

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 août 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/090072 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 59/68 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000422

(22) Date de dépôt international :
24 février 2006 (24.02.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0501880 24 février 2005 (24.02.2005) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
NEGMA-LERADS [FR/FR]; Avenue De L'europe,
Immeuble Strasbourg, F-78117 Toussus Le Noble (FR).
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GIZECKI,
Patricia [FR/FR]; Résidence des Dunes, Appt. 11, 38,
Bd Barthel, F-86000 Poitiers (FR). MONDON, Martine
[FR/FR]; 9, Rue Du Pontreau, F-86000 Poitiers (FR).
ROY, Emilie [FR/FR]; Appt. 28, 27, Rue Du Touffenet,

F-86000 Poitiers (FR). GESSON, Jean-Pierre [FR/FR];
10, Rue de la Germonière, F-86360 Montamisé (FR). DO-
MAGALA, Florence [FR/FR]; 18, rue Frédéric Chopin,
F-92160 Antony (FR). FICHEUX, Hervé [FR/FR]; 26bis,
boulevard de Strasbourg, F-94130 Nogent-sur-Marne (FR).
MARTINET, Frédéric [FR/FR]; 112, Rue De Réaumur,
F-75002 Paris (FR). CHARBIT, Suzy [FR/FR]; Bât. 7,
25, Square Edison, F-94000 Creteil (FR). SCHUTZE,
François [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860
Saint-nom-la-Breteche (FR).

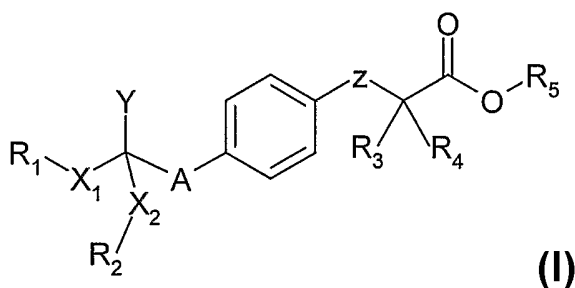
(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean etc.; Cabinet
Sueur & L'Helgoualch, 109, Boulevard Haussmann,
F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PPAR ACTIVATOR DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES ACTIVATEURS DE PPAR, PROCEDE DE PREPARATION ET APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I), in which: A represents $-(C\equiv C)-$ or $-(CH_2)_m-$, wherein m is 1, 2 or 3; Y is a hydrogen atom or a hydroxyl radical or forms a double bond with X₁ or X₂; X₁ and X₂ represent $-(CH_2)_n-$, wherein n is 0, 1, 2 or 3, or a $(=CH-)$ group, on the condition that X₁ and X₂ do not simultaneously represent a $(=CH-)$ group; R₁ and R₂ represent a linear or branched alkyl group with between 1 and 8 carbon atoms or an aryl radical, with the provision that, when A is $-(CH_2)_m-$, X₁R₁ and X₂R₂ each comprise at least 3 carbon atoms; Z represents an oxygen, a sulphur atom or $-(CH_2)-$; and R₃, R₄ and R₅ represent a hydrogen atom or a lower alkyl group with

between 1 and 6 carbon atoms. The invention also relates to the use of said compounds in therapeutics for the treatment of certain hyperlipidemias and atherosclerosis.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I): dans laquelle : A représente $-(C\equiv C)-$ ou $-(CH_2)_m-$, où m peut être égal à 1, 2 ou 3 ; Y est un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ; X₁ et X₂, représentent $-(CH_2)_n-$, où n est 0, 1, 2 ou 3, ou un groupe $(=CH-)$, à la condition que X₁ et X₂ ne représentent pas simultanément un groupe $(=CH-)$; R₁ et R₂, représentent un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical aryle ; Z représente un atome d'oxygène, de soufre, ou $-(CH_2)-$; R₃, R₄ et R₅, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué. Application en thérapeutique pour le traitement de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

WO 2006/090072 A1



(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

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

**DERIVES ACTIVATEURS DE PPAR, PROCEDE DE PREPARATION ET
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés activateurs des récepteurs de type Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes ou PPAR) alpha et/ou bêta/delta, ainsi qu'un
5 procédé pour leur préparation.

L'invention concerne également l'utilisation de ces dérivés dans des compositions pharmaceutiques utiles en thérapeutique humaine ou animale, notamment pour le traitement de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

10 Les fibrates constituent une classe de médicaments utilisés dans le traitement de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose. On a montré qu'ils se lient à un récepteur, le PPAR- α , présent dans le foie et impliqué dans la dégradation des acides gras. En se liant à ce récepteur, les fibrates
15 permettent de stimuler l'activité des PPAR- α et ainsi de favoriser son action hypolipidémiante. Ils présentent aussi une activité anti-inflammatoire utile dans le traitement de l'athérosclérose.

Les récepteurs PPARs activent la transcription en se
20 liant à des éléments de séquences d'ADN, appelés les éléments de réponse des proliférateurs de peroxyosome (PPRE), sous forme d'un hétérodimère avec les récepteurs X des rétinoïdes (appelés les RXRs).

On distingue actuellement trois sous-types de PPAR,
25 nommés respectivement les PPAR- α , les PPAR- β et les PPAR- γ , caractérisés par des différences de localisation, d'expression tissulaire et d'activation par des ligands structurellement différents.

Les PPAR- α sont principalement exprimés dans le foie, les
30 PPAR- β/δ sont exprimés de façon ubiquitaire, tandis que les PPAR- γ sont principalement exprimés dans le tissu adipeux, et permettent la différenciation adipocytaire *in vitro* par

l'induction de l'expression de plusieurs gènes importants pour le stockage des lipides et pour l'adipogénèse.

L'utilisation des fibrates, tels que le fénofibrate, en tant qu'activateurs des récepteurs PPAR- α est déjà connue. On
5 peut citer notamment l'article intitulé "Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism", B. STAELS et al., Circulation, 1998, 98, 2088.

Des dérivés de fibrates utilisables en tant qu'activateurs des récepteurs de sous-type PPAR- α ont également été
10 décrits dans les documents WO 0296894 et WO 0296895. Il s'agit de dérivés de l'acide propanoïque comprenant des groupes oxazole ou thiazole.

Toutefois, la structure de ces composés implique que leur synthèse soit particulièrement complexe, car elle nécessite le
15 passage par un nombre d'intermédiaires important.

