



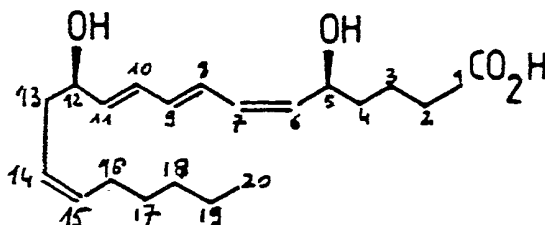
# PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE DE LEUCOTRIÈNE B<sub>4</sub> SOUS SA CONFIGURATION 6Z, 8E, 10E ET PRODUITS INTERMÉDIAIRES.

La présente invention concerne un procédé de synthèse stéréospécifique de leucotriène B<sub>4</sub> (ci-après désigné par LTB<sub>4</sub>), sous sa configuration 6Z, 8E, 10E (ou 6-cis, 8-trans, 10-trans) et certains produits intermédiaires obtenus au cours de ce procédé.

On sait que les leucotriènes sont des métabolites de l'acide arachidonique dans les leucocytes. L'acide arachidonique est transformé en un composé époxyde instable dénommé leucotriène A<sub>4</sub>, qui est lui-même transformé par la 5-lipoxygénase en LTB<sub>4</sub>. Le LTB<sub>4</sub> provoque l'adhésion et le mouvement chemotactique des leucocytes et stimule l'aggrégation, la libération d'enzymes et la formation de superoxydes dans les neutrophiles. Le LTB<sub>4</sub> est donc impliqué dans les processus inflammatoires et allergiques.

Le LTB<sub>4</sub> peut difficilement être isolé en quantités suffisantes à partir de ses sources biologiques et il est de plus en plus demandé pour des études pharmacologiques, en particulier dans le cadre de recherches biologiques sur les processus inflammatoires. Dans ces recherches, il est extrêmement important d'obtenir le leucotriène sous une forme stéréospécifique bien déterminée.

La présente invention concerne un procédé de synthèse stéréospécifique du LTB<sub>4</sub> sous sa forme 6Z, 8E, 10E, qui a pour formule :



Ce leucotriène a donc dans sa partie triénique centrale une stéréochimie cis, trans, trans.

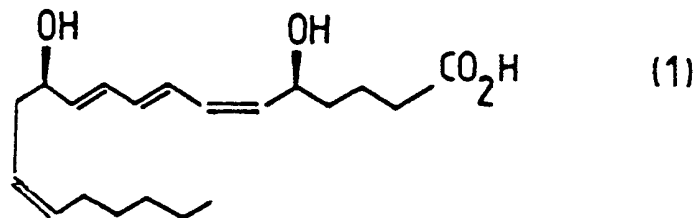
On a proposé de nombreux procédés de synthèse de LTB<sub>4</sub> ayant cette structure, en particulier par des réactions de Wittig. De tels procédés sont décrits, par exemple, dans les documents suivants :

- E.J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion JACS 1980, 102, 7984 ; E.J. Corey, A. Marfat, J. Munroe, K.S. Kim, P.B. Mopkuis, F. Brion, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1077 ; Y. Guindon, R. Zamboni, C. Lau, J. Rokach, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 739 ;  
5 R. Zamboni, J. Rokach, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2631 ; L.J. Mills, P.C. North, Tetrahedron Lett. 1983, 24, 409 ; K.C. Nicolson, R.E. Zipkin, R.E. Dolle, B.D. Harris, JACS 1984, 106, 3548 ; C.K. Hen, D. Di Tullio, Y.F. Wang, C.J. Sih, J. Org. Chem 1986, 51, 1253 ; Y. Le Merrer, C. Gravier, D. Languin-Micas, J.C. Depezay, Tetrahedron  
10 Lett. 1986, 27, 4161 ; Y. Kobayashi, T. Shimazaki, F. Seto , Tetrahedron Lett. 1987, 47, 5849 ; Y. Guindon, D. Delorme, C.K. Len, R. Zamboni, J. Org. Chem 1988, 53, 267 ; Y. Le Merrer, C. Granier-Pelletier, D. Micas-Languin, M. Mestre, A. Dureault, J.C. Depezay, J. Org. Chem 1989, 54, 2409 ; M. Avignon-Tropis, M.  
15 Treilhov, J. Lebreton, J.R. Pougny, I. Frechard-Ortuno, C. Huynh, G. Linstrumelle, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6335 ; Y. Kobayashi, T. Shimazaki, H. Taguchi, F. Seto, J. Org. Chem 1990, 55, 5324 ; M. Avignon-Tropis, M. Treilhov, J.R. Pougny, I. Frechard-Ortuno, G. Linstrumelle, Tetrahedron Lett. 1991, 35, 7279 ; M. Avignon-Tropis,  
20 J.M. Berjeaud, J.R. Pougny, I. Frechard-Ortuno, D. Guillerm, G. Linstrumelle, J. Org. Chem 1992, 57, 651 ; M. Treilhov, A. Fauve, J.R. Pougny, J.C. Promé, M. Veschambre, J. Org. Chem 1992, 57, 3203.

Cependant, ces procédés ne permettent pas d'obtenir, avec  
25 un bon rendement et une bonne stéréospécificité, le LTB<sub>4</sub> ayant la configuration cis, trans, trans désirée.

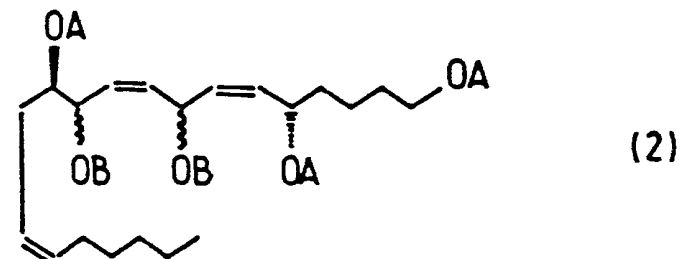
La présente invention concerne un procédé, qui permet d'obtenir le LTB<sub>4</sub> désiré avec un meilleur rendement et une bonne stéréospécificité.

30 La présente invention a donc pour objet un procédé de synthèse stéréospécifique de LTB<sub>4</sub> de configuration 6Z, 8E, 10E ayant pour formule

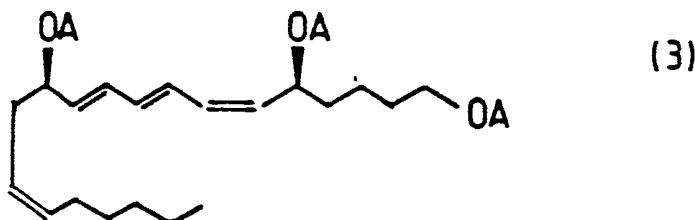


caractérisé par le fait que :

1) on prépare un dibenzoate de formule (2) :



- 5 formule (2) dans laquelle A représente un radical silyle, en particulier tertibutyldiméthylsilyle (ci-après désigné par TBDMS) ou tertibutyldiphénylsilyle (ci-après désigné par TBDPS), les trois groupes A pouvant être des radicaux silyle différents l'un de l'autre et B représente un radical benzoyle non substitué ou benzoyle
- 10 substitué par un radical alkyle ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence un radical benzoyle non substitué (ci-après désigné par Bz) ;
- 2) on fait subir au dibenzoate de formule (2) une élimination réductrice contrôlée à l'aide d'un amalgame de sodium à une température comprise entre -10°C et -30°C, en présence d'un solvant, de façon à
- 15 obtenir un triéther de formule (3) :

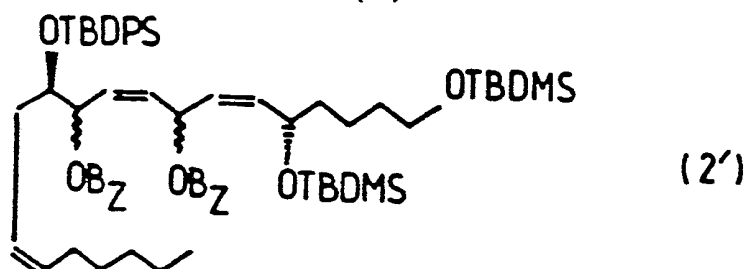


dont on transforme, ensuite, les groupes -OA en positions 5 et 12 en groupe -OH et le groupe -CH<sub>2</sub>OA en position 1 en groupe -COOH pour obtenir le LTB<sub>4</sub> de formule (1).

- 20 Comme solvant, on utilise, de préférence, le tétrahydrofuranne, le méthanol ou leurs mélanges.

Dans la présente description et dans les revendications, les radicaux A et B correspondent toujours aux définitions qui viennent d'en être fournies.

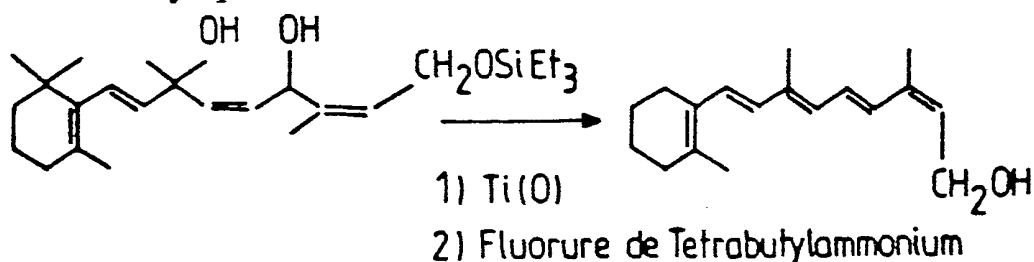
- De préférence, dans le dibenzoate de formule (2), les fonctions alcool en positions 1 et 5 sont substituées ou bloquées par des radicaux tertibutyldiméthylsilyle alors que l'alcool en position 12 est substitué par un radical tertibutyldiphénylsilyle. Le radical B est, de préférence, un radical benzoyle non substitué (Bz). Le composé préféré est donc le dibenzoate de formule (2') :



10

Selon l'invention, on a donc trouvé qu'il est possible de former un diène tout trans à partir d'un dibenzoate allylique tout en conservant la stéréochimie de la double liaison voisine.

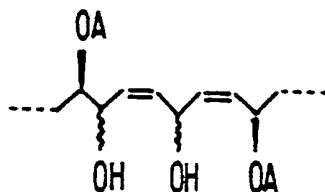
- Il était connu dans la synthèse de la vitamine A et du 13-cis rétinol (G. Solladié, A. Girardin, G. Lang, J. Org. Chem. 1989, 54, 2620) de réaliser la réaction de formation d'un diène tout trans à partir d'un diol allylique avec le titane basse valence [Ti(O)] :



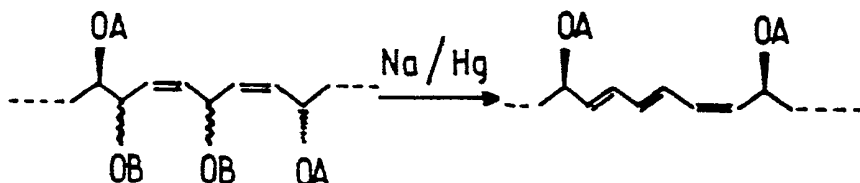
Et = Ethyle

20

On pouvait donc penser que cette réaction serait possible lorsque l'on traite l'alcool précurseur du dibenzoate de formule (2) dont la configuration centrale s'écrit :

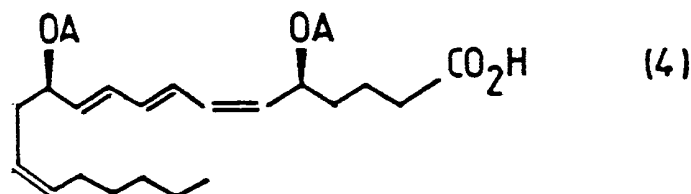


mais il s'est avéré que, dans le cas de la présence d'un alcool  
secondaire allylique d'un côté et d'un alcool secondaire bis-allylique de  
l'autre, la réduction par [Ti(O)] ne donne pas de bons résultats. En  
5 revanche, on a trouvé, selon l'invention et de façon imprévisible et  
surprenante, qu'en protégeant les deux alcools sous forme de  
dibenzoate et en utilisant l'amalgame de sodium au lieu du [Ti(O)] pour  
le transfert monoélectronique, la réaction était tout à fait possible dans  
d'excellentes conditions, le rendement en triène cis, trans, trans, étant  
10 quantitatif. La réaction peut être schématisée de la façon suivante :



Selon l'invention, le triéther triénique de formule (3) est,  
de préférence, transformé en LTB<sub>4</sub> de formule (1) de la façon  
suivante :

15 1) dans un premier stade, on fait réagir le triéther de formule (3) avec  
le dichromate de pyridinium à température ambiante en présence  
d'un solvant, de préférence le diméthylformamide, de façon à obtenir  
l'acide de formule (4) :



20 et

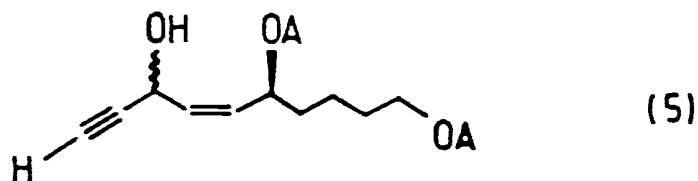
2) dans un second stade, on traite l'acide de formule (4) par une  
solution de fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant, de  
préférence le tétrahydrofurane, pour obtenir le LTB<sub>4</sub> de  
formule (1).

