

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 23.12.99.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 29.06.01 Bulletin 01/26.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE
Société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : LEBRETON LUC, LEGENDRE
CHRISTIANE et SAMRETH SOTH.

73 Titulaire(s) :

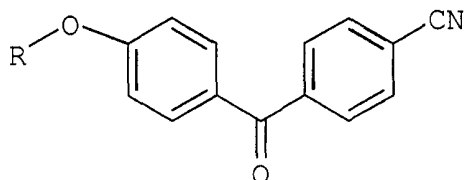
74 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

54 BENZOPHENONE GLYCOPYRANOSIDES, PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

57 La présente invention concerne en tant que produits
industriels nouveaux :

(i) les composés [4-(4-cyanobenzoyl) phényle glycopy-
ranosides de formule I :

nosides sont utiles en thérapeutique vis-à-vis de la plaque
d'athérome.



dans laquelle le groupe glycopyranosyle, R représente
un groupe β -D-arabinopyranosyle, β -D-lyxopyranosyle, β -
D-ribosepyranosyle, β -D-galactopyranosyle, β -D-mannopyra-
nosyle, β -L-arabinopyranosyle, β -L-xylopyranosyle, α -L-
arabinopyranosyle, α -L-xylopyranosyle ou ou β -L-rhamno-
pyranosyle; et,

(ii) leurs esters résultant de l'estérification d'au moins
d'une fonction OH de chaque groupe glycopyranosyle par
un acide alcanoïque ou cycloalcanoïque en C₂-C₄.

Ces nouveaux [4-(4-cyanobenzoyl) phényle] glycopyra-



Benzophénone glycopyranosides, préparation et utilisation en thérapeutique

5

Domaine de l'invention

La présente invention concerne, en tant que produits industriels nouveaux, des dérivés de la 4-cyano-4'-hydroxybenzophénone de formule I ci-après qui sont des benzophénone glycopyranosides. Elle concerne également leur procédé de préparation ainsi que leur utilisation en thérapeutique, notamment sous forme de compositions les contenant en tant que principes actifs.

Art antérieur

On connaît de EP-A-0051023 des composés présentant un reste hydroxybenzophénone substitué par un groupe β -D-xylosyle, et ayant une activité pharmacologique intéressante pour traiter ou prévenir les thromboses veineuses.

On connaît également de EP-A-0133103, des dérivés du type benzylphényl β -D-xyloside doués de propriétés hypocholestérolémiantes et hypolipidémiantes. On sait aussi que dans EP-A-0365397, EP-A-0290321 ont été décrits des dérivés dans lesquels le radical β -D-xylosyle a été remplacé par un radical β -D-thioxylosyle, lesdits composés étant utiles en raison de leur activité antithrombotique.

On connaît enfin de l'article de F. BELLAMY *et al.*, J. Med. Chem., 1993, 36 (No 7) pages 898-903 des composés dérivés de benzophénone substitués par des groupements glycosyle, parmi lesquels seuls les dérivés de configuration β présentent une activité antithrombotique. L'étude de ces produits a démontré que ces composés, et particulièrement ceux comportant un groupement β -D-xylosyle, étaient de bons substrats de la galactosyltransférase I et, en conséquence, étaient capables d'initier la synthèse des glycosaminoglycanes (GAGs). Ce mode d'action, obtenu après administration du produit par voie orale, est très probablement responsable de l'activité antithrombotique et seuls les dérivés de configuration β du D-xylose présentent une activité dans ce domaine thérapeutique. Il existe donc une corrélation entre l'action sur la synthèse

des GAGs et l'activité antithrombotique qui rendait les composés autres que ceux dérivés du β -D-xylose sans intérêt dans ce domaine thérapeutique.

But de l'invention

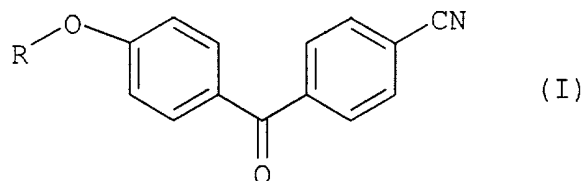
Selon l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique permettant d'aboutir à des produits nouveaux thérapeutiquement intéressants vis-à-vis des plaques athéromateuses artérielles, soit pour traiter lesdites plaques, soit pour prévenir leur apparition.