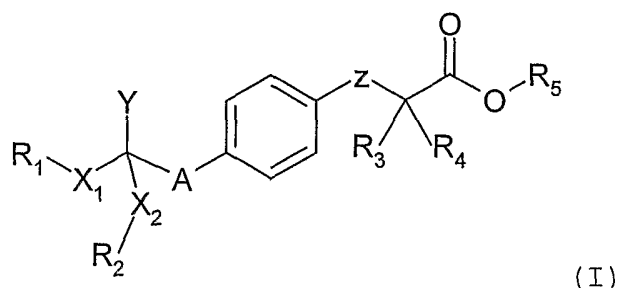
On connaît également, du document US 4 788 330, des composés comprenant un noyau phényle substitué d'une part par une fonction acide et d'autre part par une chaîne alkyle. Ces composés sont présentés comme possédant une activité hypo-
20 cholestérolémiant et anti-athérosclérose. Toutefois, ce document décrit un certain nombre d'autres composés présentant une activité identique, voire meilleure, et notamment des molécules comprenant un noyau phényle substitué d'une part par une chaîne alkyle, et d'autre part par une chaîne comprenant
25 une fonction amide. Il en découle que la présence d'une fonction acide sur le noyau phényle ne semble pas déterminante pour l'activité de ces composés.

Par ailleurs, le document JP 03290406 et les publications suivantes : Srebrodolskaya I. et al, Zhurnal Organisheskoi
30 Khimii (1970), 6(7), 1444-7 ; Hayashi et al., Journal of Agricultural and Food Chemistry (1991), 39(11), 2029-38 ; M. Bonnet et al, Journal of Molecular catalysis A : Chemical 143 (1999) 131-136, décrivent des composés comprenant une partie phényle ou phénoxy substituée d'une part par une fonction
35 acide ou ester et d'autre part par une fonction alkyle ou

alcool. Ces composés ne sont toutefois pas présentés comme pouvant être utilisés en tant qu'activateurs des récepteurs de type PPAR alpha et/ou bêta/delta.

Le but de la présente invention est de proposer de
5 nouveaux dérivés de fibrates pouvant être utilisés comme activateurs des PPARs, de structure telle que leur synthèse ne nécessite qu'un nombre d'étapes restreint.

A cet effet, l'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

A représente un groupe $-(C\equiv C)-$, ou un groupe $-(CH_2)_m-$, dans lequel m peut être égal à 1, 2 ou 3 ;

Y représente un atome d'hydrogène ou un radical
15 hydroxyle, ou forme une double liaison avec X_1 ou X_2 ;

X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent un groupe $-(CH_2)_n-$, dans lequel n peut être égal à 0, 1, 2 ou 3, ou un groupe $(=CH-)$, à la condition que X_1 et X_2 ne représentent pas simultanément un groupe $(=CH-)$;

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un
20 groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical aryle ; étant entendu que, lorsque A représente un groupe $-(CH_2)_m-$, les groupements X_1R_1 et X_2R_2 , identiques ou différents, comprennent chacun au moins 3 atomes
25 de carbone ;

Z représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupe $-(CH_2)-$;

R_3 , R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un
atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de
30 carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué.

Par radical aryle, on entend de préférence un système mono- ou polycyclique possédant un ou plusieurs noyaux aromatiques parmi lesquels on peut citer le groupe phényle, le groupe naphthyle, le groupe tétrahydronaphthyle, le groupe indanyle et le groupe binaphthyle. Le groupe aryle peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment les uns des autres parmi un groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthyle, l'éthyle, le propyle ou de préférence le *tert*-butyle, un groupe nitro, un groupe (C₁-C₄)alcoxy et un atome d'halogène, tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, deux substituants pouvant éventuellement former ensemble un cycle.

R₃ et R₄ représentent de préférence un groupe méthyle ou éthyle ; R₅ représente plus particulièrement un atome d'hydrogène ou un groupe isopropyle ou *tert*-butyle. Suivant une forme avantageuse de l'invention, R₅ représente un atome d'hydrogène, et R₃ et R₄ représentent chacun un groupe méthyle.

Avantageusement, X₁ représente le groupe (=CH-) ou le groupe -(CH₂)_n-, n pouvant être égal à 0, 1, 2 ou 3 tandis que X₂ représente le groupe -(CH₂)_n-, n pouvant être égal à 0, 1, 2 ou 3. Plus particulièrement R₁ et R₂ identiques ou différents, représentent un groupe méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle ou *n*-pentyle, ou un groupe phényle, quand X₁ et X₂ sont définis comme ci-dessus.

De préférence, Z représente un atome d'oxygène, et A représente un groupe éthyne -(C≡C)- ou le groupe -(CH₂)₂-.

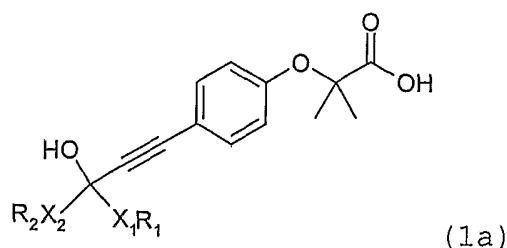
Y peut représenter un radical hydroxyle.

Selon une réalisation, X₁ représente le groupe (=CH-), Y formant dans ce cas une double liaison avec X₁.

En variante, X₁ représente le groupe -(CH₂)_n-, n pouvant être égal à 0, 1, 2 ou 3.

Egalement selon une réalisation, on peut avoir R₁ = R₂.

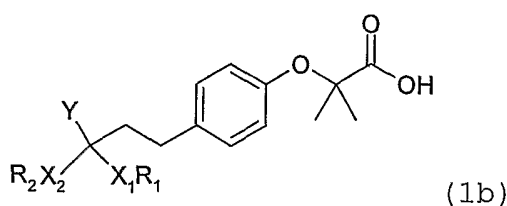
Selon une réalisation, les composés selon l'invention répondent à la formule générale (1a) suivante :



Dans la formule (1a) ci-dessus, R_1 , R_2 , X_1 et X_2 sont
5 définis comme indiqué ci-dessus.

En particulier, les composés (1a) peuvent être constitués par l'acide 2-[4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque ou l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

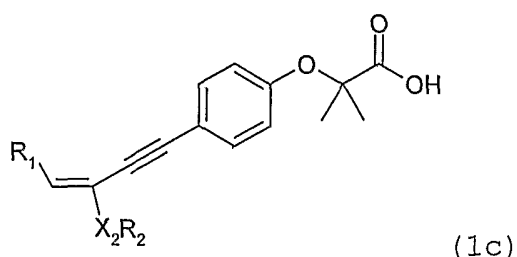
10 Selon une autre réalisation, les composés selon l'invention répondent à la formule générale (1b) suivante :



Selon une première variante des composés (1b), Y est un atome d'hydrogène. En particulier, ces composés peuvent être
15 constitués par l'acide 2-[4-(3-hexyl-nonyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque ou l'acide 2-[4-(3,3-diphényl-propyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

Selon une deuxième variante des composés (1b), Y est un
20 radical hydroxyle. En particulier, il peut s'agir de l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque. Dans la formule (1b), R_1 , R_2 , X_1 et X_2 sont définis comme indiqué ci-dessus.