25 En effet, on a également trouvé, de façon surprenante,  
qu'il était possible de couper l'éther silylé en bout de chaîne et de

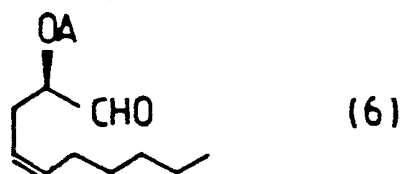
l'oxyder par le dichromate de pyridinium, sans toucher aux deux autres éthers silylés en positions 5 et 12.

De préférence, le dibenzoate de formule (2) est préparé par le procédé suivant :

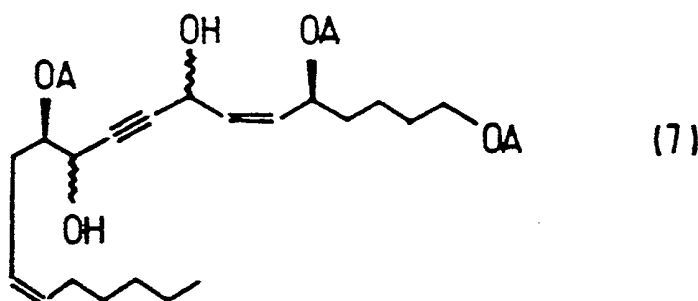
- 5 1) dans une première étape, on fait réagir un alcool propargylique de formule (5) :



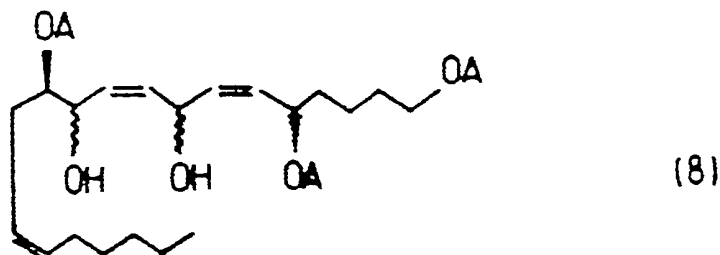
et un aldéhyde de formule (6) :



- 10 l'alcool propargylique de formule (5) étant préalablement traité par le n-butyllithium, à une température comprise entre -70°C et -90°C, dans un solvant, de préférence le tétrahydrofuranne, puis réagissant avec l'aldéhyde de formule (6) dissous dans un solvant, de préférence le tétrahydrofuranne, la température étant progressivement ramenée à la
- 15 température ambiante, de façon à obtenir le diol propargylique de formule (7) :



- 2) dans une deuxième étape, on réduit le diol propargylique de formule (7) en solution dans un solvant, de préférence l'hexane, avec le catalyseur de Lindlar en présence de quinoléine à température
- 20 ambiante de façon à obtenir le diol de formule (8) :



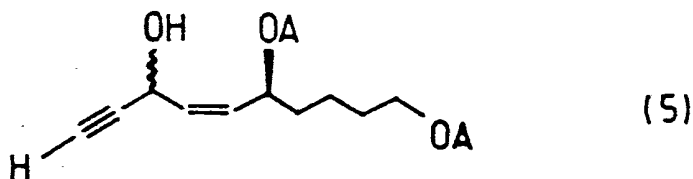
et

- 3) dans une troisième étape, le diol de formule (8) est traité par le chlorure de benzoyle en solution dans un solvant, de préférence la pyridine, à température ambiante, de façon à obtenir le dibenzoate de formule (2) défini ci-dessus.

L'aldéhyde de formule (6) défini ci-dessus est un composé connu qui a, par exemple, été décrit dans G. Solladié, C. Hamdouchi, C. Ziani-Charif - *Tétrahedron Asymmetry*, 1991 2, 457.

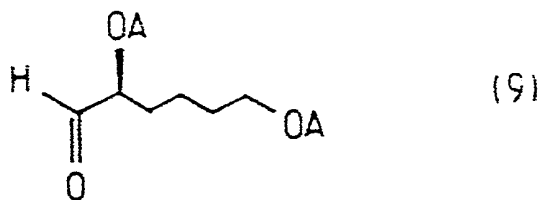
- Le catalyseur de Lindlar est constitué de Pd/CaCO<sub>3</sub>/PbO; il est, par exemple, décrit dans "Fieser and Fieser" "Reagents for organic synthesis" - J. Wiley, 1967 - Vol. 1 page 566.

On prépare, de préférence, l'alcool propargylique de formule (5) :

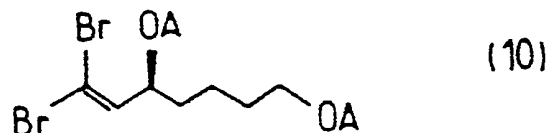


- par le procédé suivant :

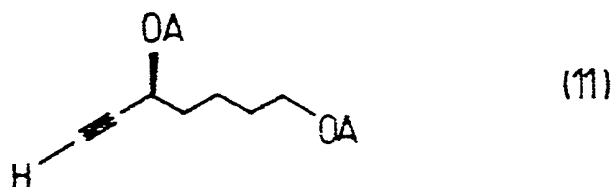
- 1) dans une première étape, on utilise, comme produit de départ, l'aldéhyde de formule (9) :



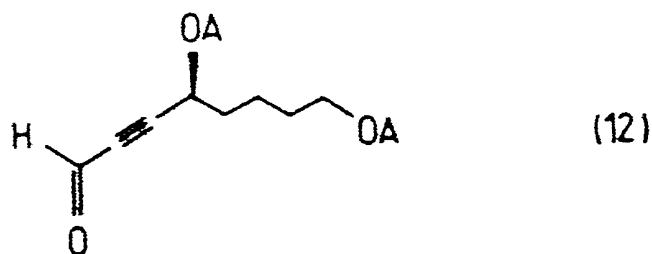
- ce composé ayant été décrit, pour A = TBDMS à la 8ème étape de l'exemple de la demande de brevet français 92-08978 déposée par la demanderesse le 21 Juillet 1992, et on le fait réagir avec de la triphénylphosphine et du zinc en poudre dans un solvant, de préférence le dichlorométhane, puis avec CBr<sub>4</sub>, à température ambiante, de façon à obtenir le dibromure de formule (10) :



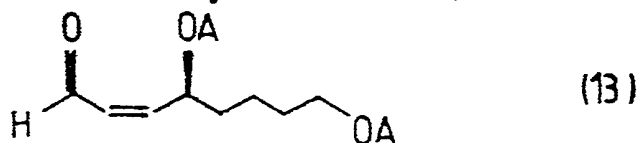
- 2) dans une deuxième étape, on fait ensuite réagir le dibromure de formule (10) avec du n-butyllithium à une température inférieure à -50°C, de préférence de l'ordre de -80°C, dans un solvant, de préférence le tétrahydrofuranne, pour obtenir l'alcyne de formule (11) :



- 3) dans une troisième étape, on fait réagir l'alcyne de formule (11) en solution dans un solvant, de préférence le tétrahydrofuranne, avec une solution de n-butyllithium à une température comprise entre -70°C et -90°C puis avec une solution de N-formylpiperidine, la température étant ramenée progressivement à la température ambiante, de façon à obtenir l'aldéhyde propargylique de formule (12) :



- 4) dans une quatrième étape, on met l'aldéhyde de formule (12) en présence du catalyseur de Lindlar et de quinoléine en milieu solvant, de préférence le tétrahydrofuranne, sous atmosphère d'hydrogène, de façon à obtenir l'aldéhyde de formule (13) :



20

et

- 5) dans une cinquième étape, on dissout l'aldéhyde de formule (13) dans un solvant, en particulier le tétrahydrofuranne, puis on ajoute

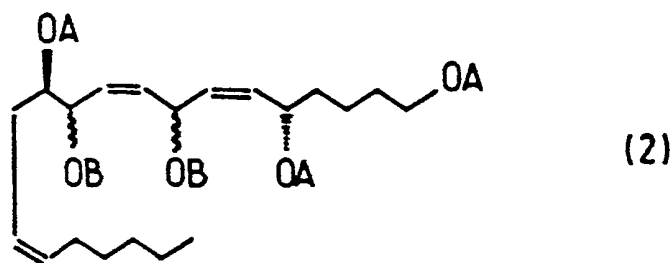
du bromure d'acétylène-magnésium de façon à obtenir l'alcool propargylique de formule (5).

Dans toute la présente description et dans les revendications, le terme "température ambiante" désigne une température dans la gamme de celles susceptibles d'être atteintes dans un local fermé non climatisé en climat tempéré, c'est-à-dire une température approximativement comprise entre 5 et 35°C.

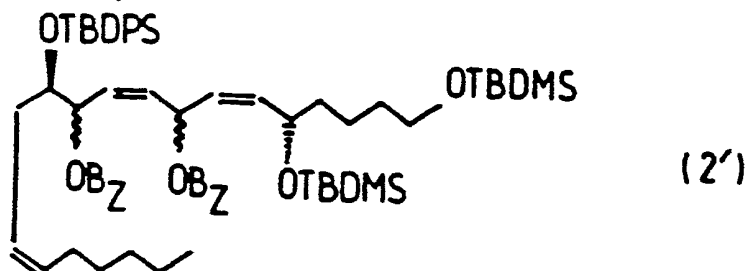
Plusieurs des composés préparés comme produits intermédiaires au cours du processus de préparation ci-dessus défini sont nouveaux. C'est le cas des composés de formule 2 à 5, 7, 8 et 10 à 13.

Par conséquent, la présente invention a également pour objet, à titre de composés chimiques nouveaux utiles comme produits intermédiaires, les composés suivants :

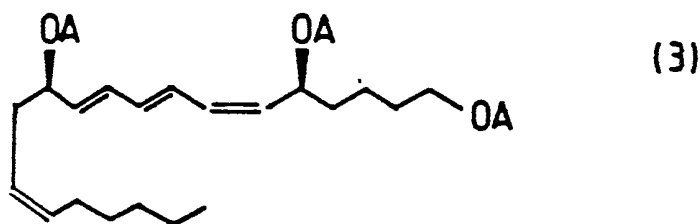
a) le dibenzoate de formule



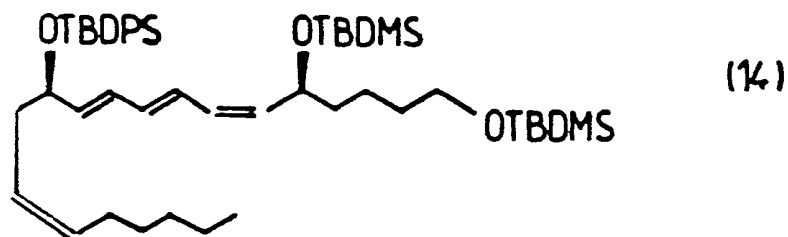
de préférence, le dibenzoate de formule



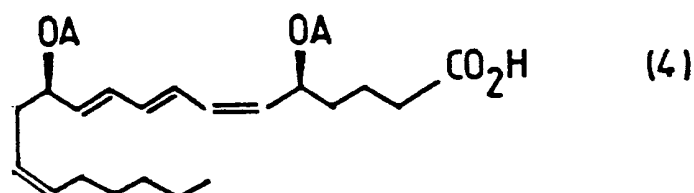
b) le triène de formule



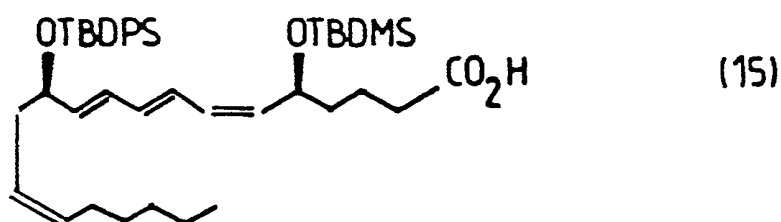
de préférence, le triène de formule



c) l'acide de formule

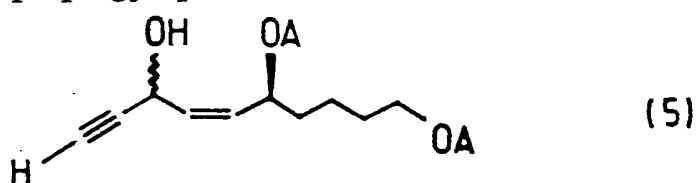


de préférence, l'acide de formule

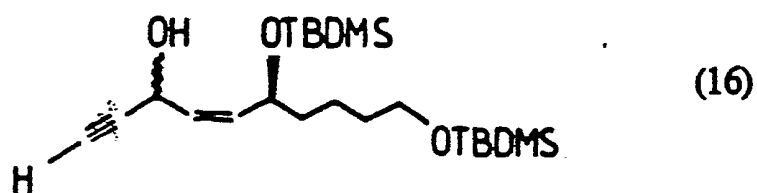


5

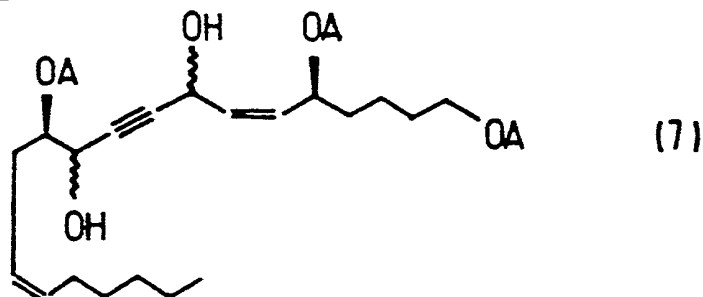
d) l'alcool propargylique de formule



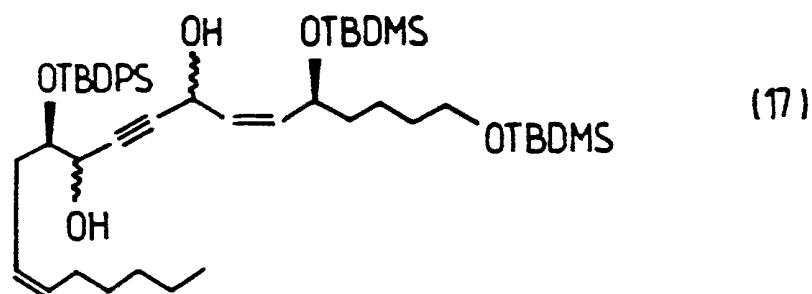
de préférence, l'alcool propargylique de formule