Objet de l'invention

Selon la nouvelle solution technique de l'invention, on fait appel à des composés [4-(4-cyanobenzoyl)phényl] glycopyranosides qui, de façon surprenante eu égard aux publications précédemment citées, présentent une activité dans la prévention ou la régression des plaques athéromateuses artérielles.

Selon un premier aspect de l'invention, on préconise des produits nouveaux, qui sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés glycopyranosides de formule I :



- dans laquelle le groupe glycopyranosyle R représente un groupe β -D-arabinopyranosyle, β -D-lyxopyranosyle, β -D-ribopyranosyle, β -D-galactopyranosyle, β -D-mannopyranosyle, β -L-arabinopyranosyle, β -L-xylopyranosyle, α -L-arabinopyranosyle, α -L-xylopyranosyle ou β -L-rhamnopyranosyle ; et,
- (ii) leurs esters résultant de l'estérification d'au moins d'une fonction OH de chaque groupe glycopyranosyle par un acide alcanoïque ou cycloalcanoïque en C₂-C₄.

Selon un second aspect de l'invention, on propose un procédé de préparation des composés de formule I ci-dessus et de leurs esters.

Selon encore un troisième aspect de l'invention, on fournit une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité

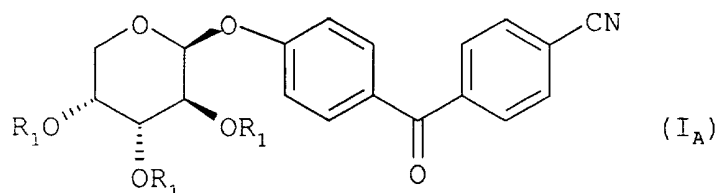
thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses esters.

Selon un autre aspect de l'invention, on préconise également l'utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses esters en tant que
 5 principe actif pour l'obtention d'un médicament destiné à un usage en thérapeutique vis-à-vis de la plaque d'athérome, en particulier pour la prévention ou le traitement de celle-ci.

Description détaillée

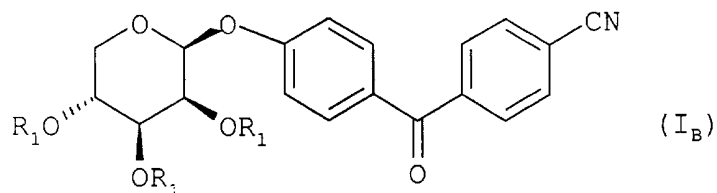
Les nouveaux composés selon l'invention comprennent les
 10 produits de la formule I et leurs esters ; ils sont des dérivés pyranosides de 4-cyano-4'-hydroxybenzophénone [ou 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile]. Les produits préférés, dans lesquels le radical glycoside est sous forme pyranose, répondent aux formules suivantes données en fonction de la structure du groupe glycopyranosyle R :

15 (a) structure β -D-arabinose (β -D-Ara) :

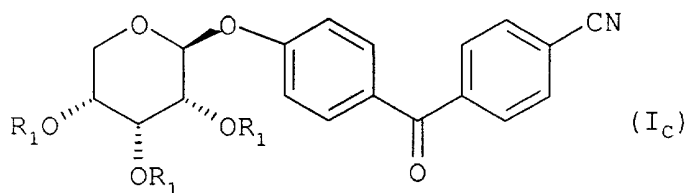


(b) structure β -D-lyxose (β -D-Lyx) :

20

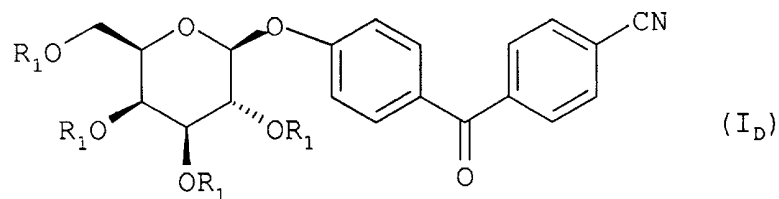


(c) structure β -D-ribose (β -D-Rib) :

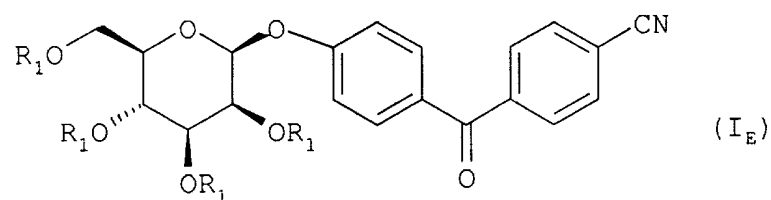


25

(d) structure β -D-galactose (β -D-Gal) :