Selon une autre réalisation, les composés selon
25 l'invention répondent à la formule générale (1c) suivante :



Dans la formule (1c) ci-dessus, R_1 , R_2 et X_2 sont définis comme indiqué dans la formule (I). En particulier, les composés (1c) peuvent être constitués par l'acide 2-[4-(3-hexyl-non-3-èn-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, et l'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

Des essais réalisés par la demanderesse ont montré que certains composés répondant à la formule générale (I) constituaient des ligands sélectifs de l'un des trois sous-type récepteuriel, et que d'autres de ces composés constituaient des ligands dualistes, en particulier des sous-types β/γ , ce qui rend le champ d'application de ces composés particulièrement large.

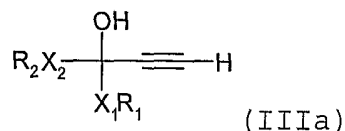
Les propriétés pharmacologiques des composés de l'invention sont décrites plus en détail dans les exemples ci-après.

Selon un deuxième aspect, l'invention a donc pour objet l'utilisation de ces composés dans des compositions pharmaceutiques destinées au traitement de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose. Dans ces compositions, le composé de l'invention est associé à un ou plusieurs supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

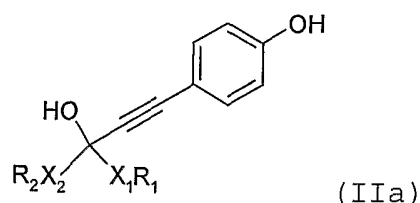
Les compositions pharmaceutiques contenant les composés suivant la présente invention peuvent être administrées sous les formes pharmaceutiques usuelles, telles que par exemple comprimés, gélules, capsules pour voie orale, ou solutions administrables par voie injectable, ou en patches transdermiques.

De façon générale, la préparation des composés selon l'invention débute par la préparation d'alcools propargyliques de formule générale (IIIa) ci-dessous, dans laquelle R_1 , R_2 , X_1

et X_2 sont définis comme indiqué dans la formule (I), à partir d'une cétone en présence de bromure d'éthynylmagnésium dans un solvant approprié.



On fait ensuite réagir les alcools propargyliques obtenus avec le 4-iodophénol en présence de CuI, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ et d'une base Et_3N dans un solvant approprié (d'après la réaction dite de Sonogashira, dont le mode opératoire est décrit dans la publication de Shelly A. Glase et coll., J.Med.Chem., 1996, 39, 3176-3187), de sorte à former les phénols de formule générale (IIa) ci-dessous.



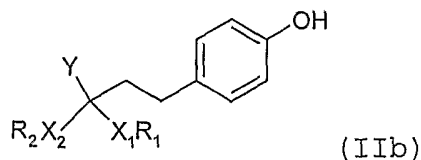
Puis la synthèse fait intervenir, soit directement sur ces composés (IIa), soit après d'autres étapes intermédiaires, la réaction dite de Bargellini, dont le mode opératoire est décrit dans la publication de V. Snieckus et coll., J.Org. Chem, 1998, 63, 2808-2809. Cette réaction permet d'obtenir les produits finals, en créant la fonction acide caractéristique des dérivés de fibrates.

En particulier, après la formation des phénols de type (IIa), quatre voies peuvent être envisagées, selon le type de composés que l'on souhaite obtenir.

Selon une première voie, on fait réagir directement les phénols (IIa), dans lesquels $X_1 = X_2 = -(\text{CH}_2)_n-$, avec le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol en présence d'une base NaOH dans un solvant approprié (d'après la réaction dite de Bargellini). On obtient ainsi les composés de formule générale (1a).

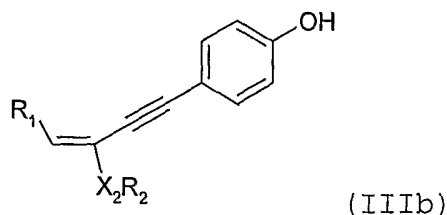
La deuxième voie est envisagée lorsqu'on souhaite obtenir les composés de type (1b), dans lesquels Y est un radical hydroxyle. Dans ce cas, on fait subir aux phénols (IIa), dans

lesquels $X_1 = X_2 = -(\text{CH}_2)_n-$, de manière connue, une hydrogénation en présence de Pd/C, de sorte à former les phénols de formule générale (IIb) ci-dessous.



Les composés (1b) correspondants sont alors obtenus en faisant réagir les composés de type (IIb) avec du 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol en présence d'une base NaOH dans un solvant approprié (réaction de Bargellini).

Une troisième voie permet d'obtenir les composés de type (1b) dans lesquels Y est un atome d'hydrogène. Elle consiste tout d'abord en la déshydratation des phénols (IIa), dans lesquels $X_1 = X_2 = -(\text{CH}_2)_n-$, avec de l'acide trifluoroacétique dans un solvant approprié, de sorte à obtenir les phénols de type (IIIb) ci-dessous.

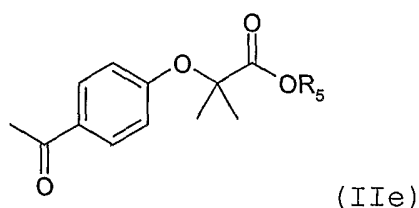


On fait ensuite subir aux phénols (IIIb) une hydrogénation en présence de Pd/C de sorte à former les composés de type (IIb). Comme précédemment, les composés (1b) correspondants sont alors obtenus en faisant réagir les composés de type (IIb) avec du 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol en présence d'une base NaOH dans un solvant approprié (réaction de Bargellini).

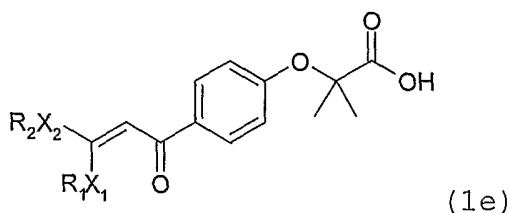
Selon une quatrième voie, il est possible d'obtenir les composés de type (1c) selon l'invention, à partir des phénols (IIIb) décrits ci-dessus, que l'on fait réagir selon la réaction dite de Bargellini.

Par ailleurs, les composés de type (1b) dans lesquels Y est un atome d'hydrogène peuvent également être obtenus selon un autre mode opératoire.

Selon ce mode opératoire, on prépare tout d'abord les
5 phénoxyméthylcétone (IIe) ci-dessous à partir de 4-hydroxyacétophénone, et de 2-bromo-2-méthyl-propanoate de tert-butyle en présence d'une base telle que K_2CO_3 dans un solvant approprié.



10 On forme ensuite les dérivés (1e) ci-dessous par réaction des phénoxyméthylcétone (IIe) avec une cétone en présence d'une base telle que tBuOK dans un solvant approprié.