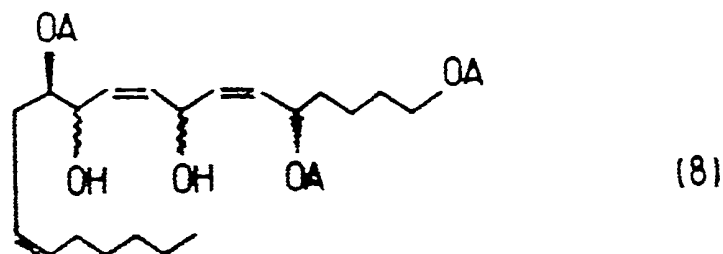
10 e) le diol propargylique de formule



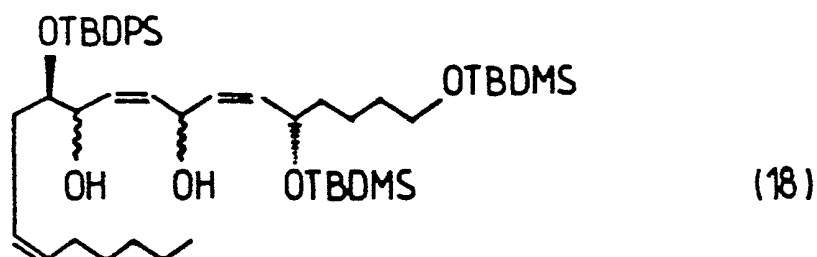
de préférence le diol propargylique de formule



f) le diol de formule

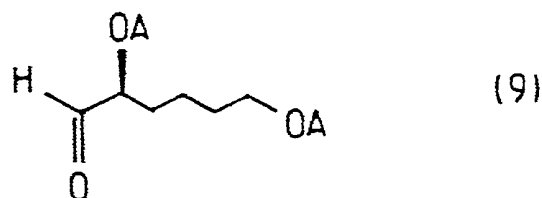


de préférence, le diol de formule



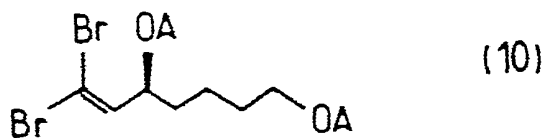
5

g) l'aldéhyde de formule



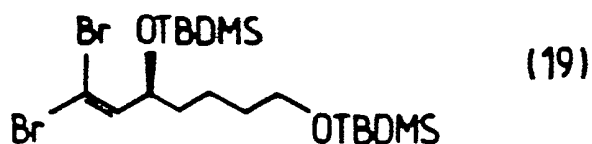
où l'un au moins des deux groupes A représente TBDPS

h) le dibromure de formule

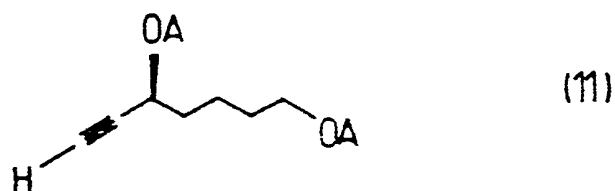


10

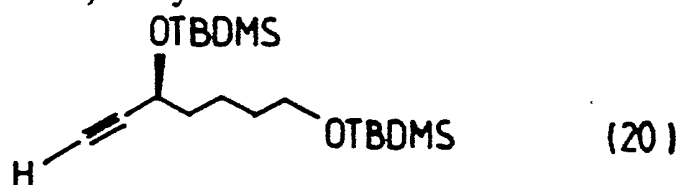
de préférence, le dibromure de formule



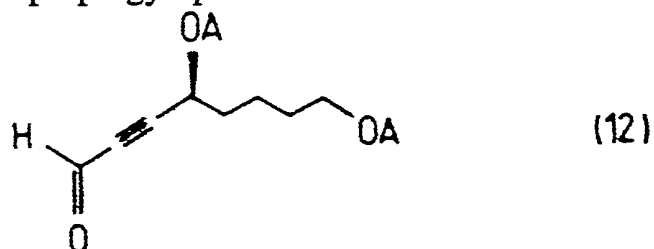
i) l'alcyne de formule



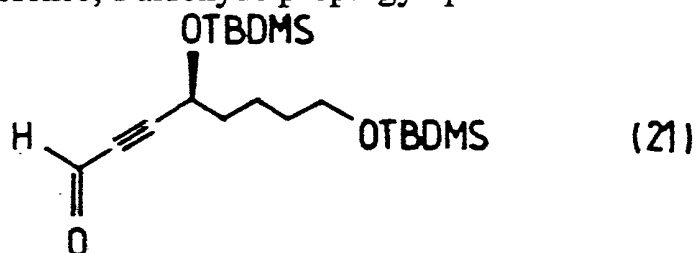
de préférence, l'alcyne de formule



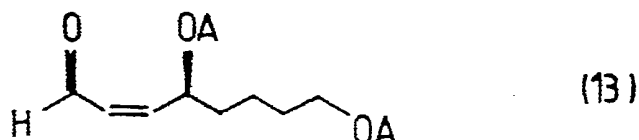
5 j) l'aldéhyde propargylique de formule



de préférence, l'aldéhyde propargylique de formule

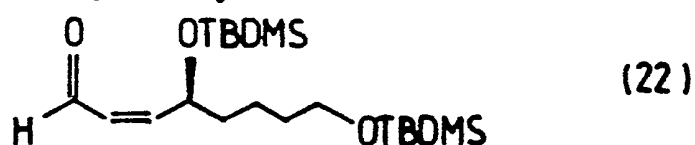


k) l'aldéhyde de formule



10

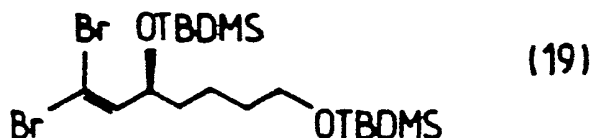
de préférence, l'aldéhyde de formule



Un exemple de préparation est donné ci-après, à titre purement illustratif et non limitatif.

**EXEMPLE**

**1ère étape : Préparation de [(S)-3,7-bis(t-butyldiméthylsilyloxy)-1,1-dibromo heptène de formule**

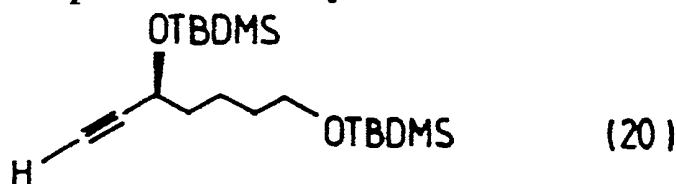


- 5 On ajoute une solution de triphénylphosphine (14,5 g, 55 mmol., 10 équivalents) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) sur du zinc en poudre (3,6 g, 55 mmol., 10 équivalents). On ajoute ensuite une solution de CBr<sub>4</sub> (18,25 g, 55 mmol., 10 équivalents) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml). On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 24 heures à température
- 10 ambiante et on ajoute le (-)-2(S)-2,6-bis(t-butyldiméthylsilyloxy)-hexan-1-al (2,0 g, 55 mmol.) en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Après agitation pendant 2 heures, on ajoute de l'hexane et on filtre les solides. On lave le solide à l'hexane, on évapore les solvants. Le brut de la réaction est ensuite chromatographié sur silice (éther/hexane : 1/100).
- 15 On obtient 2,6 g de dibromure (19) pur (91 %).

Les caractéristiques du produit obtenu sont les suivantes :

- a)  $[\alpha]_D = -2,5$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)
- b) <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 6,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-2), 4,27 (m, 1H, H-3), 3,61 (t, 2H, J = 6,1 Hz, H-7), 1,6-1,3 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 0,89 et 0,88 (2s, 18 H, t-Bu), 0,08, 0,06 et 0,05 (3s, 12 H, CH<sub>3</sub>-Si)
- 20 c) <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  : 142,2 (C-2), 88 (C-1), 73,5 (C-3), 63 (C-7), 36,6 et 32,6 (C-4, C-5), 26 et 25,8 (t-Bu), 21,3 (C-6), 18,4 et 18,1 (C-Si), -4,5, -4,9 et -5,3 (CH<sub>3</sub>-Si).

- 25 **2ème étape : Préparation de l'alcyne de formule**



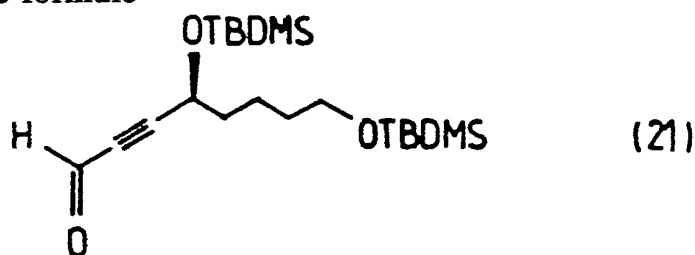
Le dibromure (19) (2,6 g, 5 mmol.) est dissous dans le tétrahydrofuranne (THF) (70 ml) et refroidi à -78°C. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution 1,45 M dans l'hexane (8,6 ml, 12,5 mmol.,

2,5 équivalents). La réaction est maintenue sous agitation pendant 1 heure à  $-78^{\circ}\text{C}$  et pendant 1 heure à température ambiante. On dilue avec de l'éther et on hydrolyse avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  puis on lave avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . Après extraction à l'éther, le produit est purifié sur colonne de silice (éther/hexane : 1/50) pour conduire à 1,57 g (88%) de l'alcyne (20).

Les caractéristiques du produit obtenu sont les suivantes :

- a)  $[\alpha]_{\text{D}} = -27$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )
- b)  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 4,33 (dt, 1H,  $J = 2,1$  et  $6,2$  Hz, H-3), 3,61 (t, 2H,  $J = 6,1$  et  $1$  Hz, H-7), 2,36 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-1), 1,7-1,4 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 0,90 et 0,89 (2s, 18H, t-Bu), 0,13, 0,10 et 0,04 (3s, 12H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ),
- c)  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 85,6 (C-1), 71,9 (C-2), 63 (C-3), 62,7 (C-7), 38,4 et 32,4 (C-4 et C-5), 26 et 25,7 (t-Bu), 21,6 (C-6), 18,3 et 18,2 (C-Si), -4,57, -5,11 et -5,32 ( $\text{CH}_3\text{-Si}$ ).

3ème étape : Préparation de (-) 4(S)-4,8-bis(t-butyldiméthylsilyloxy)-2-octyn-1-al de formule

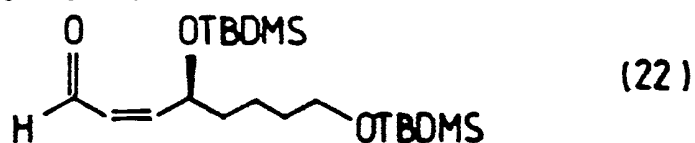


A l'alcyne (20) (1 g, 2,8 mmol.) en solution dans le THF (5 ml) est ajoutée, à  $-78^{\circ}\text{C}$ , une solution de 1,5 M de butyllithium dans l'hexane (3 ml, 4,5 mmol., 1,6 équivalent). Après l'addition, la température est remontée à  $-40^{\circ}\text{C}$  pendant 1 à 2 heures. On ajoute ensuite, à cette température, une solution de N-formylpiperidine (1 g, 8,8 mmol., 3,1 équivalents) dans le THF (5 ml). L'agitation est poursuivie pendant une heure à  $-40^{\circ}\text{C}$  et pendant une heure à température ambiante. Après dilution à l'éther, hydrolyse par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , lavage des phases organiques avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$  et évaporation des solvants, le produit est purifié par chromatographie (éther/hexane : 5/95). On obtient 0,9 g (83 %) de l'aldéhyde (21).

Les caractéristiques du produit obtenu sont les suivantes :

- a)  $[\alpha]_D = -31$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )
- b)  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  : 9,22 (s, 1H, H-1), 4,52 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz, H-4), 3,61 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz, H-8), 1,8-1,4 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 0,90 et 0,88 (2s, 18H, t-Bu), 0,13, 0,11 et 0,04 (3s, 12H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ),
- c)  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 176,1 (C-1), 97,5 et 83,5 (C-2, C-3), 62,6 (C-4, C-8), 37,5 et 32,2 (C-5, C-6), 25,8 et 25,6 (t-Bu), 21,4 (C-7), 18,2 et 18 (C-Si), -4,7, -5,2 et -5,4 ( $\text{CH}_3\text{-Si}$ ).