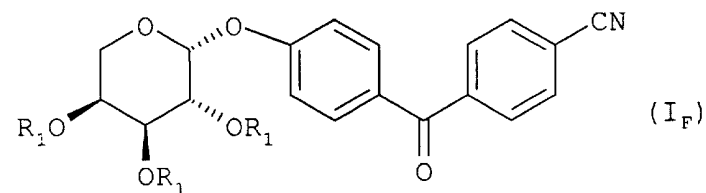


5 (e) structure β -D-mannose (β -D-Man) :

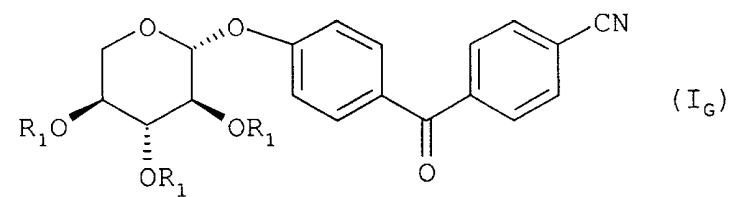


(f) structure β -L-arabinose (β -L-Ara) :

10

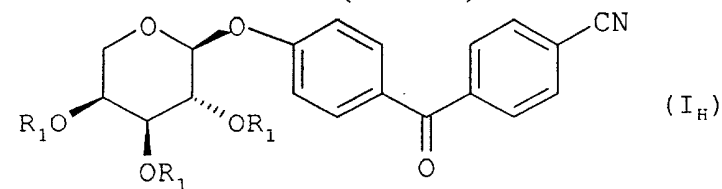


(g) structure β -L-xylose (β -L-Xyl) :

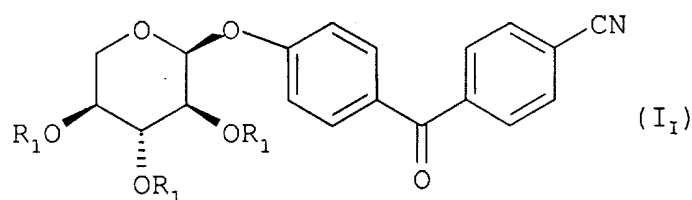


15

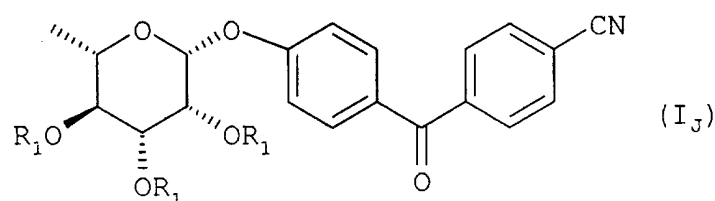
(h) structure α -L-arabinose (α -L-Ara) :



(i) structure α -L-xylose (α -L-Xyl) :



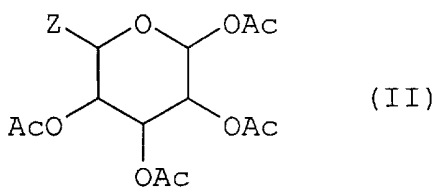
(j) structure β -L-rhamnose (β -L-Rha) :



Dans ces formules, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un
 10 groupe COR_2 , R_2 étant un groupe alkyle en C_1 - C_3 choisi parmi les groupes
 méthyle, éthyle, propyle, isopropyle et cyclopropyle.

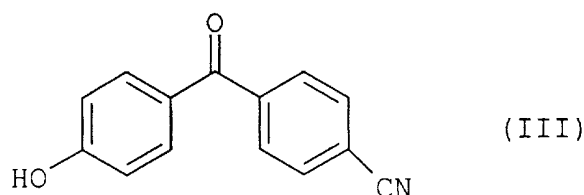
Le procédé de préparation d'un composé de formule I ou de l'un
 de ses esters selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend :

(1°) la réaction d'un pentose ou hexose peracétylé de structure pyranosyle,
 15 répondant à la formule II :

