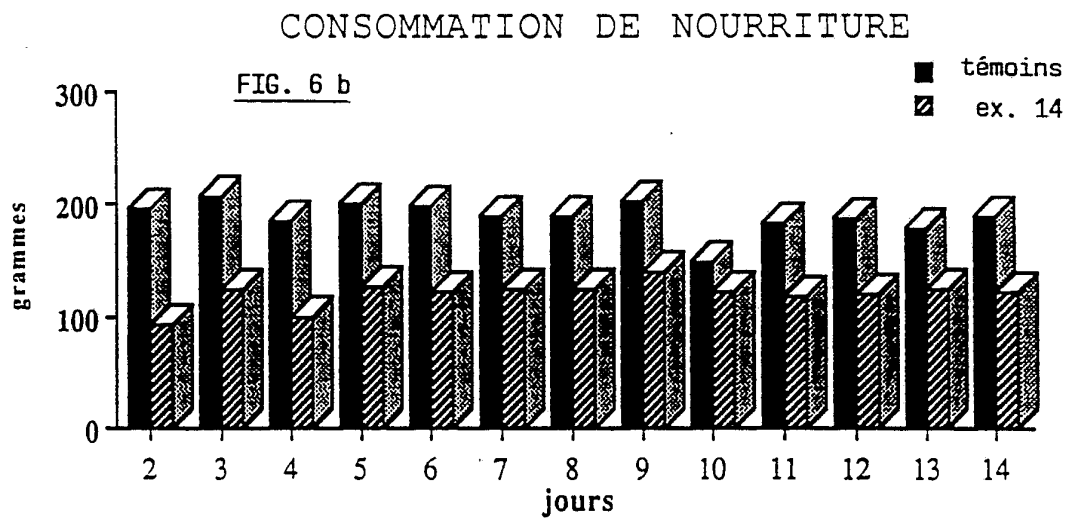
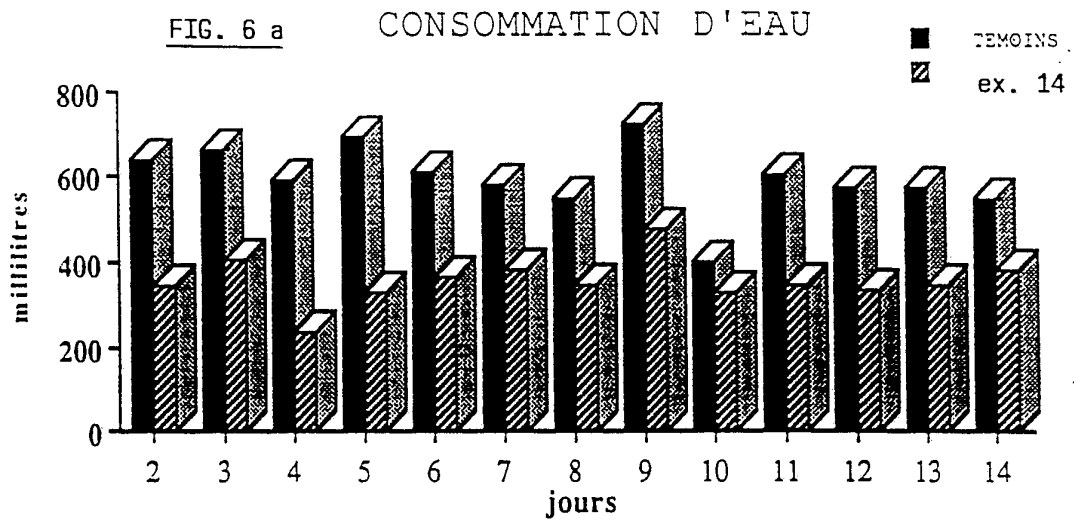
4/7