- 10 4ème étape : Préparation de (+) 4(S)-4,8-bis (t-butyltriméthylsilyloxy)-2(Z)-octen-1 al de formule

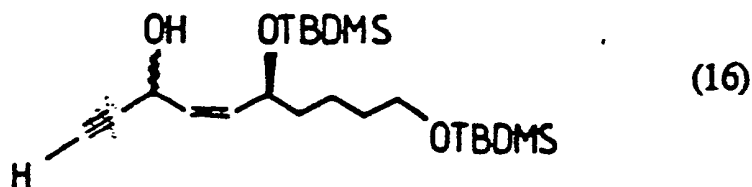


- 15 L'aldéhyde propargylique (21) (700 mg, 1,82 mmol.), est dissous dans le THF (70 ml). On ajoute le catalyseur de Lindlar (100 mg) et la quinoléine (100  $\mu\text{l}$ ). L'hydrogénation sous atmosphère d'hydrogène est poursuivie pendant une heure. Après dilution à l'éther, filtration sur silice et évaporation des solvants, le produit est purifié par chromatographie (éther/hexane : 5/2). On isole 580 mg (82 %) de l'aldéhyde de formule (22).

- 20 Les caractéristiques du produit obtenu sont les suivantes :

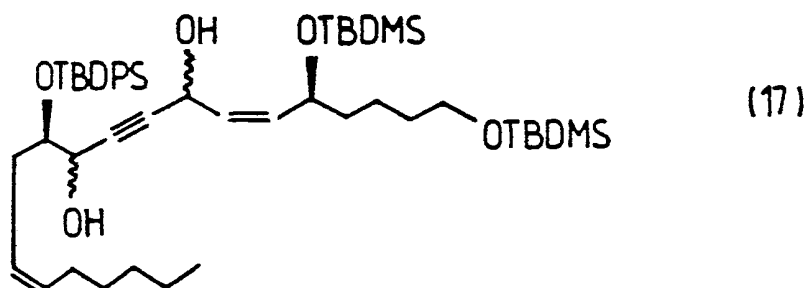
- a)  $[\alpha]_D = +9$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )
- b)  $^1\text{H}$  RMN :  $\delta$  : 10,09 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-1), 6,48 (dd, 1H,  $J = 8,3$  et  $11,5$  Hz, H-3), 5,89 (ddd, 1H,  $J = 1,1$ ,  $7,6$  et  $11,5$  Hz, H-2), 4,95 (m, 1H, H-4), 3,59 (t, 2H,  $J = 6,1$  Hz, H-8), 1,7-1,3 (m, 6H, H-5, H-6 et H-7), 0,87 et 0,86 (2s, 18H, t-Bu), 0,05, 0,02 et 0,01 (3s, 12H,  $\text{CH}_3\text{-Si}$ ),
- c)  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 191 (C-1), 154,5 et 128 (C-2 et C-3), 68,9 (C-4), 62,8 (C-8), 38 et 32,6 (C-5 et C-6), 25,9 et 25,7 (t-Bu), 21,5 (C-7), 18,3 et 18,1 (C-Si), -4,5, -4,8 et -5,4 ( $\text{CH}_3\text{-Si}$ ).

- 30 5ème étape : Préparation de 6(S)-6,10-bis(t-butyltriméthylsilyloxy)-3-hydroxy-4(Z)-decen-1-yne de formule

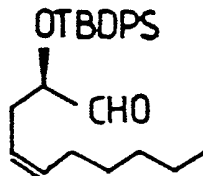


- A l'aldéhyde (22) (580 mg, 1,5 mmol.) en solution dans le THF (5 ml) est ajoutée, goutte à goutte, une solution 0,5 M de bromure d'acétylènemagnésium dans le THF (6 ml, 3 mmol., 2 équivalents).
- 5 Après 15 minutes, on hydrolyse le mélange réactionnel avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , on extrait à l'éther, on lave les phases organiques par une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . Après évaporation des solvants et purification par chromatographie, on isole 600 mg (97 %) d'alcool propargylique (16) (mélange de diastéréoisomères). La figure
- 10 1 représente le spectre RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$ , 200 M Hz). ( $[\alpha_D] = +11$  ( $C = 0,65$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).

6ème étape : Préparation de [14(Z), 5(S), 12(R)]-1,5-bis (t-butyldiméthylsilyloxy)-14-(t-butyldiphénylsilyloxy)-8,11-bis-hydroxy-14-eicosene-9-yne de formule :



- 15 L'alcool propargylique (16) (600 mg, 1,3 mmol., 1 équivalent) dans le THF (5 ml) est traité par une solution 1,5 M de n-butyllithium dans l'hexane (2 ml, 3mmol., 2,25 équivalents) ) à  $-78^\circ\text{C}$ . On laisse ensuite remonter la température à  $-40^\circ\text{C}$  pendant une à deux
- 20 heures et on ajoute, à cette température, le [4(Z), 2(R)]-2-(t-butyldiphénylsilyloxy)-4-decen-1-al de formule :



(600 mg, 1,3 mmol., 1 équivalent) en solution dans le THF (5 ml). L'agitation est poursuivie à  $-40^\circ\text{C}$  pendant une heure puis à

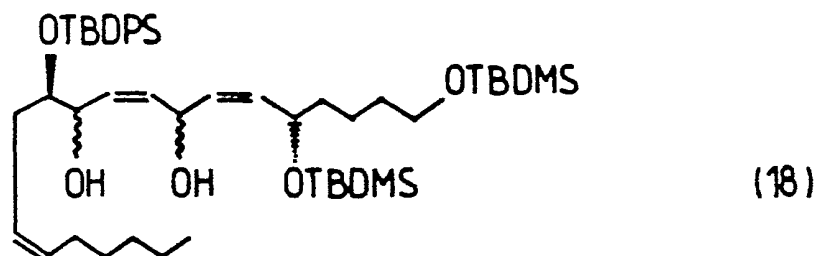
température ambiante pendant une heure. Après dilution à l'éther, hydrolyse avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , lavage des phases organiques avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , évaporation des solvants et purification par chromatographie (éther/hexane : 30/70), on obtient

5 850 mg (71 %) de diol propargylique (17) (mélange de diastéréoisomères). La figure 2 représente le spectre RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$ , 200 M Hz)

$([\alpha_D] = +11 \text{ (C = 2, CHCl}_3\text{)})$ .

7ème étape : Préparation de [6(Z), 9(Z), 14(Z), 5(S), 12 (R)]-1,5-bis

10 (t-butyl diméthylsilyloxy)-12-(t-butyl diphenylsilyloxy)-8,11-dihydroxy, 6, 9, 14-eicosatriène] de formule



Le diol propargylique (17) (400 mg, 0,5 mmol.) en solution dans l'hexane (40 ml) est réduit par le catalyseur de Lindlar

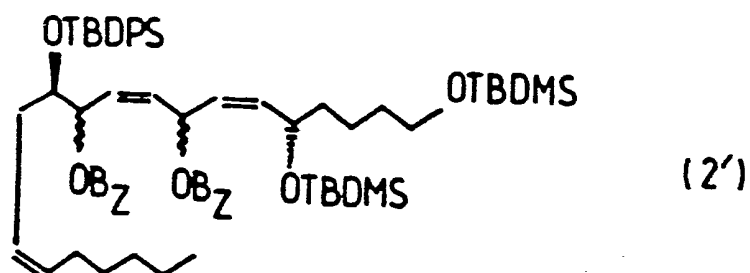
15 (200 mg) en présence de quinoléine (50 ml) sous atmosphère d'hydrogène pendant 4 heures. Après dilution à l'éther et filtration sur silicagel, les solvants sont évaporés et le produit purifié par chromatographie (éther/hexane : 50/50). On obtient 225 mg (55 %) de diol (18) sous forme de mélange de diastéréoisomères. La figure 3

20 représente le spectre RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$ , 200 M Hz) et la figure 4 le spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 M Hz)

$([\alpha_D] = +11 \text{ (C = 2, CHCl}_3\text{)})$ .

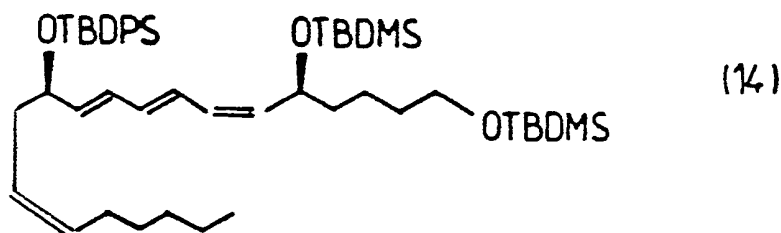
8ème étape : Préparation de [6Z, 9Z, 14Z, 5(S), 12(R)]-1,5-bis (t-butyl diméthylsilyloxy)-12-(t-butyl diphenylsilyloxy)-8,11-bis-benzoy-

25 6, 9, 14-eicosatriène de formule :



Le diol (18) (205 mg, 0,25 équivalent) en solution dans la pyridine (5 ml) est traité par du chlorure de benzoyle (150  $\mu$ l, 181,5 mg, 5 équivalents) à 0°C. Après trois heures d'agitation à température ambiante, on dilue avec de l'éther et on ajoute H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 5 %. La phase organique est lavée par une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et de NaCl. Après évaporation des solvants et purification par chromatographie (ether/hexane : 5/95), on isole 235 mg (90 %) de dibenzoate (2') sous forme de mélange de diastéréoisomères. La figure 5 représente le spectre RMN obtenu du <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 200 M Hz) et la figure 6 le spectre RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>, 200 M Hz).

**9ème étape : Préparation de [6Z, 8E, 10E, 14Z, 5(S), 12(R)]-1,5-bis(t-butyldiméthylsilyloxy)-12(t-butyldiphénylsilyloxy)-6, 8, 10, 14-eicosatetraène de formule :**



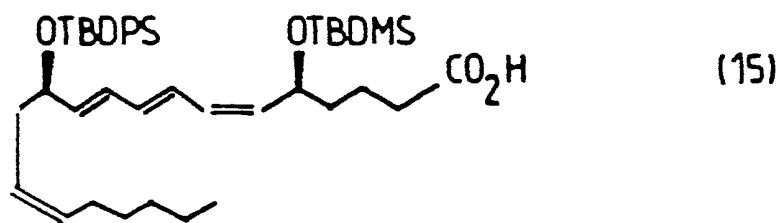
Le dibenzoate (2') (210 mg, 0,2 mmol.) en solution dans un mélange de THF (10 ml) et de méthanol (3 ml) est traité par Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200 mg) et après refroidissement à -20°C, par l'amalgame de sodium à 6 % en poids (1 g, 2,6 mmol., 13 équivalents) préparé selon "Reagents for Organic Synthesis, Fieser and Fieser, John Wiley, N.Y.. 1967, Vol.1, page 1030". Après deux heures de réaction, le mélange réactionnel est dilué à l'éther puis filtré sur gel de silice. Après évaporation des solvants, le produit est purifié par chromatographie. On obtient 130 mg (81 %) de triène (14) pur.

Le produit a les caractéristiques suivantes :

a)  $[\alpha]_D = + 48$  (c = 0,3, CHCl<sub>3</sub>)

- b)  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$ : 7,71 et 7,39 (2m, 10H, arom.H), 6,29 (dd, 1H,  $J = 11,1$  et  $14,3$  Hz, H-8), 6,08 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5,94 (t, 1H,  $J = 10,9$  Hz H-7), 5,92 (dd, 1H,  $J = 10,0$  et  $15,0$  Hz, H-9), 5,69 (dd, 1H,  $J = 6,8$ , et  $14,7$  Hz, H-11), 5,5-5,2 (m, 3H, H-6, H-14 et H-15), 4,55 (m, 1H, H-5), 4,22 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz, H-12), 3,63 (t, 2H,  $J = 6,1$  Hz, H-1), 2,30 (m, 2H, H-16), 1,88 (q, 2H,  $J = 6,4$  Hz, H-13), 1,7-1,2 (m, 12H, H-2, H-3, H-4, H-17, H-18, H-19), 1,11 (s, 9H, t-Bu), 0,95-0,85 (m, 21H, t-Bu, H-20), 0,11, 0,08 et 0,07 (3s, 12H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ),
- 10 c)  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 136,5, 135,5, 133,4, 132,1, 130,2, 127,5, 127,3 et 124,5 (8 vinyl C), 136 (2C), 135,9 (2C), 134,3, 134,1, 129,5, 129,4, 127,5 (2C) et 127,4 (2C) [10 arom.C], 74 et 69,1 (C-5 et C-12), 63,2 (C-1), 38,3, 36, 32,8, 31,5, 29,2 27,3, 22,6 et 21,8 (8 aliphat. C), 27,1, 26,0 et 25,9 (9C, t-Bu), 19,3, 18,4 et 18,2 (3C, t-Bu), 14,1 (C-20), -4,2, -4,8 et -5,3 ( $\text{CH}_3\text{-Si}$ ).
- 15