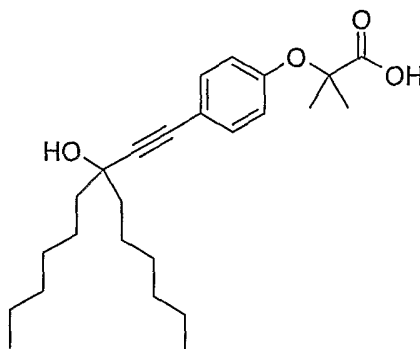
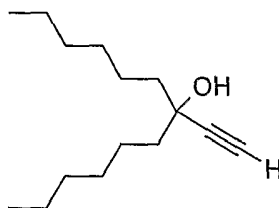
15 R_1 , R_2 , X_1 et X_2 étant définis comme indiqué dans la formule (1).

Les composés (1b) correspondants sont ensuite obtenus par hydrogénation des dérivés (1e) en présence de Pd/C.

En relation avec les formules ci-dessus, on décrit à présent, à titre illustratif, la préparation d'exemples précis
20 de composés de type (1a), (1b) et (1c) selon l'invention.

COMPOSES DE TYPE (1a)

A1) Préparation de l'acide 2-[4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

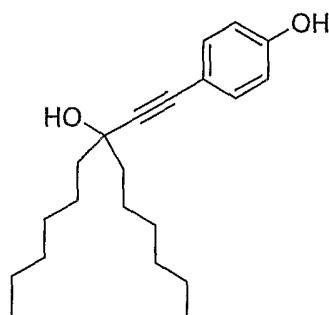
5 Exemple 1 : préparation du 7-éthynyl-tridécan-7-ol

A une solution de tridécan-7-one (500 mg, $2,5 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) dans 5 mL de THF, on ajoute 7,5 mL ($3,75 \cdot 10^{-3}$ mol, 1,5 équivalent) de bromure d'éthynylmagnésium (0,5 M dans du THF) à 25°C. Après une agitation de 24 heures, on refroidit la solution à 0°C, on ajoute 6 mL d'HCl 1N et 8 mL d'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est récupérée, séchée et évaporée. Une purification par chromatographie sur gel de silice, avec comme éluant 15 AcOEt/éther de pétrole : 1/99, permet d'obtenir le 7-éthynyl-tridécan-7-ol (530 mg, rendement = 94,5%) sous la forme d'une huile jaune.

Spectre IR $\nu_{\max}$ (film de produit à l'état pur) : 3310, 2928, 2858, 1466, 1378, 1138, 1033, 625 cm^{-1} .

20 Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 2,43 (1H, s) ; 1,91 (1H, s large) ; 1,63 (4H, m) ; 1,49 (4H, m) ; 1,30 (12H, m) ; 0,89 (6H, m).

Exemple 2 : préparation du 4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénol



Le 7-éthynyl-tridécan-7-ol (exemple 1) (751 mg, 3,3.10⁻³ mol, 1,5 équivalents), le 4-iodophénol (0,5 g, 2,27.10⁻³ mol, 1 équivalent) et la triéthylamine (0,957 mL, 6,81.10⁻³ mol, 3 équivalents) sont solubilisés dans 3 mL de dichlorométhane. A cette solution dégazée (N₂) on ajoute l'iodure de cuivre (10 mg, 0,05.10⁻³ mol, 0,02 équivalents) et le dichlorobis-(triphénylphosphine)palladium (18 mg, 0,025.10⁻³ mol, 0,011 équivalents). On chauffe au reflux sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Puis on refroidit et on dilue avec du dichlorométhane (5 mL). On lave avec de l'eau (3x5 mL). La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant AcOEt/éther de pétrole : 5/95 permet d'obtenir le 4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénol (616 mg, rendement = 65 %) sous la forme d'une huile marron.

Spectre de RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) (δ ppm) : 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz) ; 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz) ; 5,06 (1H, s large) ; 1,6 (1H, s) ; 1,71 (4H, m) ; 1,55 (4H, m) ; 1,32 (12H, m) ; 0,89 (6H, m).

Exemple 3 : préparation de l'acide 2-[4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

La soude (145 mg, 3,6.10⁻³ mol, 4 équivalents) est mise en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on ajoute le 4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénol (exemple 2) (287 mg, 0,9.10⁻³ mol, 1 équivalent) puis on diminue la

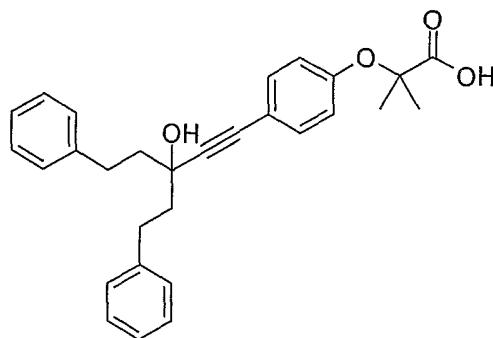
température à 0°C. Le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol (330 mg, $1,8 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 eq) en solution dans 1 mL d'acétone est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Puis on dilue avec
5 20 mL d'eau et on lave avec de l'éther (3x5 mL). Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C. Puis on extrait avec de l'éther (3x5mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est
10 chromatographié sur gel de silice (10 g) avec comme éluant $CH_2Cl_2/AcOEt$: 90/10. L'acide 2-[4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque est obtenu (165 mg, rendement = 45 %) sous la forme d'une huile jaune.

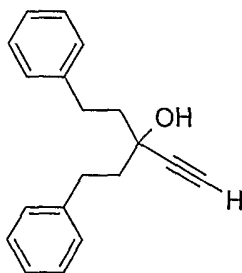
Spectre IR ν_{max} (film de produit à l'état pur) : 2930,
15 2858, 1715, 1605, 1504, 1468, 1383, 1365, 1283, 1241, 1155, 970, 832, 758 cm^{-1} .

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 7,29 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) ; 6,82 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) ; 1,71 (4H, m) ; 1,59 (6H, s) ; 1,59-1,26 (16H, m) ; 0,88 (6H, m).

20 Spectre de RMN ^{13}C , 75 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) + DEPT 135: 178,4 (C) ; 159,4 (C) ; 132,8 (2XCH) ; 119,7 (2XCH) ; 117,2 (C) ; 91,5 (C) ; 83,9 (C) ; 79,5 (C) ; 72,0 (C) ; 42,1 (2XCH₂) ; 31,8 (2XCH₂) ; 29,4 (2XCH₂) ; 25,3 (2XCH₃) ; 24,3 (2XCH₂) ; 22,6 (2XCH₂) ; 14,1 (2XCH₃).

25 **A2) Préparation de l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**

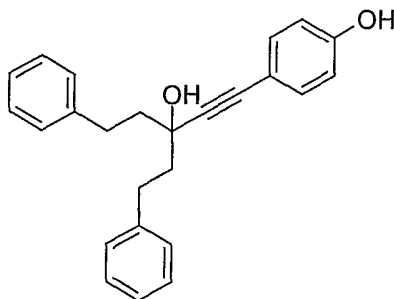


Exemple 4 : préparation du 3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-yn-3-ol

On procède comme dans l'exemple 1 en remplaçant la tridécan-7-one par la 1,5-diphényl-pentan-3-one. On obtient
5 ainsi le 3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-yn-3-ol (1,9 g, rendement = 86%) sous la forme d'une huile marron.