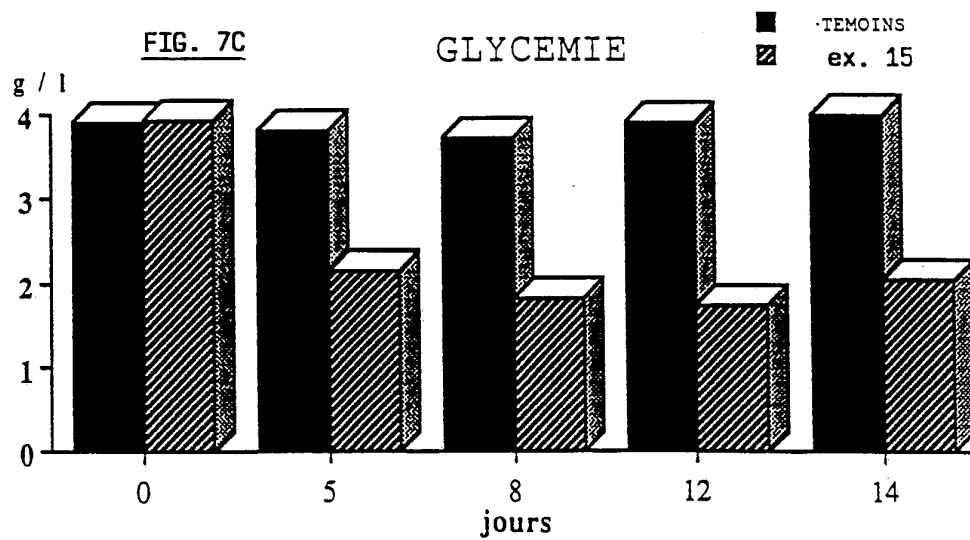
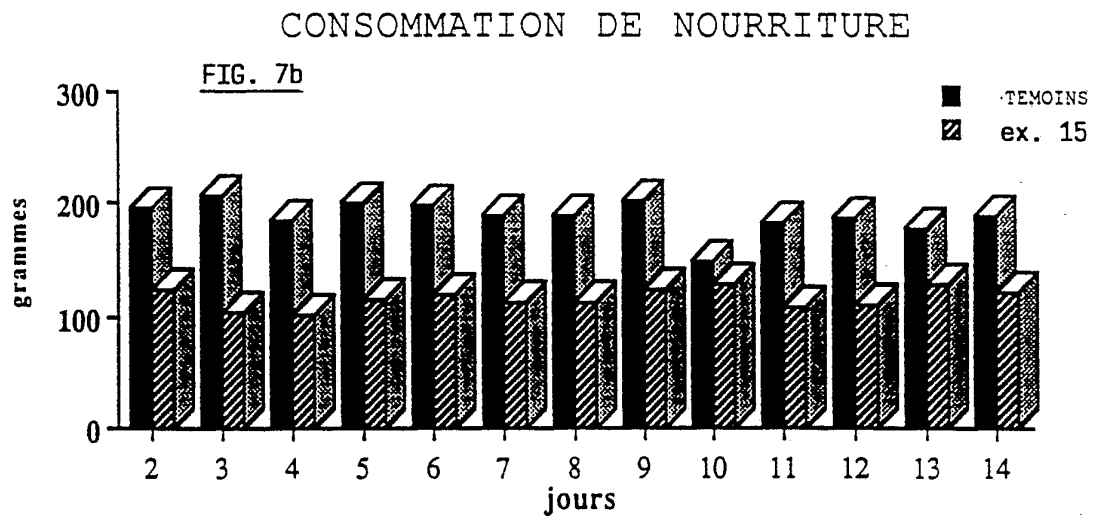
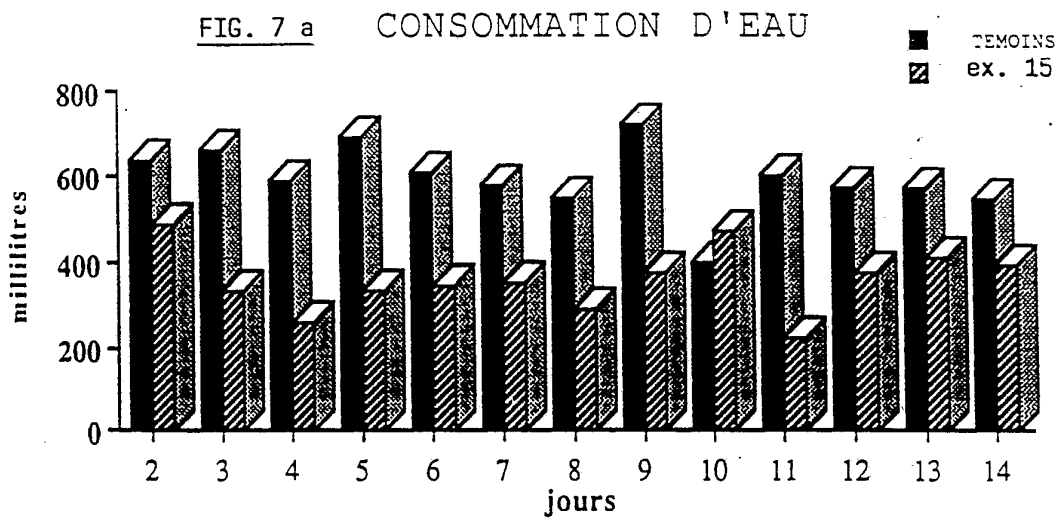
5/7