**10ème étape : Préparation de 5-(t-butyl-diméthylsilyloxy)-12-(t-butyl-diphénylsilyloxy)-LTB<sub>4</sub> de formule :**

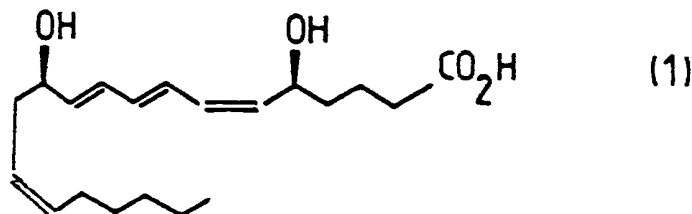


- Le triène (14) (100 mg, 0,12 mmol.) en solution dans le diméthylformamide est traité par le pyridinium dichromate (PDC) (450 mg, 1,2 mmol., 10 équivalents) à température ambiante pendant 24 heures. On rajoute à nouveau du PDC (225 mg, 0,6 mmol., 5 équivalents) et on agite à nouveau pendant 24 heures. Après dilution avec de l'éther, on traite par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . Après évaporation des solvants et chromatographie préparative sur couche mince (silice prélavée avec de l'éthanol, éluant : éther/hexane : 30/70 déoxygené), on isole 53 mg (62 %) de l'acide (15).
- 25

Le produit obtenu a les caractéristiques suivantes :

- 30 a)  $[\alpha]_D = +65$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

- b)  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  : 7,65 et 7,35 (2m, 10H, arom.H), 6,25 (dd, 1H,  $J = 11,0$  et  $14,3$  Hz, H-8) 6,06 (m, 1H, H-10), 5,33 (t-1H,  $J = 11,0$  Hz, H-7), 5,91 (dd, 1H,  $J = 9,8$  et  $15,0$  Hz, H-9), 5,66 (dd, 1H,  $J = 6,7$  et  $14,7$  Hz, H-11), 5,5-5,2 (m, 3H, H-6, H-14, H-15), 4,53 (m, 1H, H-5), 4,20 (q, 1H,  $J = 6,7$  Hz, H-12), 2,4-2,1 (m, 4H, H-2, H-16), 1,85 (m, 2H, H-13), 1,7-1,2 (m, 10H, H-3, H-4, H-17, H-18, H-19), 1,08 (s, 9H, t-Bu), 0,9-0,8 (m, 12H, t-Bu et H-20), 0,08 et 0,04 (2s,  $\text{CH}_3\text{-Si}$ ),
- c)  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 179,4 (C-1), 136,8, 134,8, 134,7, 132,1, 130,1 127,9, 127,0 et 124,5 (8 vinyl C), 136,0 (2C), 135,9 (2C), 134,3, 134,1, 129,5, 129,4, 127,5 (2C) et 127,4 (2C) [12 arom. C], 73,9 et 68,6 (C-5, C-12) 37,7, 36,0, 33,9, 31,5, 29,2, 27,3, 22,6 et 20,6 (8 aliphatic C), 27,0 et 25,9 (6 C, t-Bu), 19,3 et 18,1 (2C, t-Bu), 14,1 (C-20), -4,2, et -4,8 ( $\text{CH}_3\text{-Si}$ ).
- 15 **11ème étape : Préparation du  $\text{LTB}_4$  de formule :**



- L'hydrolyse des éthers silylés de l'acide (15) a été faite dans les conditions décrites par Kobayashi et coll. J. Org. Chem. 1990 55, 5324. On ajoute une solution 1,1M de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF (650  $\mu\text{l}$ , 0,7 mmol.) à l'acide (15) (50 mg, 0,07 mmole) dissous dans le THF (2 ml). Après 24 heures, à température ambiante, on dilue avec de l'éther, on hydrolyse avec un tampon phosphate (préparé à partir de 7,38 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , 2,04 g d'acide citrique dans 200 ml d'eau). On lave la phase organique avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , on évapore les solvants et on purifie par chromatographie sur plaque de silice préparative (prélavée à l'éthanol, éluant : méthanol/éther : 2/98 déoxygené) pour obtenir 16,7 mg (71 %) de  $\text{LTB}_4$ .

Le  $\text{LTB}_4$  obtenu a les caractéristiques suivantes :

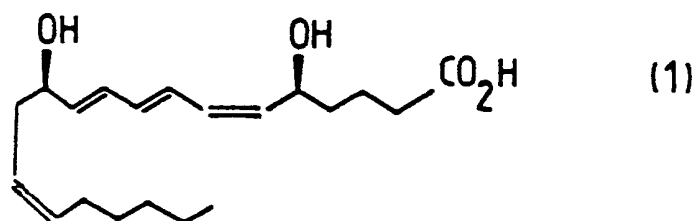
- 30 a)  $[\alpha]_D = +12,7$  ( $c = 0,3$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

- b)  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  : 6,49 (dd, 1H,  $J = 11,7$  Hz et 14,0 Hz, H-8), 6,27 (m, 2H, H-9 et H-10), 6,08 (t, 1H,  $J = 11,0$  Hz, H-7), 5,78 (dd, 1H,  $J = 6,2$  et 14,4 Hz, H-11), 5,65-5,30 (m, 3H, H-6, H-14 et H-15), 4,60 (m, 1H, H-5), 4,22 (q, 1H,  $J = 6,4$  Hz, H-12), 2,5-2,2 (m, 4H, H-2 et H-13), 2,15-1,95 (m, 2H, H-16), 1,8-1,2 (m, 12H, H-3, H-4, H-17, H-18, H-19, H-20), 0,88 (t, 3H,  $J = 6,5$  Hz, H-20)
- c)  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 178,9 (C-1), 137,1, 134,8, 134,1, 132,9, 130,4, 127,7, 127,0, 124,4 (8 vinyl C), 72,9 et 68,1 (C-5 et C-12), 36,9, 35,6, 33,9, 31, 5, 29,2, 27,3, 22,6, 20,5 (8 aliphat., C), 14,1 (C-20).

Le spectre RMN du  $\text{LTB}_4$  obtenu correspond à celui décrit dans la littérature pour ce composé.

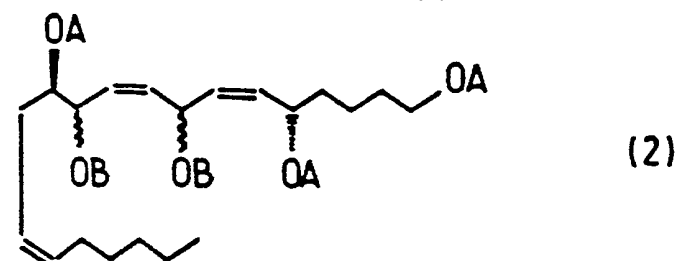
REVENDICATIONS

1 - Procédé de synthèse stéréospécifique de leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) de configuration 6Z, 8E, 10E ayant pour formule



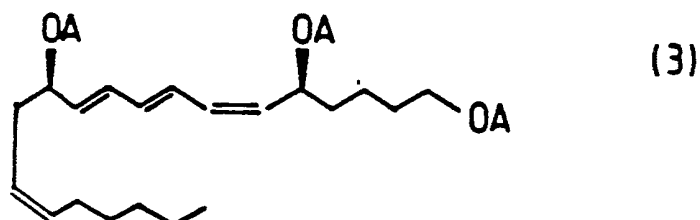
5 caractérisé par le fait que :

1) on prépare un dibenzoate de formule (2)



10 formule (2) dans laquelle A représente un groupe silyle, et B représente un radical benzoyle non substitué ou benzoyle substitué par un radical alkyle ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ;

2) on fait subir au dibenzoate de formule (2) une élimination réductrice contrôlée à l'aide d'un amalgame de sodium à une température comprise entre -10°C et -30°C, en présence d'un solvant, de façon à obtenir un triéther de formule (3) :

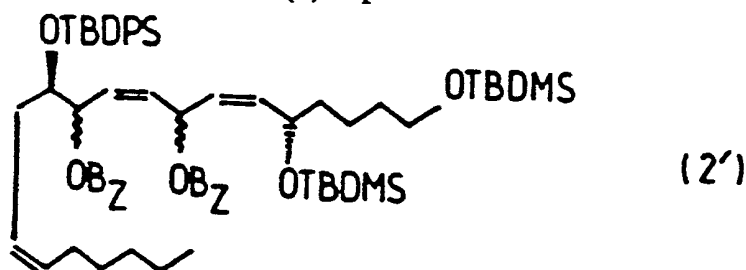


15 dont on transforme, ensuite, les groupes -OA en positions 5 et 12 en groupe -OH et le groupe -CH<sub>2</sub>OA en position 1 en groupe -COOH pour obtenir le leucotriène B<sub>4</sub> de formule (1).

20 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que, dans la formule (2), A représente un groupe silyle choisi dans le groupe formé par le tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS) et le

tertiobutyldiphénylsilyle (TBDPS), les groupes A pouvant être différents l'un de l'autre.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le dibenzoate de formule (2) a pour formule



5

Bz étant un radical benzoyle non substitué.

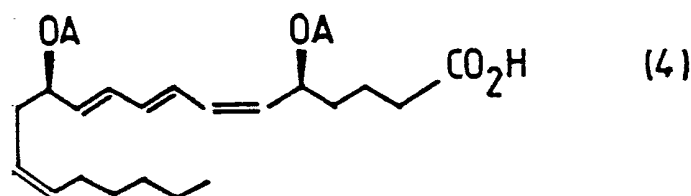
4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait qu'on effectue l'élimination réductrice à l'aide d'un amalgame de sodium en présence d'un solvant choisi dans le groupe formé par le tétrahydrofuranne, le méthanol ou leurs mélanges.

10

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'on transforme le triéther de formule (3) en leucotriène B<sub>4</sub> de formule (1) par les étapes suivantes :

1) dans une première étape, on fait réagir le triéther de formule (3) avec le dichromate de pyridinium à température ambiante en présence d'un solvant, de façon à obtenir l'acide de formule (4) :

15



et

2) dans une seconde étape, on traite l'acide de formule (4) par une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant pour obtenir le leucotriène B<sub>4</sub> de formule (1).

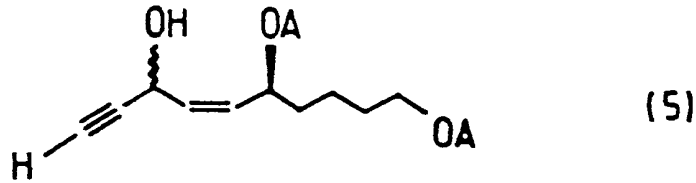
20

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé par le fait qu'à la première étape, on utilise comme solvant le diméthylformamide et à la seconde étape, on utilise comme solvant le tétrahydrofuranne.

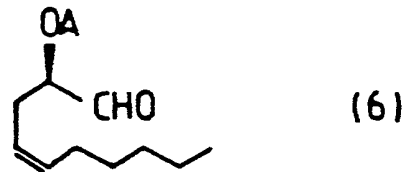
25

7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait qu'on prépare le dibenzoate de formule (2) par les étapes suivantes :

1) dans une première étape, on fait réagir un alcool propargylique de formule (5) :



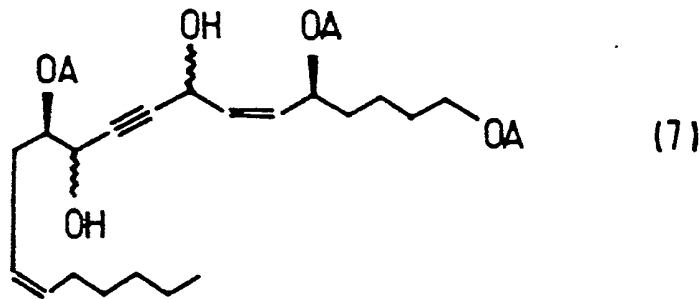
et un aldéhyde de formule (6) :



5

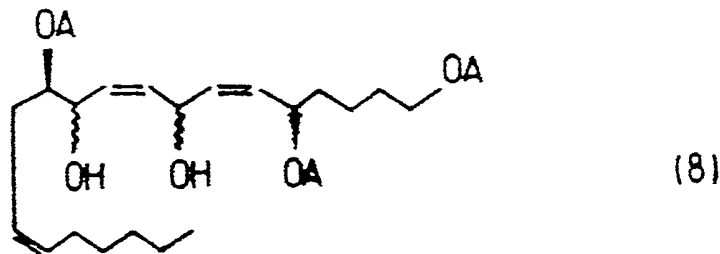
l'alcool propargylique de formule (5) étant préalablement traité par le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^{\circ}\text{C}$  et  $-90^{\circ}\text{C}$ , dans un solvant, puis réagissant avec l'aldéhyde de formule (6) dissous dans un solvant, la température étant progressivement ramenée à la température ambiante, de façon à obtenir le diol propargylique de formule (7) :

10



2) dans une deuxième étape, on réduit le diol propargylique de formule (7) en solution dans un solvant avec le catalyseur de Lindlar en présence de quinoléine à température ambiante, de façon à obtenir le diol de formule (8) :

15

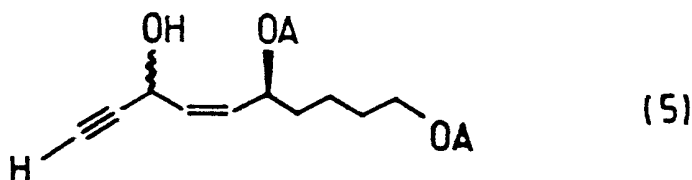


et

3) dans une troisième étape, le diol de formule (8) est traité par le chlorure de benzoyle en solution dans un solvant à température ambiante de façon à obtenir le dibenzoate de formule (2).