Spectre IR $\nu_{\max}$ (film de produit à l'état pur) : 3299, 3026, 2928, 1497, 1454, 1218, 1052, 754, 699, 667 cm^{-1} .

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 7,24 (10H, m) ; 2,89 (4H, m) ; 2,60 (1H, s) ; 2,00 (5H, m).
10

Exemple 5 : préparation du 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénol

On procède comme dans l'exemple 2 en remplaçant le 7-éthynyl-tridécan-7-ol par le 3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-yn-3-ol (exemple 4). On obtient ainsi le 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénol (725 mg, rendement = 90 %) sous la forme d'un solide marron amorphe. Le produit est recristallisé dans du chloroforme.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 7,36 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 7,35-7,20 (10H, m) : 6,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 5,14 (1H, s large) ; 2,96 (4H, t, $J \sim 8,5$ Hz) ; 2,09 (4H, m) ; 2,05 (1H, s).
20

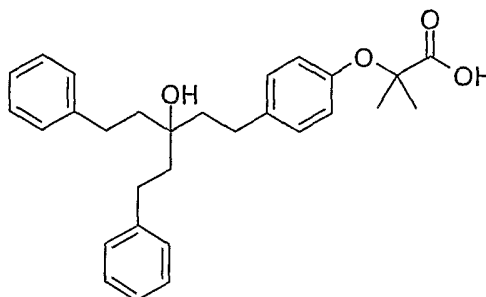
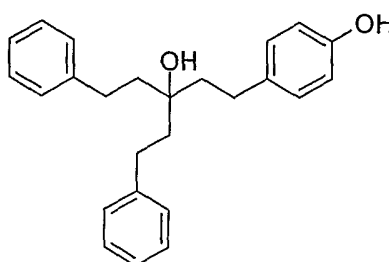
Exemple 6 : préparation de l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

La soude (126 mg , $3,15 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$, 4 équivalents) est mise en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on
5 ajoute le 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénol (produit de l'exemple 5) (280 mg , $0,79 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$, 1 équivalent) puis on diminue la température à 0°C . Le 2-(tri-chlorométhyl)-propan-2-ol (280 mg , $1,6 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$, 2 équivalents) en solution dans 1 mL d'acétone, est ajouté goutte à
10 goutte pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Puis on dilue avec 20 mL d'eau et on lave avec de l'éther ($3 \times 5 \text{ mL}$). Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C . Puis on extrait avec du dichlorométhane ($3 \times 5 \text{ mL}$). Les phases organiques
15 sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est repris dans un mélange AcOEt/éther de pétrole : 10/90, quelques gouttes de dichlorométhane sont ajoutées pour solubiliser puis on refroidit. Le précipité est récupéré, lavé avec de l'éther de
20 pétrole puis séché. L'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque est obtenu (177 mg , rendement = 51%) sous la forme d'un solide jaune amorphe.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) ($\delta \text{ ppm}$) : 7,40 (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$) ; 7,32-7,20 (10H, m) : 6,90 (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$) ;
25 2,95 (4H, m) ; 2,09 (4H, m) ; 1,63 (6H, s).

B) COMPOSES DE TYPE (1b)

B1) Préparation de l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

5 Exemple 7 : préparation du 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénol

Une solution de 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénol (exemple 5) (146 mg, $0,4 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 5 mL d'acétate d'éthyle en présence de 118 mg de Pd/C 10% est mise en contact pendant 48 heures, à température ambiante, avec de l'hydrogène (à l'aide d'un ballon de baudruche). Puis le palladium sur charbon est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé. Le 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénol brut est engagé directement dans la réaction suivante (m théorique = 144 mg).

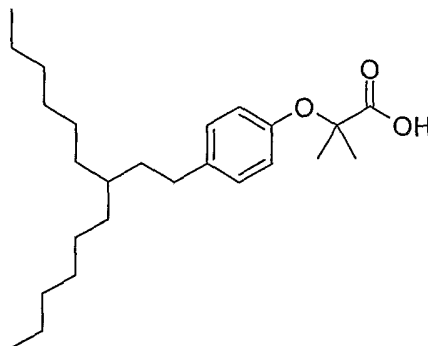
Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 7,32-7,19 (10H, m) ; 7,04 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 6,75 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 5,44 (1H, bs) ; 2,66 (6H, m) ; 1,88 (6H, m).

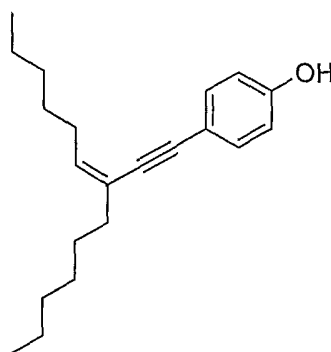
Exemple 8 : préparation de l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

La soude (64 mg, $1,6 \cdot 10^{-3}$ mol, 4 équivalents) est mise en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on ajoute
5 le 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénol (exemple 7) (144 mg, $0,4 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) puis on diminue la température à 0°C. Le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol (142 mg, $0,8 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 équivalents) en solution dans 0,5 mL d'acétone est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. L'agitation est
10 maintenue pendant 20 heures à température ambiante. Puis on dilue avec 20 mL d'eau et on lave avec de l'éther (3x5 mL). Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C. Puis on extrait avec du dichlorométhane (3x5mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$,
15 filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (5 g) avec comme éluant AcOEt/éther de pétrole : 20/80. L'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque est obtenu (76 mg, rendement=43%) sous la forme d'une huile jaune.

20 Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 7,33-7,20 (10H, m) ; 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz) ; 6,88 (2H, d, J=8,6 Hz) ; 2,71 (6H, m) ; 2,18 (1H, s) ; 1,90 (6H, m) ; 1,58 (6H, s).

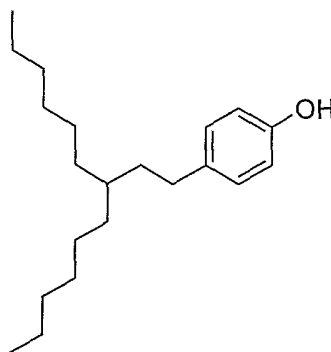
B-2) Préparation de l'acide 2-[4-(3-hexyl-nonyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



Exemple 9 : préparation du 4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénol

Le 4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénol (exemple 2) (287 mg, $0,9 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) est mis en solution dans 6 mL de dichlorométhane (séché et distillé sur P_2O_5 au préalable). A température ambiante on ajoute de l'acide trifluoroacétique (67 μ L, $0,9 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent). La réaction est suivie par CCM (AcOEt/éther de pétrole : 10/90). Après 30 minutes la réaction est terminée ; on évapore sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (15 g) avec comme éluant AcOEt/éther de pétrole : 5/95. Le 4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénol est obtenu (102 mg, rendement = 38%) sous la forme d'une huile marron.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 7,3 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 6,77 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 5,68 (1H, t, $J \sim 7,3$ Hz) ; 4,91 (1H, bs) ; 2,31 (2H, m) ; 2,16 (2H, t large, $J \sim 7,9$ Hz) ; 1,57-1,22 (14H, m) ; 0,89 (6H, m).