6/7



7/7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ A61K33/24; //(A61K33/24, 31:53, 31:52, 31:505, 31:415, 31:40, 31:27, 31:195, 31:19, 31:05)

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)

- Int. Cl.⁵ A61K ; C01G

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,3 297 733 (W. A. KORNICKER) 10 January 1967 see column 1, line 11 - line 52	1-20
A	WO,A,9 116 907 (JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY) 14 November 1991 see abstract	1-20
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY DALTON TRANSACTIONS vol. 1973, No. 20, 1973, LETCHWORTH GB pages 2082 - 2086 J. C. DEWAN ET AL. 'Chrystal Structures of Tris(NN-diethyldithiocarbamate)oxo-niobium (v) and-vanadium(v)' see page 2082, column 1 - column 2	1-20
./.		

☐ 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
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "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)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 1993 (03.05.93)

Date of mailing of the international search report

21 May 1993 (21.05.93)

Name and mailing address of the ISA

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer:

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00067

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,3 643 001 (DUBRULLE D. A.) 23 June 1988 see abstract	1-20
A	EP,A,0 388 245 (TERUMO K. K.) 19 September 1990 see abstract	1-20
A	EP,A,0 264 278 (POSNER B. I.) 20 April 1988 cited in the application see abstract	1-20

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300067
SA 69965

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

03/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3297733		None	

WO-A-9116907	14-11-91	AU-A- 7854091	27-11-91

DE-A-3643001	23-06-88	None	

EP-A-0388245	19-09-90	JP-A- 2202823	10-08-90

EP-A-0264278	20-04-88	CA-A- 1277599	11-12-90
		AU-B- 602927	01-11-90
		AU-A- 7979387	21-04-88
		DE-A- 3775331	30-01-92
		JP-A- 63179828	23-07-88
		US-A- 4882171	21-11-89
		US-A- 5069913	03-12-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00067

Demande internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K33/24; //(A61K33/24, 31:53, 31:52, 31:505, 31:415, 31:40, 31:27, 31:195, 31:19, 31:05)		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K ; C01G	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	US, A, 3 297 733 (W. A. KORNICKER) 10 Janvier 1967 voir colonne 1, ligne 11 - ligne 52 ---	1-20
A	WO, A, 9 116 907 (JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY) 14 Novembre 1991 voir abrégé ---	1-20
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY DALTON TRANSACTIONS vol. 1973, no. 20, 1973, LETCHWORTH GB pages 2082 - 2086 J. C. DEWAN ET AL. 'Crystal Structures of Tris(NN-diethyldithiocarbamate)oxo-niobium (v) and-vanadium(v)' voir page 2082, colonne 1 - colonne 2 --- -/-	1-20
⁹ Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "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 postérieurement à la date de dépôt international ou à 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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 03 MAI 1993		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 21. 05. 93
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé LEHERTE C.F.M.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	DE,A,3 643 001 (DUBRULLE D. A.) 23 Juin 1988 voir abrégé ---	1-20
A	EP,A,0 388 245 (TERUMO K. K.) 19 Septembre 1990 voir abrégé ---	1-20
A	EP,A,0 264 278 (POSNER B. I.) 20 Avril 1988 cité dans la demande voir abrégé -----	1-20

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300067
SA 69965

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

03/05/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3297733		Aucun	
WO-A-9116907	14-11-91	AU-A- 7854091	27-11-91
DE-A-3643001	23-06-88	Aucun	
EP-A-0388245	19-09-90	JP-A- 2202823	10-08-90
EP-A-0264278	20-04-88	CA-A- 1277599	11-12-90
		AU-B- 602927	01-11-90
		AU-A- 7979387	21-04-88
		DE-A- 3775331	30-01-92
		JP-A- 63179828	23-07-88
		US-A- 4882171	21-11-89
		US-A- 5069913	03-12-91

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82