8 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait qu'on utilise comme solvant, dans la première étape, le tétrahydrofurane et comme solvant, dans la deuxième étape, l'hexane.

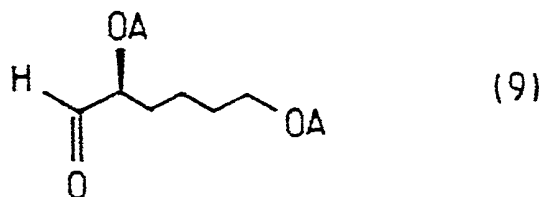
9 - Procédé selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé par le fait qu'on prépare l'alcool propargylique de formule (5) :



10

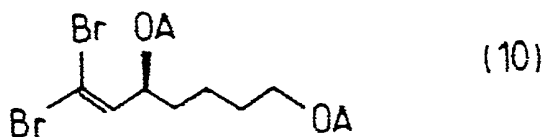
par les étapes suivantes :

1) dans une première étape, on utilise, comme produit de départ, l'aldéhyde de formule (9) :



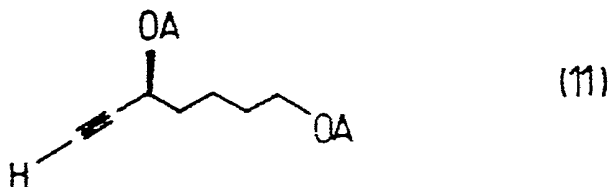
15

et on le fait réagir avec de la triphénylphosphine et du zinc en poudre dans un solvant, puis avec  $\text{CBr}_4$ , à température ambiante, de façon à obtenir le dibromure de formule (10) :

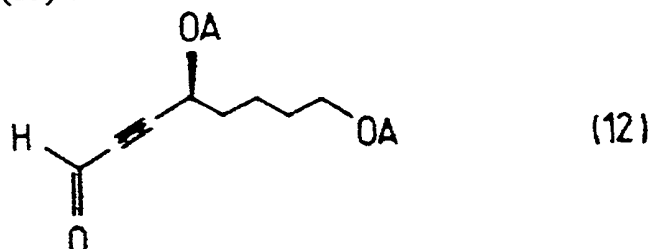


20

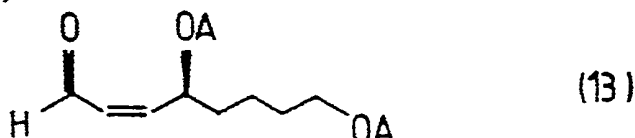
2) dans un deuxième stade, on fait réagir le dibromure de formule (10) avec du n-butyllithium à une température inférieure à  $-50^\circ\text{C}$  dans un solvant pour obtenir l'alcyne de formule (11) :



- 3) dans une troisième étape, on fait réagir l'alcyne de formule (11) en solution dans un solvant avec une solution de n-butyllithium à une température comprise entre  $-70^{\circ}\text{C}$  et  $-90^{\circ}\text{C}$  puis avec une solution de N-formylpipéridine, la température étant ramenée progressivement à la température ambiante, de façon à obtenir l'aldéhyde propargylique de formule (12) :



- 4) dans une quatrième étape, on met l'aldéhyde de formule (12) en présence du catalyseur de Lindlar et de quinoléine en milieu solvant sous atmosphère d'hydrogène, de façon à obtenir l'aldéhyde de formule (13) :



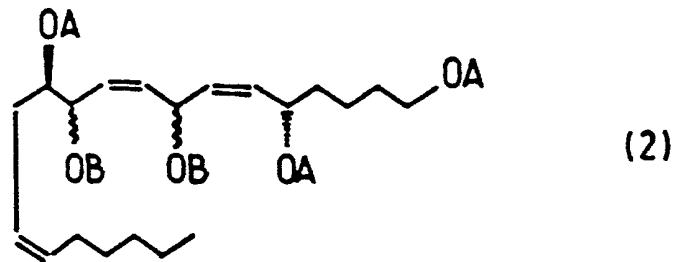
et

- 5) dans une cinquième étape, on dissout l'aldéhyde de formule (13) dans un solvant puis on ajoute du bromure d'acétylène-magnésium de façon à obtenir l'alcool propargylique de formule (5).

10 - Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que :

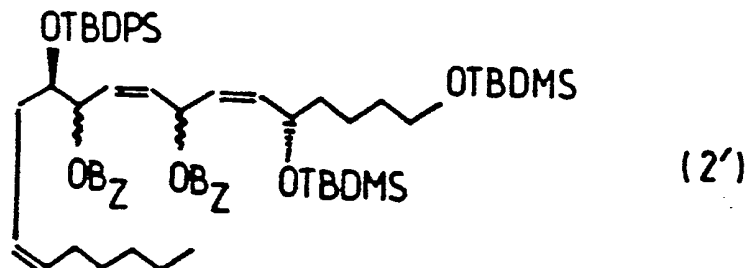
- à la première étape, on utilise le dichlorométhane comme solvant ;
- 20 - à la deuxième étape, on effectue la réaction à une température de l'ordre de  $-80^{\circ}\text{C}$  dans le tétrahydrofuranne ;
- à la troisième étape, on fait réagir l'alcyne de formule (11) en solution dans le tétrahydrofuranne ;
- à la quatrième étape, on utilise le tétrahydrofuranne comme solvant,
- 25 et
- à la cinquième étape, on dissout l'aldéhyde de formule (13) dans le tétrahydrofuranne.

11 - Dibenzoate de formule



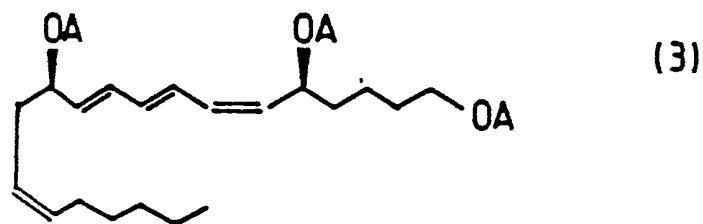
5 formule dans laquelle A représente, indépendamment l'un de l'autre un groupe tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS) ou un groupe tertibutyldiphénylsilyle (TBDPS) et B représente un radical benzoyle non-substitué (Bz) ou un radical benzoyle substitué par un radical alkyle ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

12 - Dibenzoate selon la revendication 11, de formule



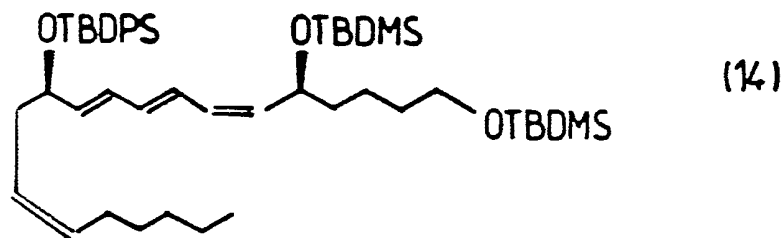
10 où TBDMS, TBDPS et Bz ont la signification donnée dans la revendication 11.

13 - Triène de formule



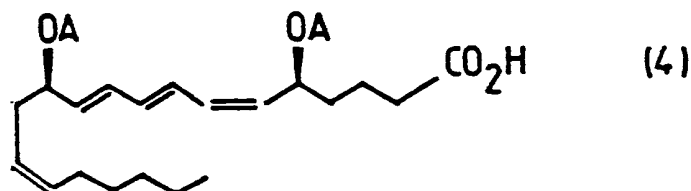
où A a la même signification que dans la revendication 11.

15 14 - Triène selon la revendication 13, de formule



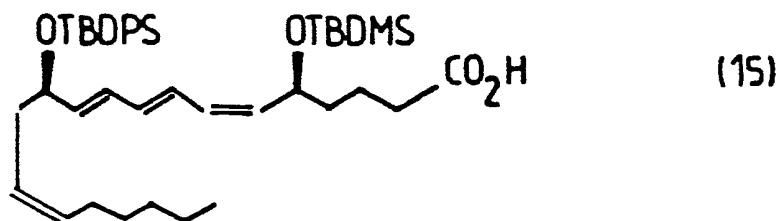
où TBDMS et TBDPS ont la même signification que dans la revendication 11.

15 - Acide de formule



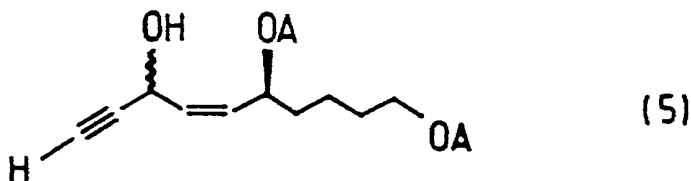
5 où A a la même signification que dans la revendication 11.

16 - Acide selon la revendication 15, de formule



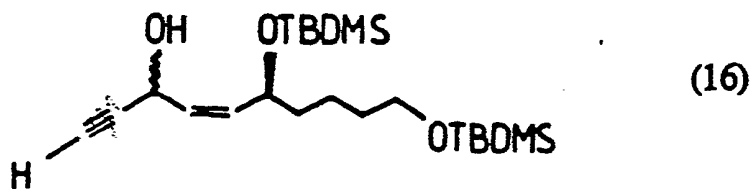
où TBDMS et TBDPS ont la même signification que dans la revendication 11.

10 17 - Alcool propargylique de formule



où A a la même signification que dans la revendication 11.

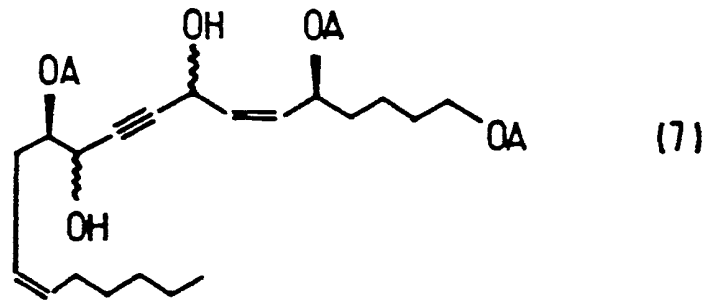
18 - Alcool propargylique selon la revendication 17 de formule



15

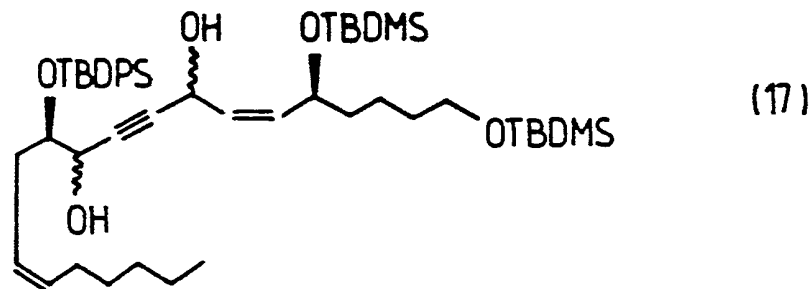
où TBDMS a la même signification que dans la revendication 11.

19 - Diol propargylique de formule



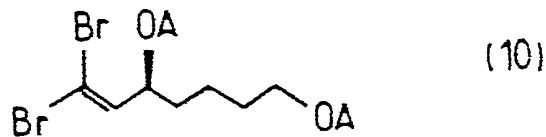
où A a la même signification que dans la revendication 11.

20 - Diol propargylique selon la revendication 19, de  
5 formule



où TBDMS et TBDPS ont la même signification que dans la revendication 11.

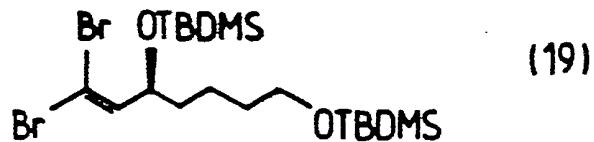
21 - Dibromure de formule



10

où A a la même signification que dans la revendication 11.

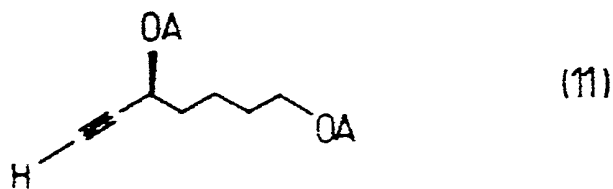
22 - Dibromure selon la revendication 21, de formule



où TBDMS a la même signification que dans la revendication 11.

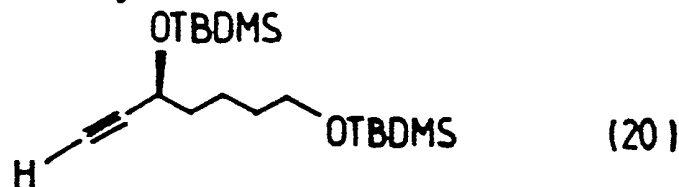
15

23 - Alcynes de formule



où A a la même signification que dans la revendication 11.