Exemple 10 : préparation du 4-(3-hexyl-nonyl)-phénol

Une solution de 4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénol (exemple 9) (246 mg, $0,8 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 6 mL d'acétate

d'éthyle, en présence de 100 mg de Pd/C 10%, est mise en contact 24 heures à température ambiante avec de l'hydrogène (à l'aide d'un ballon de baudruche). Après filtration du Pd/C sur célite puis évaporation, le 4-(3-hexyl-nonyl)-phénol brut
5 est engagé directement dans la réaction suivante ($m_{théorique}$ = 251 mg).

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 6,68 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 5,00 (1H, s) ; 2,55 (2H, t, J = 8,2 Hz) ; 1,57-1,49 (2H, m) ; 1,37-1,26 (21H, m) ;
10 0,96 (6H, m).

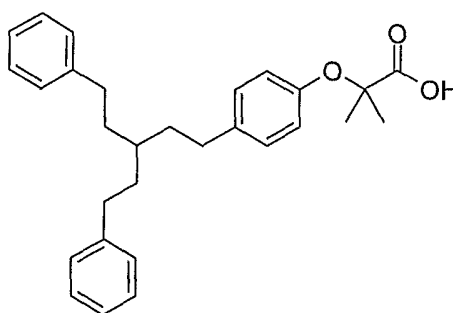
Exemple 11 : préparation de l'acide 2-[4-(3-hexyl-nonyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

La soude (126 mg, $3,1 \cdot 10^{-3}$ mol, 4 équivalents) est mise en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on
15 ajoute le 4-(3-hexyl-nonyl)-phénol (exemple 10) (239 mg, $7,8 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) puis on diminue la température à 0°C. Le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol (277 mg, $1,6 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 équivalents) en solution dans 1 ml d'acétone est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue
20 pendant 24 heures à température ambiante. Puis on dilue avec 25 mL d'eau et on lave avec de l'éther (3x5 mL). Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C. Puis on extrait avec du dichlorométhane (3x5mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et
25 évaporées sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur plaques CCM préparatives avec comme éluant 1% CH_3COOH / CH_2Cl_2 . L'acide 2-[4-(3-hexyl-nonyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque est obtenu (197 mg, rendement = 64,5%) sous la forme d'une huile incolore.

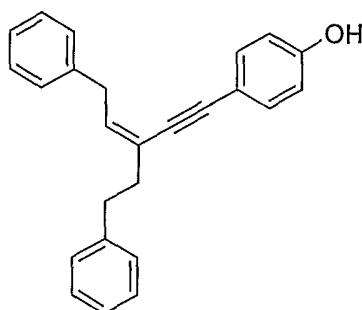
Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 6,73 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 2,53 (2H, t, J = 8,2 Hz) ; 1,57 (6H, s) ; 1,57-1,49 (2H, m) ; 1,37-1,26 (21H, m) ;
30 0,89 (6H, m).

Spectre de RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) (δ ppm) + DEPT 135:
 178,7 (C) ; 152,1 (C) ; 138,4 (C) ; 129,0 (2XCH) ; 120,7
 (2XCH) ; 79,6 (C) ; 37,2 (CH) ; 35,7 (CH_2) ; 33,5 (2X CH_2) ;
 32,4 (CH_2) ; 31,9 (2X CH_2) ; 29,8 (2X CH_2) ; 26,6 (2X CH_2) ;
 5 25,1 (2X CH_3) ; 22,7 (2X CH_2) ; 14,1 (2X CH_3).

B-3) Préparation de l'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



Exemple 12 : préparation du 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénol

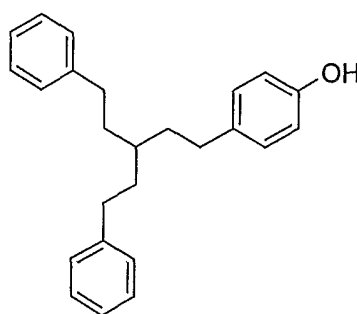


Le 4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénol (exemple 5) (332 mg, $0,9 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) est mis en solution dans 7 mL de dichlorométhane (séché et distillé sur P_2O_5 au préalable). A température ambiante on ajoute de l'acide trifluoroacétique (69 μL , $0,9 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent). La réaction est suivie par CCM (AcOEt/éther de pétrole : 20/80). Après 1 heure la réaction est terminée ; on évapore sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice (20 g) avec comme éluant AcOEt/éther de pétrole : 10/90. Le 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénol est

obtenu (287 mg, rendement=91 %) sous la forme d'une huile marron.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 7,37 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 7,29-7,12 (10H, m) ; 6,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ;
5 5,77 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 5,08 (1H, s large) ; 3,65 (2H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 2,93 (2H, t, $J=7,8$ Hz) ; 2,53 (2H, t, $J = 7,8$ Hz).

Exemple 13 : préparation du 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénol



10 Une solution de 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénol (exemple 12) (287 mg, $0,85 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 6 mL d'acétate d'éthyle, en présence de 100 mg de Pd/C 10%, est mise en contact 24 heures à température ambiante avec de l'hydrogène (à l'aide d'un ballon de baudruche). Après
15 filtration du Pd/C sur célite puis évaporation, le 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénol brut est engagé directement dans la réaction suivante ($m_{\text{théorique}} = 292$ mg).

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 7,20 (10H, m) ; 6,98 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) ; 6,73 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) ;
20 4,67 (1H, s large) ; 2,56 (6H, m) ; 1,66 (6H, m) ; 1,46 (1H, sep, $J = 6,2$ Hz).

Exemple 14 : préparation de l'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

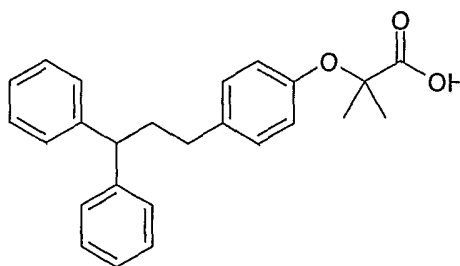
La soude (129 mg, $3,2 \cdot 10^{-3}$ mol, 4 équivalents) est mise
25 en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on ajoute le 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénol (exemple 13) (278 mg, $0,8 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) puis on diminue la température à 0°C . Le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol (287 mg,

1,6.10⁻³ mol, 2 équivalents) en solution dans 1 ml d'acétone est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Puis on dilue avec 25 mL d'eau et on lave avec de l'éther (3x5 mL).
5 Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C. Puis on extrait avec du dichlorométhane (3x5mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur plaques CCM préparatives avec comme
10 éluant 1% CH₃COOH/CH₂Cl₂. L'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]- 2-méthyl-propanoïque est obtenu (185 mg, rendement = 54%) sous la forme d'une huile jaune.