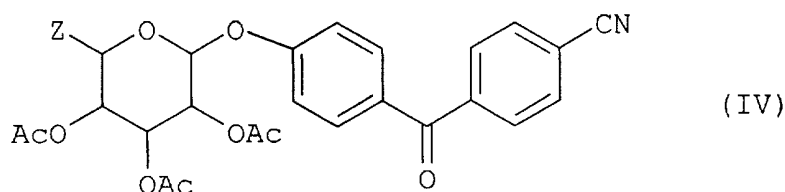


où Z est H, CH_3 ou CH_2OAc ,
 20 et choisi parmi l'ensemble constitué par les 1,2,3,4-tétraacétyl-D-
 arabinose, 1,2,3,4-tétraacétyl-D-lyxose, 1,2,3,4-tétraacétyl-D-ribose,
 1,2,3,4,6-pentaacétyl-D-galactose, 1,2,3,4,6-pentaacétyl-D-mannose,
 1,2,3,4-tétraacétyl-L-arabinose, 1,2,3,4-tétraacétyl-L-xylose et 1,2,3,4-
 tétraacétyl-L-rhamnose,

avec le 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile de formule III :



5 pour obtenir après purification le composé oside correspondant de formule IV



10 où Z est défini comme ci-dessus, puis

(2°) si nécessaire, la réaction de déplacement des groupes acétyle du composé oside de formule IV, ainsi obtenu, pour les remplacer par des atomes d'hydrogène et obtenir le composé de formule I correspondant où R₁ est H, les autres esters (où R₁ est différent de Ac) pouvant être
 15 obtenus par estérification du composé de formule I où R₁ est H avec un acide en C₃-C₄.

De façon avantageuse, la réaction II + III de l'étape (1°) est effectuée dans un solvant organique, (notamment le dichlorométhane), en présence d'un acide de Lewis (tel que par exemple le tétrachlorure d'étain),
 20 à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du solvant, pendant 10 à 30 heures.

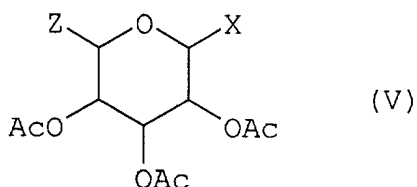
A l'étape (2°) le remplacement des groupements Ac par des atomes d'hydrogène est avantageusement mené comme suit. On fait réagir le composé de formule IV avec NH₃ en solution dans un alcool anhydre
 25 (notamment le méthanol) pour déplacer les groupements Ac et les remplacer par H.

En variante, la réaction II + III → IV de l'étape (1°) peut être remplacée par la réaction V + III → IV, où V est un halogénopentose ou un

halogénohexose peracétylé correspondant. Dans cette circonstance l'étape (1°) devient l'étape (1') qui suit, à savoir :

(1') la réaction d'un halogénopentose ou halogénohexose peracétylé de structure pyranosyle, répondant à la formule V :

5

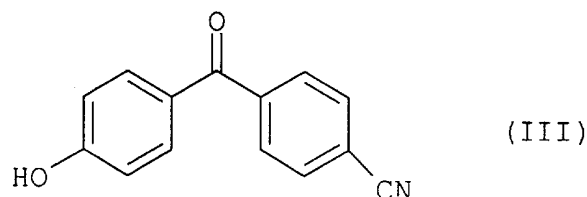


où X est un atome d'halogène (i.e. F, Cl, Br ou I, l'atome d'halogène préféré étant Br) et Z est H, CH₃ ou CH₂OAc,

et choisi parmi l'ensemble constitué par les 1-bromo-2,3,4-triacétyl-D-arabinose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-D-lyxose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-D-ribose, 1-bromo-2,3,4,6-tétraacétyl-D-galactose, 1-bromo-2,3,4,6-tétraacétyl-D-mannose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-arabinose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-xylose et 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-rhamnose,

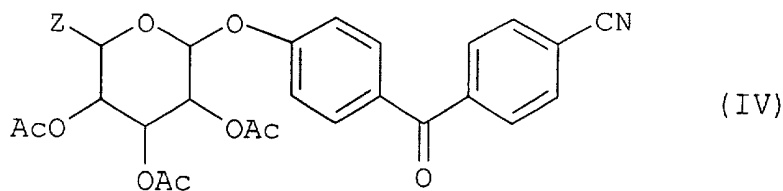
15

avec le 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile de formule III :



pour obtenir après purification le composé oside correspondant de formule IV

20



où Z est défini comme ci-dessus.