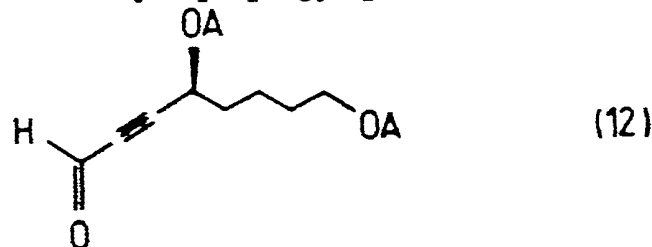
24 - Alcyne selon la revendication 23, de formule



où TBDMS a la même signification que dans la revendication 11.

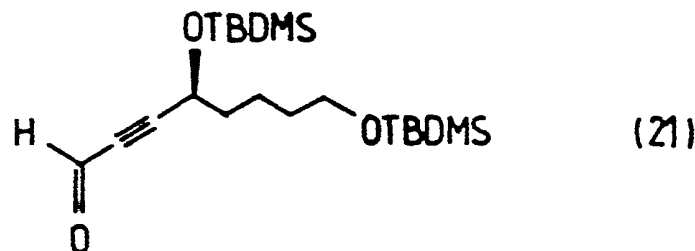
5

25 - Aldéhyde propargylique de formule



où A a la même signification que dans la revendication 11.

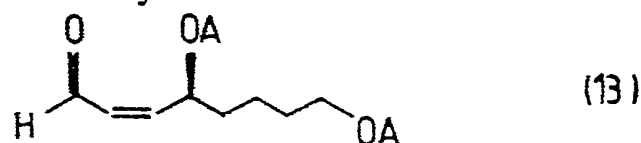
26 - Aldéhyde propargylique selon la revendication 25, de formule



10

où TBDMS a la même signification que dans la revendication 11.

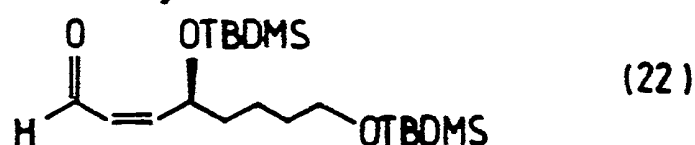
27 - Aldéhyde de formule



où A a la même signification que dans la revendication 11.

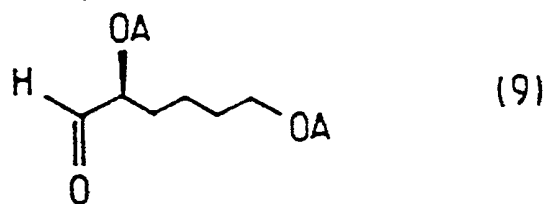
15

28 - Aldéhyde selon la revendication 27, de formule



où TBDMS a la même signification que dans la revendication 11.

29 - Aldéhyde de formule



où l'un au moins des deux groupes A représente TBDPS, TBDPS ayant la signification donnée dans la revendication 11.