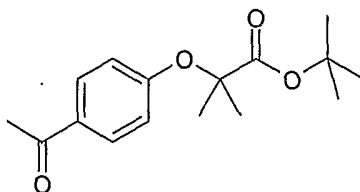
Spectre de RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) (δ ppm) : 7,27 (10H, m) ; 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz) ; 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz) ;
15 2,57 (6H, m) ; 1,67 (6H, m) ; 1,57 (6H, s) ; 1,46 (1H, sep, J = 11,6 Hz).

Spectre de RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) (δ ppm) + DEPT 135 :
178,8 (C) ; 152,8 (C) ; 138,0 (2XC) ; 129,5 (C) ; 129,0 (2XCH) ; 128,3 (8XCH) ; 125,6 (2XCH) ; 120,5 (2XCH) ; 79,4
20 (C) ; 36,0 (CH) ; 35,4 (3XCH₂) ; 32,9 (2XCH₂) ; 32,1 (CH₂) ; 29,1 (2XCH₃).

B-4) Préparation de l'acide 2-[4-(3,3-diphényl-propyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



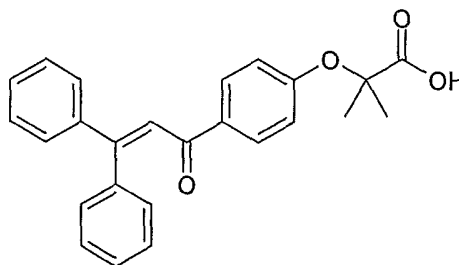
Exemple 15 : préparation du 2-(4-acétyl-phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle



A une solution de 4-hydroxyacétophénone (10 g, 73,5 mmol)
5 dans le DMF (20 mL), en présence de K_2CO_3 (12,2 g, 88,2 mmol),
on ajoute, à température ambiante, le 2-bromo-2-méthyl-
propanoate de tert-butyle (16,7 g, 88,2 mmol). Après 1 heure
à 70°C, la réaction n'étant pas terminée, on rajoute
0,5 équivalent de K_2CO_3 et 0,5 équivalent de dérivé bromé. La
10 même opération est renouvelée au bout de 4 heures et le milieu
réactionnel est laissé sous agitation une nuit à 70°C avant
d'être extrait au CH_2Cl_2 . Une chromatographie flash
(AcOEt/éther de pétrole : 5/95 puis 10/90) permet de séparer
le 2-(4-acétyl-phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle
15 (12,4 g, rendement = 64,7%) du 2-méthyl-acrylate de tert-
butyle formé.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 1,42 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 6,84 (dd, 2.1 et 6,85 Hz, 2H), 7,87 (dd, 2.1 et 6.85, 2H).

20 Exemple 16 : préparation de l'acide 2-[4-(3,3-diphényl-acryloyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



A une solution de 2-(4-acétyl-phénoxy)-2-méthyl-
propanoate de tert-butyle (exemple 15) (2 g, 7,63 mmol) et de
25 benzophénone (6,9 g, 38,2 mmol) dans un mélange de benzène
(30 mL) et de tert-butanol (15 mL), on ajoute le tert-butylate

de potassium (3 g, 26,7 mmol). Après 3 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait en milieu basique, pour éliminer la benzophénone en excès, puis en milieu acide. Une purification par chromatographie flash
5 (AcOEt/éther de pétrole, 10/90 à 30/70) permet d'obtenir 1,95 g (rendement = 66%) d'acide 2-[4-(3,3-diphényl-acryloyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque et 230 mg (rendement = 13,6%) d'acide 2-(4-acétyl-phénoxy)-2-méthyl-propanoïque.

F : 149-150°C (solide blanc recristallisé d'un mélange
10 dichlorométhane/éther de pétrole)

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (δ ppm) (CDCl_3) : 1,63 (s, 6H), 6,83 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,37 (s large, 4H), 7,84 (d, 8,8 Hz, 2H).

Spectre de RMN ^{13}C , 75 MHz (δ ppm) (CDCl_3) : 25,6, 79,7,
15 118,7, 124,5, 128,7, 128,8, 128,9, 129,7, 130,2, 131,1, 132,6, 139,4, 141,7, 154,8, 159,4, 178,6, 192,4.

Spectre IR (cm^{-1}) : 3368, 1736, 1598 cm^{-1} .

Spectre de masse SM (EI) m/z: M^+ 386.

Exemple 17 : préparation de l'acide 2-[4-(3,3-diphényl-
20 propyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

Une solution d'acide 2-[4-(3,3-diphényl-acryloyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque (exemple 16) (420 mg, 1,1 mmol) dans l'acétate d'éthyle, en présence de Pd/C 10% (300 mg) est mise en contact 24 heures avec de l'hydrogène (à l'aide d'un
25 ballon de baudruche). Après filtration du catalyseur, purification par chromatographie flash ((AcOEt/éther de pétrole, 5/95 à 15/85) et recristallisation d'un mélange éther/éther de pétrole, on obtient 295 mg (rendement 70%) d'acide 2-[4-(3,3-diphényl-propyl)-phénoxy]-2-méthyl-propa-
30 noïque.

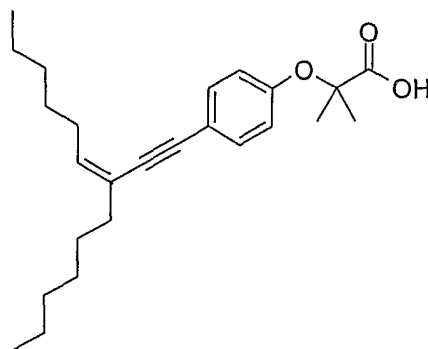
F : 114-115°C.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 1,56 (s, 6H), 2,33 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,89 (t, 7,7 Hz, 1H), 6,84 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,23 (m, 10 H).

Spectre de RMN ^{13}C , 75 MHz (δ ppm) (CDCl_3) : 24,9, 33,3, 37,3, 50,6, 79,8, 120,9, 126,2, 127,8, 128,5, 128,6, 128,9, 129,2, 137,3, 144,7, 152,1, 177,4.