De façon avantageuse, la réaction $V + III \rightarrow IV$ est réalisée dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane, 1-2-dichloroéthane ou l'acétonitrile, en présence d'un agent de couplage tel que le trifluorométhanesulfonate d'argent ou l'oxyde d'argent, à une température
5 de l'ordre de -10 à $+10^{\circ}\text{C}$, pendant 5 à 40 heures.

Les réactions $II + III \rightarrow IV$ et $V + III \rightarrow IV$ s'appliquent à la préparation de l'ensemble des composés de formule IV, selon l'invention.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux
10 compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation et d'essais pharmacologiques. Bien entendu, l'ensemble de ces éléments n'est pas limitatif mais est fourni à titre d'illustration.

Exemple 1

[4-[4-cyanobenzoyl]phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-arabinopyranoside

15 On prépare une solution de 0,8 g ($2,52 \cdot 10^{-3}$ mole) de 1,2,3,4-tetra-O-acétyl-D-arabinopyranose et 0,567 g ($2,52 \cdot 10^{-3}$ mole) de 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile dans 15 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute 6,3 ml d'une solution 1M de tétrachlorure d'étain dans le dichlorométhane et on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 24
20 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, ensuite avec une solution de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium, et enfin concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue
25 est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/hexane (3/7 ; v/v). On obtient ainsi 97 mg du produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 8 %).

$F = 75-76^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{26} = -254^{\circ}$ ($c = 0,3$; DMSO)

Exemple 2

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β -D-arabinopyranoside

On prépare un mélange de 90 mg ($0,19 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 1 dans 20 ml d'une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol et on maintient le mélange sous agitation pendant 20 heures à
35 température ambiante. Le solvant est ensuite chassé sous pression réduite et

le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthanol/dichlorométhane (4/96 ; v/v). On obtient ainsi 40 mg du produit attendu sous forme d'un solide couleur crème (rendement = 72 %).

5 F = 157-158°C

$[\alpha]_D^{26} = -190^\circ$ (c = 0,3 ; DMSO)

Exemple 3

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β -D-lyxopyranoside

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-D-lyxopyranose, on obtient le [4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-lyxopyranoside que l'on traite par l'ammoniac selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre jaune clair avec un rendement de 7,5 %.

F = 185-187°C

15 $[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$ (c = 0,3 ; DMSO)

Exemple 4

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-ribopyranoside

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 1,2,3,4-tetra-O-acétyl-D-ribopyranose, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 15,5 %.

F = 135-137°C

$[\alpha]_D^{23} = -66^\circ$ (c = 0,46 ; CH₂Cl₂)

Exemple 5

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β -D-ribopyranoside

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 4, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 51 %.

F = 157-158°C

$[\alpha]_D^{27} = -82^\circ$ (c = 0,17 ; DMSO)

Exemple 6

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyranoside

35 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-D-galactopyranose, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 4 %.

F = 82°C

$[\alpha]_D^{26} = + 11^\circ$ (c = 0,21 ; DMSO)

Exemple 7

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β-D-galactopyranoside

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 6, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune clair avec un rendement de 40 %.

F = 242°C

$[\alpha]_D^{23} = - 10^\circ$ (c = 0,22 ; DMSO)

Exemple 8

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-mannopyranoside

On prépare une solution de 2,72 g ($12 \cdot 10^{-3}$ mole) de 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile dans 15 ml d'hexaméthylphosphotriamide (HMPA) et on ajoute à température ambiante 400 mg ($13,3 \cdot 10^{-3}$ mole) d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure puis on ajoute 2,5 g ($6,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-mannopyranosyle en solution dans 15 ml de HMPA. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures puis hydrolysé sur de la glace. Le mélange obtenu est extrait 3 fois à l'éther et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude 1N, puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (8/1 ; v/v).
20 On obtient ainsi 1,09 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 30 %).

F = 80°C

$[\alpha]_D^{23} = - 62^\circ$ (c = 0,6 ; DMSO)

Exemple 9

[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β-D-mannopyranoside

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 8, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 44 %.

F = 122°C

35 $[\alpha]_D^{23} = - 46^\circ$ (c = 0,23 ; DMSO)

Exemple 10**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl-β-L-arabinopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-L-arabinose, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune clair avec un rendement de 18 %.

F = 69-70°C

$[\alpha]_D^{27} = + 179^\circ$ (c = 0,365 ; DMSO)

Exemple 11**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β-L-arabinopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 10, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (après recristallisation dans le méthanol) avec un rendement de 65 %.