1/6

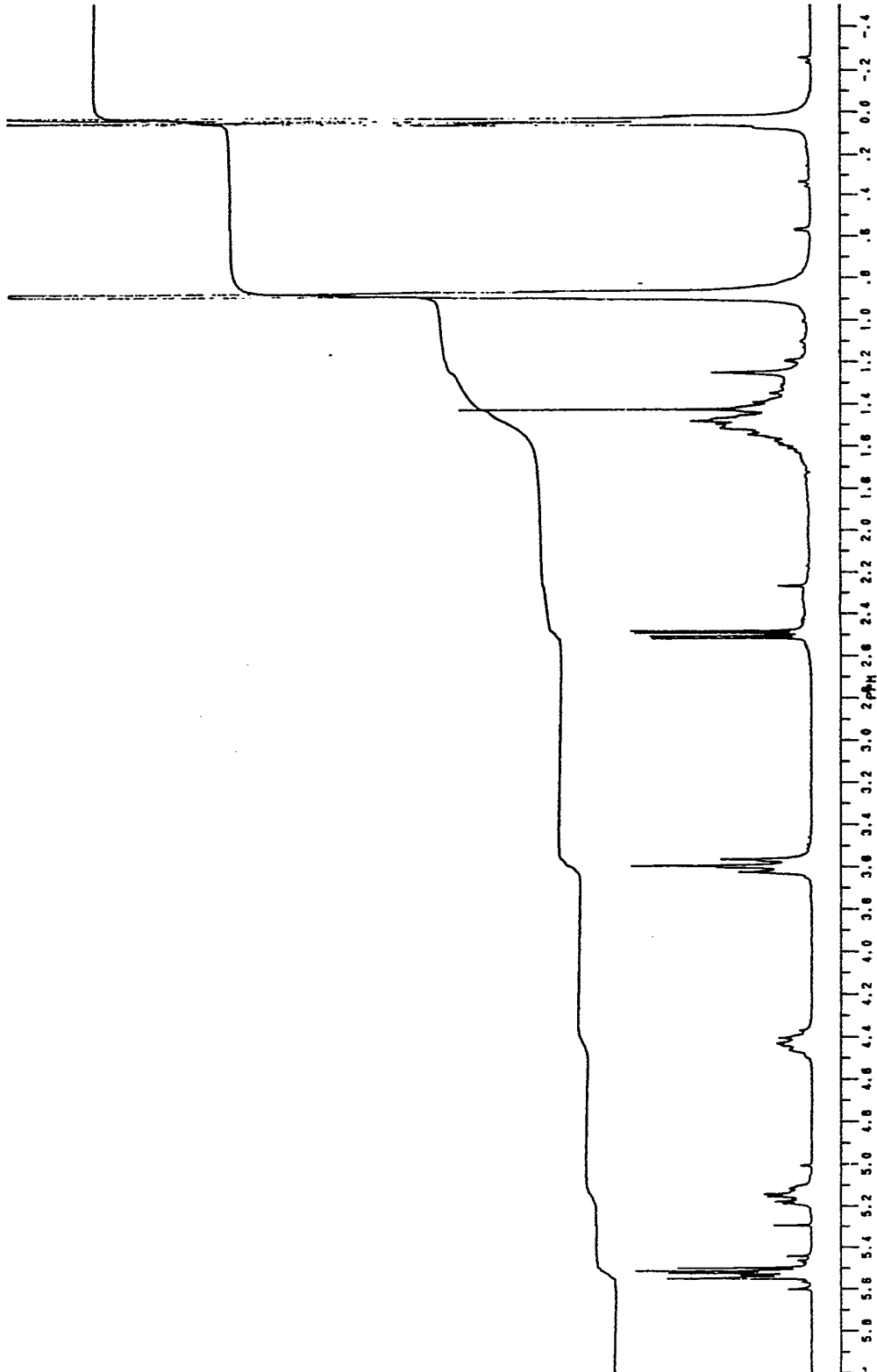


FIGURE 1

2/6

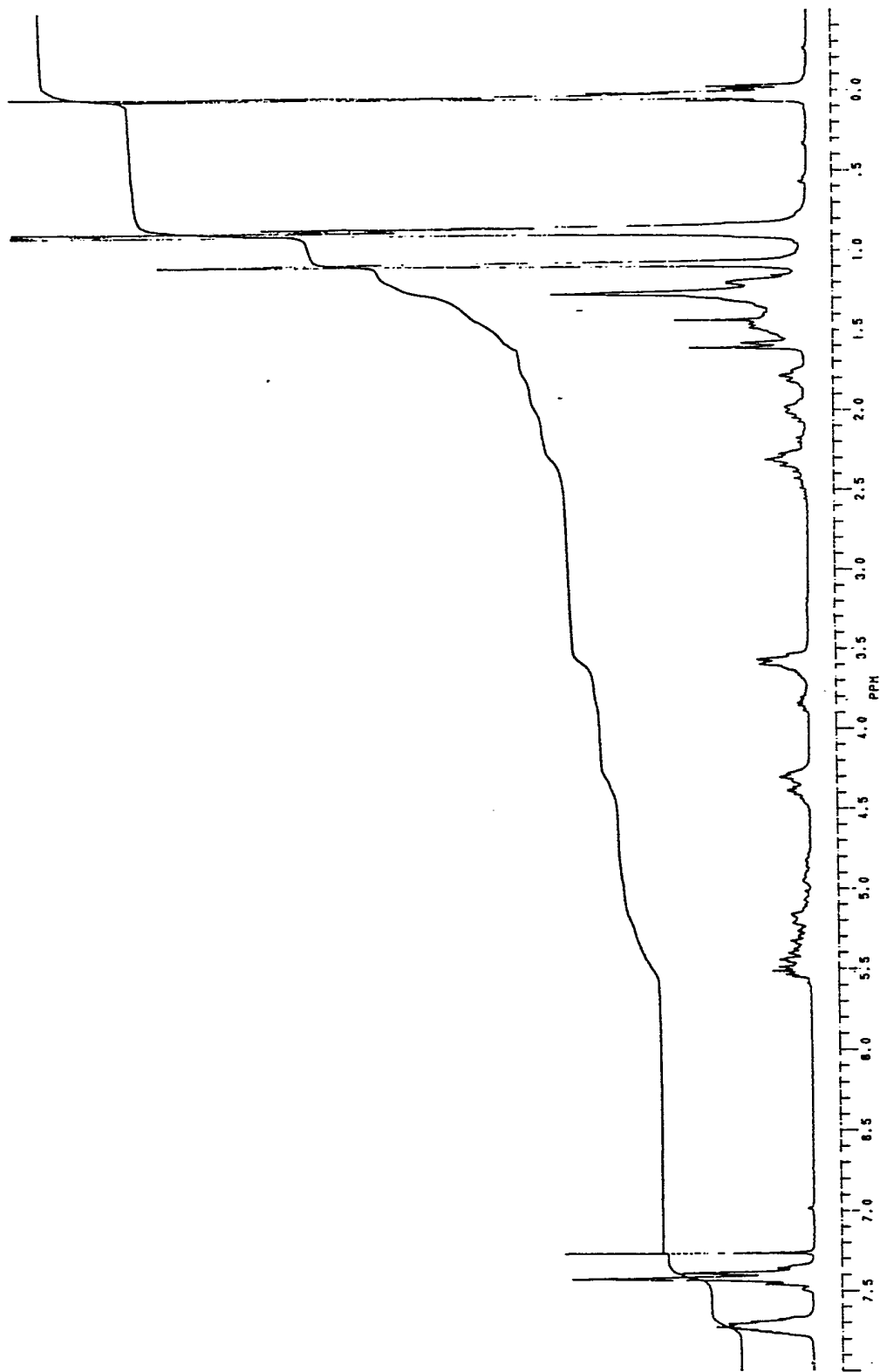


FIGURE 2

3/6

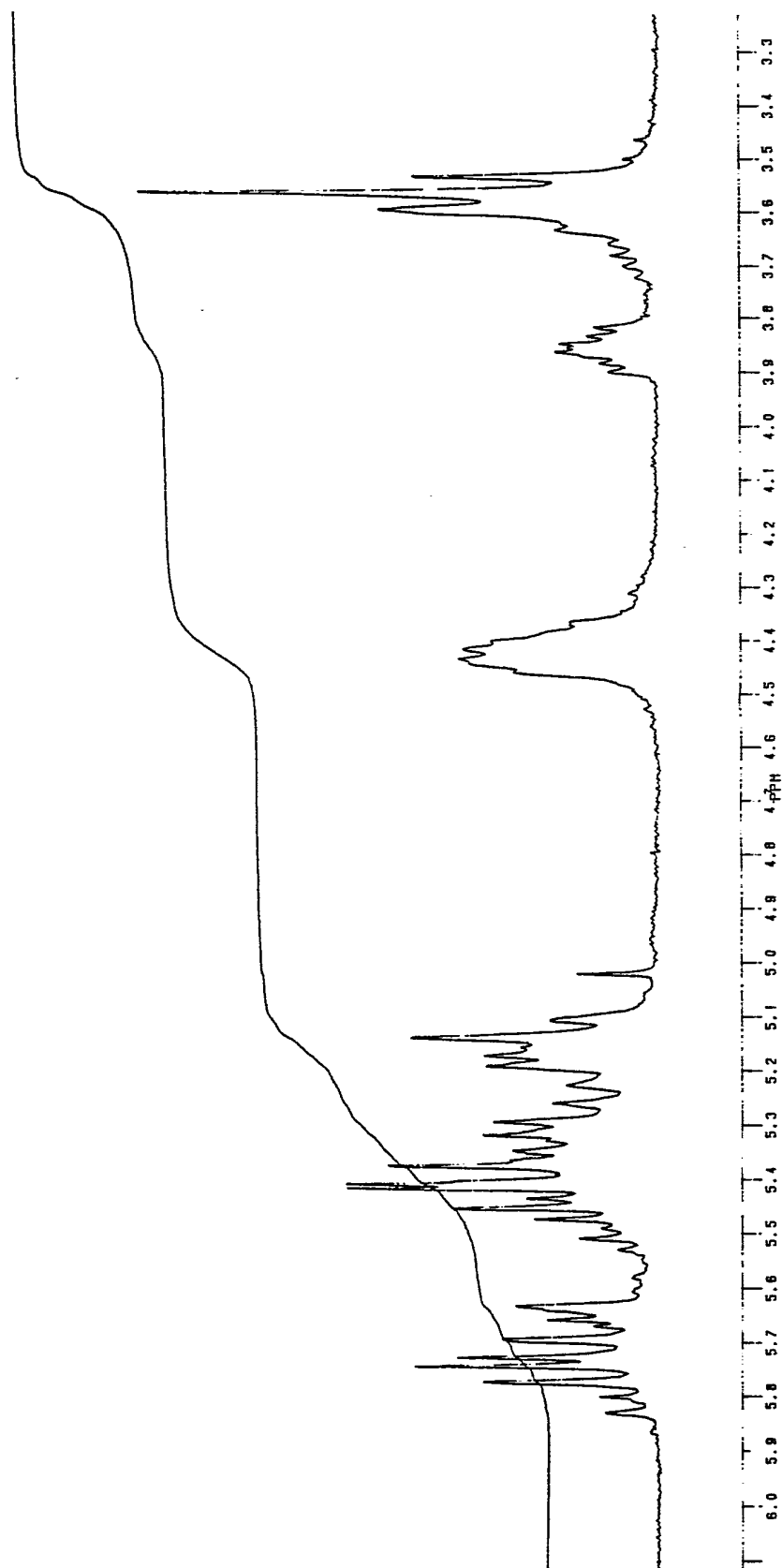


FIGURE 3

4/6

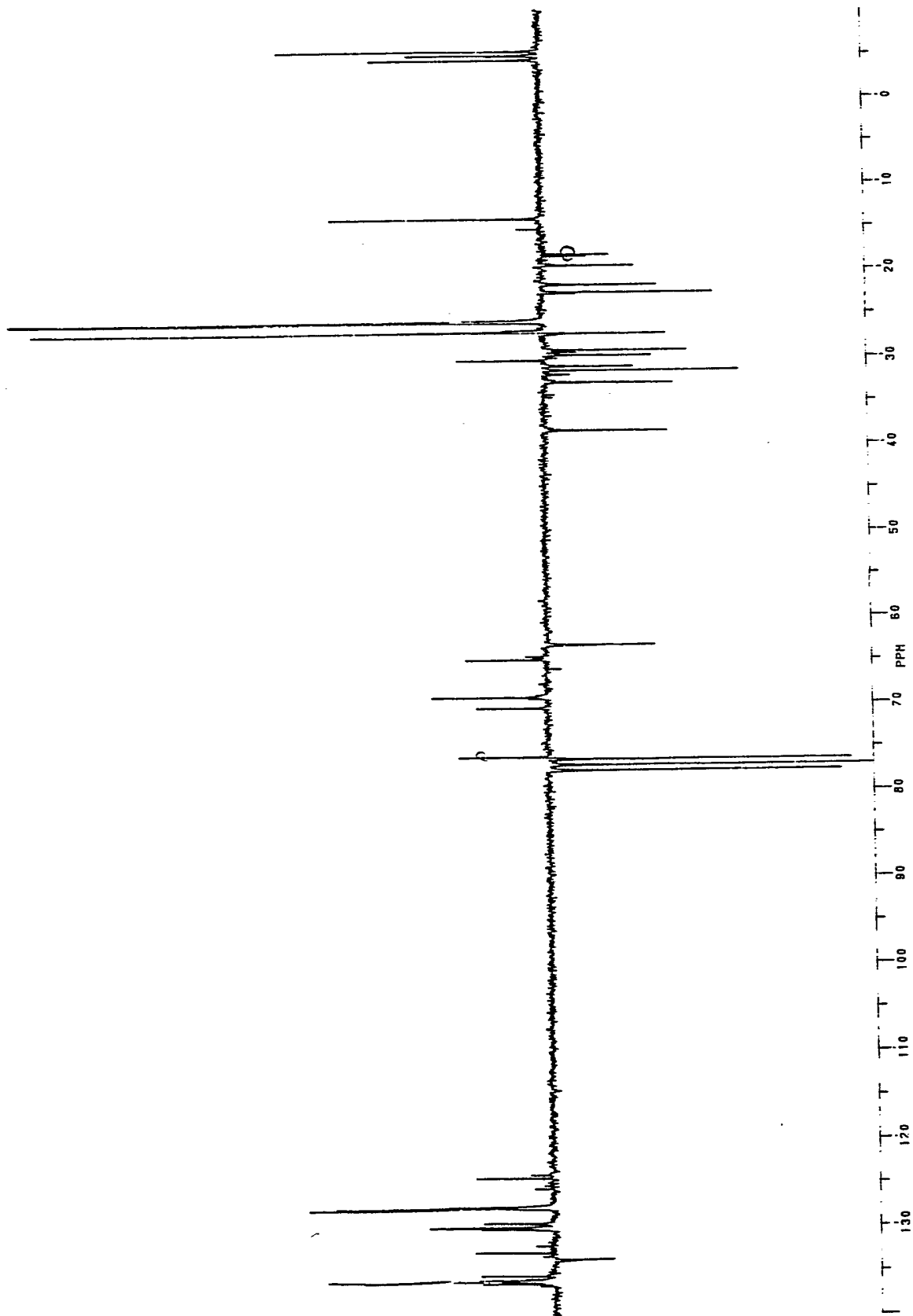


FIGURE 4

5/6

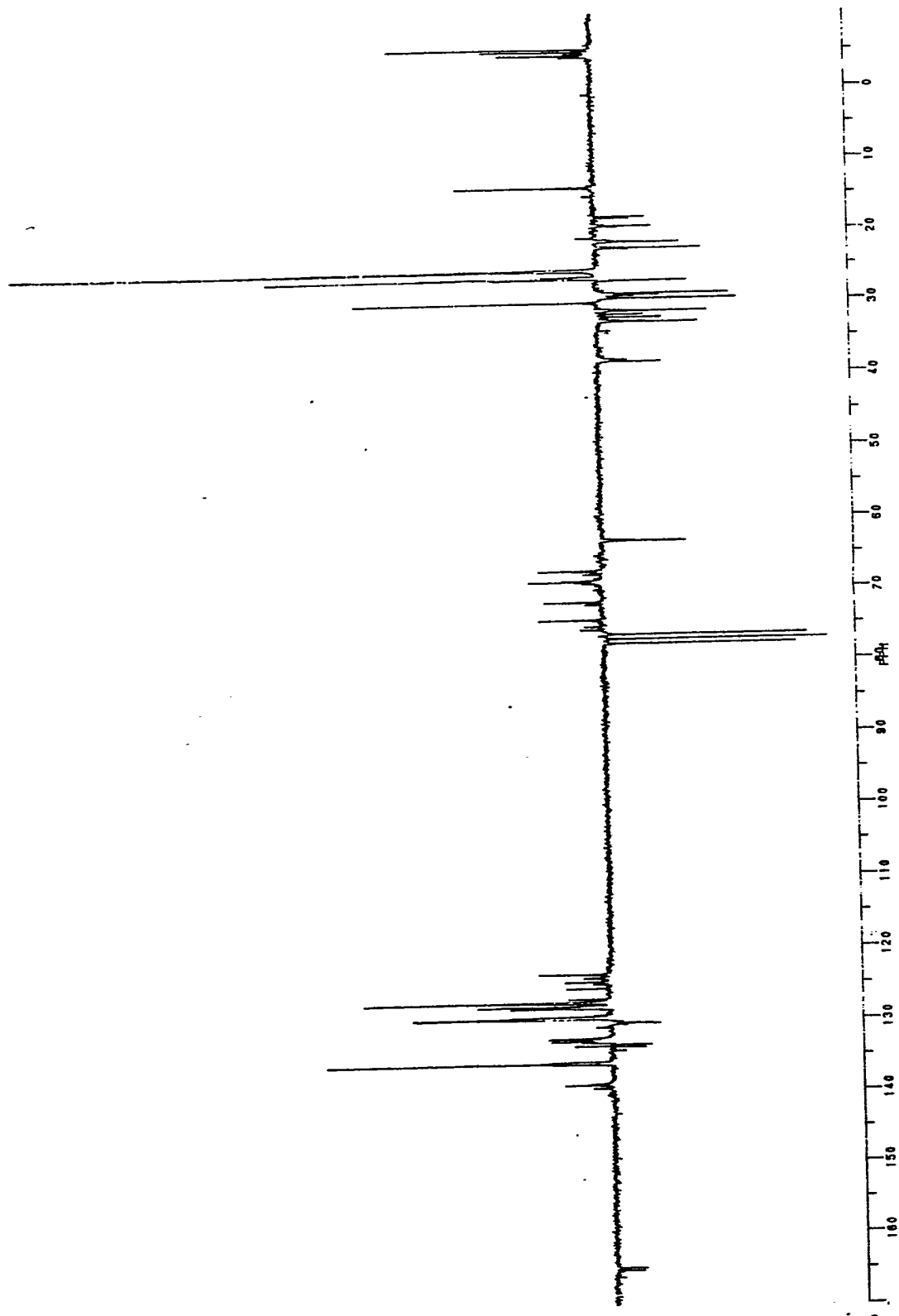


FIGURE 5

6/6

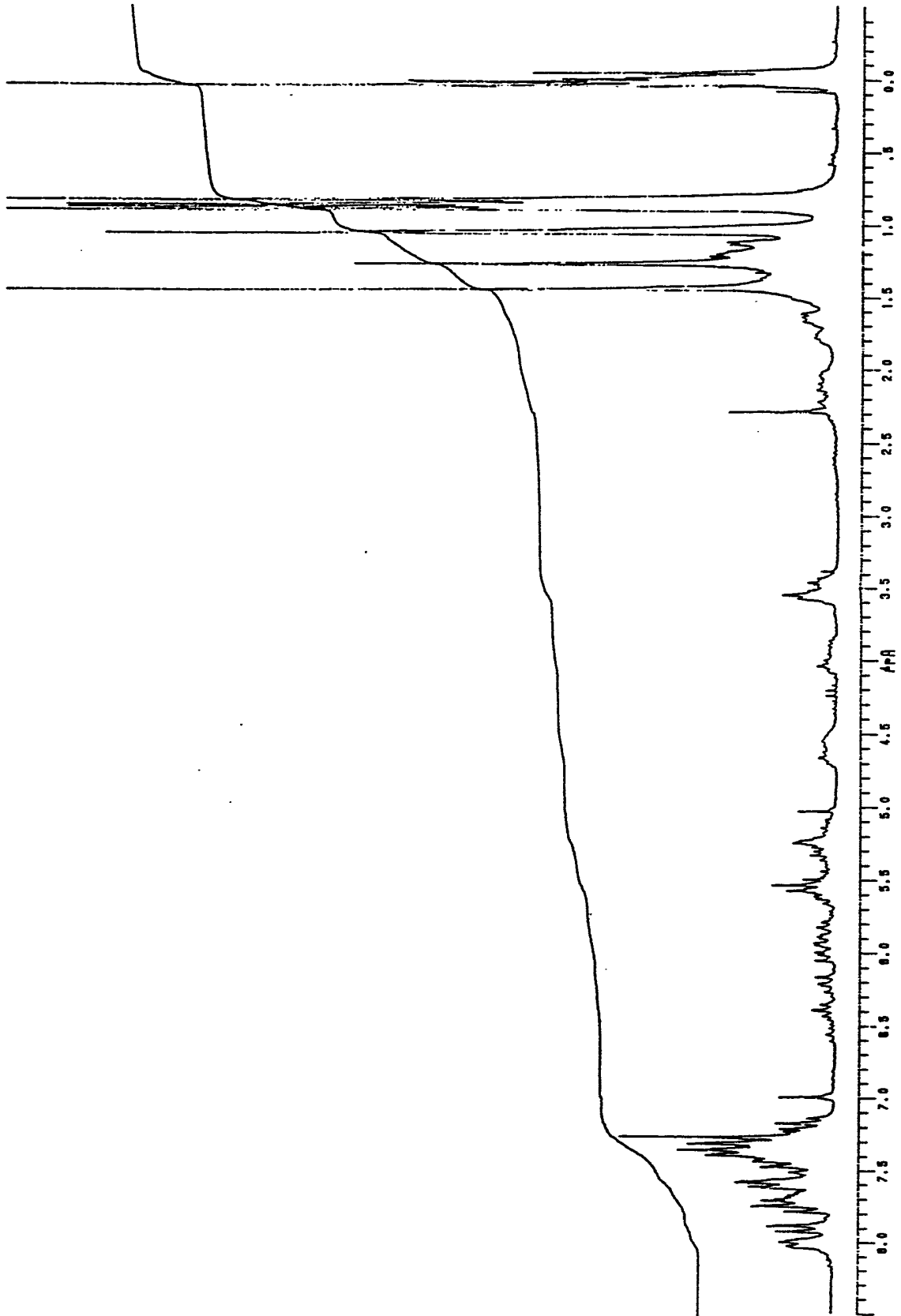


FIGURE 6

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

## PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
nationalFA 490304  
FR 9306500

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                                                                                                                                                                                   |                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE<br>vol. 154, no. 4 , 4 Octobre 1981 ,<br>DEP.MED., HARVARD MED.SCH., BOSTON, USA<br>pages 1243 - 1248<br>R.A.LEWIS ET AL. 'FUNCTIONAL<br>CHARACTERIZATION OF SYNTHETIC LEUKOTRIENE<br>B AND ITS STEREOCHEMICAL ISOMERS.'<br>DOCUMENT EN ENTIER. | 15, 16                                                    |
| D, E                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 580 476 (L'OREAL)<br>* page 12, ligne 4 - ligne 24 *<br>-----                                                                                                                                                                                                                 | 29                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int.C1.5)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | C07C                                                      |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Examinateur                                               |
| 15 Février 1994                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Klag, M                                                   |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>.....<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                           |