F = 216°C

$[\alpha]_D^{26} = + 174^\circ$ (c = 0,47 ; DMSO)

Exemple 12**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl-β-L-xylopyranoside**

On prépare une solution de 658 mg ($2,95 \cdot 10^{-3}$ mole) de 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile dans 20 ml d'acétonitrile et on ajoute à température ambiante et sous agitation, 1 g ($2,95 \cdot 10^{-3}$ mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-L-xylopyranosyle, puis 683 mg ($2,95 \cdot 10^{-3}$ mole) d'oxyde d'argent. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis filtré. Le précipité est rincé sur le filtre avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de soude 1N, filtrées, lavées par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis à l'eau et séchées sur sulfate de magnésium. La solution est concentrée sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (85/15 ; v/v). On obtient ainsi 980 mg du produit attendu sous forme d'une poudre fine blanche (rendement = 69 %).

F = 158°C

$[\alpha]_D^{26} = - 10^\circ$ (c = 0,43 ; DMSO)

Exemple 13**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β -L-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 12, on obtient le produit attendu sous
5 forme d'un solide blanc avec un rendement de 88 %.

F = 204°C

$[\alpha]_D^{26} = -3^\circ$ (c = 0,37 ; DMSO)

Exemple 14**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl- α -L-xylopyranoside**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-L-xylose, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 39 %.

F = 56°C

$[\alpha]_D^{27} = -129^\circ$ (c = 0,33 ; DMSO)

15 Exemple 15**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] α -L-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 14, on obtient le produit attendu sous
forme d'une poudre blanche avec un rendement de 74 %.

20 F = 189°C

$[\alpha]_D^{27} = -139^\circ$ (c = 0,49 ; DMSO)

Exemple 16**[4-(4-cyanobenzoyl)phényl] 2,3,4-tri-O-acétyl- β -L-rhamnopyranoside**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-L-rhamnopyranose, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 4 %.

F = 85°C

$[\alpha]_D^{29} = +31^\circ$ (c = 0,17 ; DMSO)

Exemple 17**30 [4-(4-cyanobenzoyl)phényl] β -L-rhamnopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 16, on obtient le produit attendu sous
forme d'un solide blanc avec un rendement de 76 %.

F = 96°C

35 $[\alpha]_D^{24} = +55^\circ$ (c = 0,28 ; DMSO)

L'activité antiathéromateuse des composés selon l'invention a été évaluée en fonction de leur aptitude à abaisser le taux de cholestérol sérique chez des souris soumises à un régime gras. Il a en effet été démontré dans plusieurs publications une corrélation étroite entre une surcharge lipidique et une augmentation marquée du risque athéromateux (cf. Lancet 1996, 348 pages 1339-1342 ; Lancet 1990, 335 pages 1233-1235). Cette corrélation permet de mettre en œuvre un test plus rapide que les essais directs sur la plaque d'athérome, lesdits essais nécessitant un traitement long des animaux et une étude histologique lourde des parois de la crosse aortique.

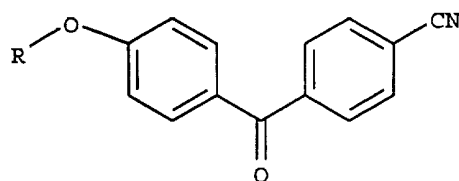
Le test mis en œuvre consiste à administrer une dose unique du composé à des souris femelles de souche C57BL/6J. Le protocole est le suivant : le premier jour (J0), les souris sont mises à jeun de 9 à 17 heures, un prélèvement sanguin étant effectué à 14 heures. A 17 heures, une quantité déterminée de nourriture (régime gras comprenant 1,25 % de cholestérol et 0,5 % d'acide cholique) est distribuée. Le second jour (J1), à 9 heures, les restes de nourriture sont pesés et les souris mises à jeun de 9 à 14 heures. A 14 heures, un prélèvement sanguin est effectué. Pour les groupes de souris traitées, le composé est administré par tubage, en suspension dans une solution d'eau gommeuse, à 3 %, le second jour (J1) à 9 heures. Les groupes témoins reçoivent seulement de l'eau gommeuse.

Les composés ont été testés à la dose de 100 mg/kg. Le cholestérol total sérique est dosé et les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'augmentation de la cholestérolémie par rapport au groupe témoin. Les résultats obtenus sont reportés dans la colonne "Activité" du tableau I. Par ailleurs, on peut noter que l'analyse du contenu en cholestérol des différentes classes de lipoprotéines sériques montre un effet favorable du produit sur le rapport HDL-cholestérol/cholestérol total.

Par ailleurs, on a démontré que les composés de formule I selon l'invention n'induisent pas la synthèse des GAGs.

Les produits de formule I et leurs esters selon l'invention peuvent être administrés, de préférence par voie orale, sous forme de comprimés ou de gélules, renfermant chacun 20 à 500 mg d'un composé de formule I ou l'un de ses esters en tant que principe actif, en association avec

des excipients. La posologie sera d'environ 1 à 4 prises par jour. Les produits selon l'invention sont prescrits avantageusement vis-à-vis de la plaque d'athérome, et en particulier pour la prévention ou le traitement du risque athéromateux.

Tableau I

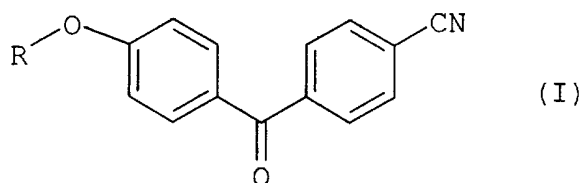
5

EX	R	R ₁	Activité (%)
1	β-D-Ara	COCH ₃	-25
2	β-D-Ara	H	-29
3	β-D-Lyx	H	-28
4	β-D-Rib	COCH ₃	-23
5	β-D-Rib	H	-36
6	β-D-Gal	COCH ₃	-33
7	β-D-Gal	H	-32
8	β-D-Man	COCH ₃	-17
9	β-D-Man	H	-39
10	β-L-Ara	COCH ₃	-22
11	β-L-Ara	H	-31
12	β-L-Xyl	COCH ₃	-45
13	β-L-Xyl	H	-45
14	α-L-Xyl	COCH ₃	-36
15	α-L-Xyl	H	-32
16	β-L-Rha	COCH ₃	-37
17	β-L-Rha	H	-50

REVENDICATIONS

1. Composé glycopyranoside, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

- 5 (i) les composés [4-(4-cyanobenzoyl)phényl] glycopyranosides de formule I :



dans laquelle le groupe glycopyranosyle R représente un groupe β -D-arabinopyranosyle, β -D-lyxopyranosyle, β -D-ribopyranosyle, β -D-galactopyranosyle, β -D-mannopyranosyle, β -L-arabinopyranosyle, β -L-xylopyranosyle, α -L-arabinopyranosyle, α -L-xylopyranosyle ou β -L-rhamnopyranosyle ; et,

- 10 (ii) leurs esters résultant de l'estérification d'au moins d'une fonction OH de chaque groupe glycopyranosyle par un acide alcanoïque ou cycloalcanoïque en C_2 - C_4 .

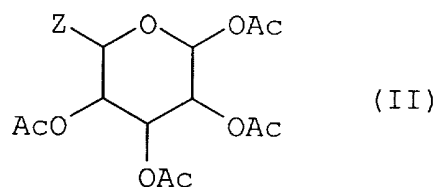
2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les fonctions hydroxyle du groupe glycopyranosyle sont acétylées.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle renferme, 20 en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses esters selon la revendication 1.

4. Utilisation d'un produit choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs esters selon la revendication 1, pour la 25 préparation d'un médicament anti-athéromateux destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis de la plaque d'athérome.

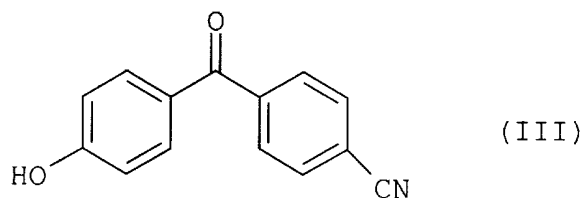
5. Procédé pour la préparation d'un composé [4-(4-cyanobenzoyl)phényl] glycopyranoside de formule I ou de son dérivé peracétylé, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend :

- 30 (1°) la réaction d'un pentose ou hexose peracétylé de structure pyranosyle, répondant à la formule II :

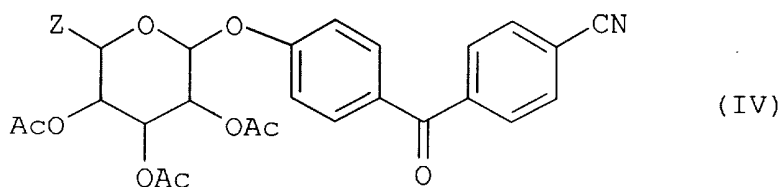


où Z est H, CH₃ ou CH₂OAc,

et choisi parmi l'ensemble constitué par les 1,2,3,4-tétraacétyl-D-arabinose, 1,2,3,4-tétraacétyl-D-lyxose, 1,2,3,4-tétraacétyl-D-ribose, 1,2,3,4,6-pentaacétyl-D-galactose, 1,2,3,4,6-pentaacétyl-D-mannose, 1,2,3,4-tétraacétyl-L-arabinose, 1,2,3,4-tétraacétyl-L-xylose, 1,2,3,4-tétraacétyl-L-arabinose, 1,2,3,4-tétraacétyl-L-xylose et 1,2,3,4-tétraacétyl-L-rhamnose, avec le 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile de formule III :



pour obtenir après purification le composé oside correspondant de formule IV :

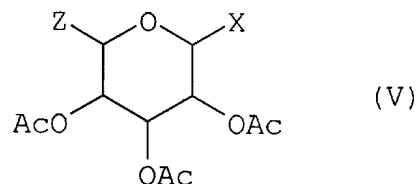


où Z est défini comme ci-dessus, puis

(2°) si nécessaire, la réaction de déplacement des groupes acétyle du composé oside de formule IV, ainsi obtenu, pour les remplacer par des atomes d'hydrogène et obtenir le composé de formule I correspondant où R₁ est H.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que l'étape (1°) comprend :

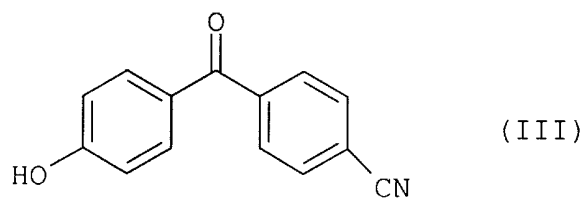
la réaction d'un halogénopentose ou halogénohexose peracétylé de structure pyranosyle, répondant à la formule II :



5

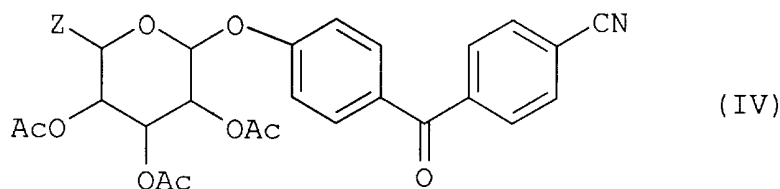
où X est un atome d'halogène (i.e. F, Cl, Br ou I, l'atome d'halogène préféré étant Br) et Z est H, CH₃ ou CH₂OAc, et choisi parmi l'ensemble constitué par les 1-bromo-2,3,4-triacétyl-D-arabinose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-D-lyxose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-D-ribose, 1-bromo-2,3,4,6-tétraacétyl-D-galactose, 1-bromo-2,3,4,6-tetraacétyl-D-mannose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-arabinose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-xylose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-arabinose, 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-xylose et 1-bromo-2,3,4-triacétyl-L-rhamnose, avec le 4-(4-hydroxybenzoyl)benzonitrile de formule III :

15



pour obtenir après purification le composé oside correspondant de formule IV :

20



où Z est défini comme ci-dessus.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2802930

N° d'enregistrement
national

FA 581702

FR 9916389

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	F BELLAMY ET AL: "Glycosylated Derivatives of Benzophenone, Benzhydrol, and Benzhydryl as Potential Venous Antithrombotic Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 36, no. 7, 2 avril 1993 (1993-04-02), pages 898-903, XP002111914 ISSN: 0022-2623 * le document en entier *	1,4	C07H15/203 A61K31/70 A61P9/10
A	US 4 432 973 A (PICART FRANCOIS) 21 février 1984 (1984-02-21) * colonne 1, ligne 7 - ligne 13 * * colonne 9 - colonne 20 *	1,4	
A	EP 0 346 943 A (EISAI CO LTD) 20 décembre 1989 (1989-12-20) * abrégé *	4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07H A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 septembre 2000		de Nooy, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention 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. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	