C) COMPOSES DE TYPE (1c)

5 C-1) Exemple 18 : préparation de l'acide 2-[4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

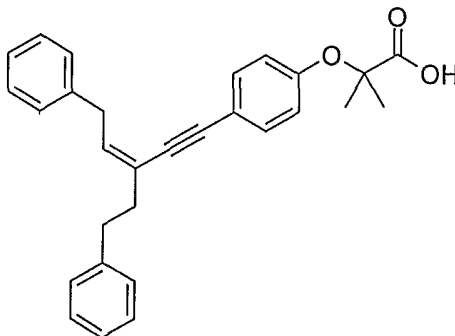


La soude (70 mg, $1,7 \cdot 10^{-3}$ mol, 4 équivalents) est mise en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on ajoute
10 le 4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénol (exemple 9) (130 mg, $0,4 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) puis on diminue la température à 0°C . Le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol (42 mg, $0,8 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 équivalents) en solution dans 0,5 ml d'acétone est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue
15 pendant 20 heures à température ambiante. Puis on dilue avec 10 mL d'eau et on lave avec de l'éther (3x5 mL). Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C . Puis on extrait avec du dichlorométhane (3x5 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées et
20 évaporées sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (8 g) avec comme éluant AcOEt/éther de pétrole : 20/80. L'acide 2-[4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque est obtenu (81 mg, rendement = 48 %) sous la forme d'une huile orange.

25 Spectre de RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 7,35 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 6,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 5,70 (1H, t, $J \sim 7,3$

Hz) ; 2,31 (2H, m) ; 2,16 (2H, t large, $J \sim 7,6$ Hz) ; 1,57-1,26 (20H, m) ; 0,89 (6H, m).

C-2) Exemple 19 : préparation de l'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



5

La soude (123 mg, $3,0 \cdot 10^{-3}$ mol, 4 équivalents) est mise en suspension dans 1 mL d'acétone. A cette suspension on ajoute le 4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénol (exemple 12) (260 mg, $0,77 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 équivalent) puis on diminue la température à 0°C. Le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol (273 mg, $1,5 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 équivalents) en solution dans 0,5 mL d'acétone est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Puis on dilue avec 10 mL d'eau et on lave avec de l'éther (3x5 mL). Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées à pH 3 avec HCl 1N à 0°C. Puis on extrait avec du dichlorométhane (3x5mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur plaques CCM préparatives avec comme éluant 1% CH_3COOH / CH_2Cl_2 . L'acide 2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque est obtenu (178 mg, rendement = 54,5%) sous la forme d'une huile orange.

Spectre de RMN ^1H , 300 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 7,40 (2H, d, $J = 8,9$ Hz) ; 7,26-7,11 (10H, m) ; 6,90 (2H, d, $J = 8,9$ Hz) ; 5,79 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 3,65 (2H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 2,92 (2H, t, $J = 7,9$ Hz) ; 2,53 (2H, t, $J = 7,9$ Hz) ; 1,62 (6H, s).

Propriétés pharmacologiques

Les études sont réalisées sur cellules COS-7 maintenues en conditions de culture standards.

Une première étape de l'étude consiste à tester l'effet
5 des composés sur l'activité transcriptionnelle de PPAR grâce à des constructions de protéines chimériques (contenant le domaine de fixation à l'ADN Gal4 associé à la séquence codante du domaine de fixation du ligand PPAR) par une méthode de transfection.

10 Ainsi, des cellules sont préalablement transfectées avec un vecteur rapporteur (pG5 TK pGL3) et un des 3 vecteurs (pGal4-hPPAR α , γ ou β/δ) permettant l'expression d'un des sous-types de récepteur α , γ ou β/δ (protéine chimérique contenant le domaine GAL4 fusionnant avec la séquence codant pour le
15 PPAR). Après arrêt de la transfection et mise en culture des cellules en plaque 96 puits, celles-ci sont incubées avec le produit à tester à concentrations croissantes ou avec son véhicule pendant 16 heures.

Après lavage et lyse des cellules, la luciférase et
20 l'activité β -galactosidase sont mesurées.

Le Wyl4643, la rosiglitazone et un activateur du PPAR bêta/delta sont utilisés comme contrôle positif.

Les activités sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous, exprimées en terme EC50 (nM) obtenus pour chaque sous-type de
25 récepteur PPAR.

Tableau 1

Ex.	α	γ	β/δ	Conclusion
17	>1000	581	>100	PPAR α & β/δ co-agoniste
11	>100	200	>10	PPAR β/δ co-agoniste avec activité additionnelle α
18	0	0	383	PPAR β/δ co-agoniste
8	0	0	>1000	Pas d'activité sur GAL4-hPPAR α, γ Active GAL4-hPPAR β/δ à 10 μ M
19	0	0	>1000	Pas d'activité sur GAL4-hPPAR α, γ Active GAL4-hPPAR β/δ à 10 μ M
14	0	0	>10	Pas d'activité sur GAL4-hPPAR α, γ Active GAL4-hPPAR β/δ

La deuxième étape consiste à tester les produits les plus actifs de la première étape, sur l'activité transcriptionnelle de PPAR en utilisant la séquence complète (« full length construct »).

Les cellules sont transfectées pendant 2 heures à 37°C avec un vecteur rapporteur apo A-II-PPRE TK pGL3 et un des 3 vecteurs permettant l'expression du sous-type α , γ ou β/δ , (pSG5-hPPAR α , γ ou β/δ). Elles sont ensuite incubées 36 heures avec le produit à tester à des concentrations croissantes ou son véhicule. Après lavage et lyse des cellules, la luciférase et l'activité β -galactosidase sont mesurées.

Le WY14643, la rosiglitazone et un activateur du PPAR delta sont utilisés comme contrôle positif.

Le tableau 2 i-après résume les activités exprimées en terme d'EC50 (nM) obtenus pour chaque sous-type de récepteur PPAR.

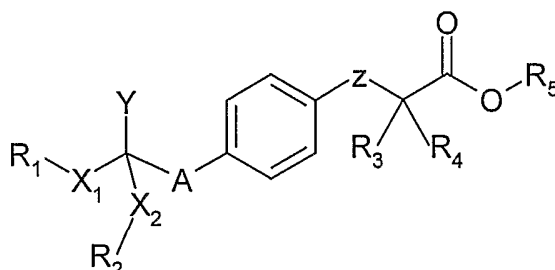
Tableau 2

Ex.	α	γ	β/δ	conclusion
17	575		383	α & β/δ co-agoniste
11	16.6		<1	α & β/δ co-agoniste
18			>1	β/δ agoniste
19			<1	β/δ agoniste
14			>10	β/δ agoniste

Ces résultats montrent que les composés suivant l'invention ont une activité marquée de fibrates de type PPAR
5 α et/ou β/δ . Ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

REVENDICATIONS

1. Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

5 A représente un groupe $-(C\equiv C)-$, ou un groupe $-(CH_2)_m-$, dans lequel m peut être égal à 1, 2 ou 3,

Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, ou forme une double liaison avec X_1 ou X_2 ;

X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent un groupe
10 $-(CH_2)_n-$, dans lequel n peut être égal à 0, 1, 2 ou 3, ou un groupe $(=CH-)$, à la condition que X_1 et X_2 ne représentent pas simultanément un groupe $(=CH-)$;

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un
15 groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical aryle ; étant entendu que, lorsque A représente un groupe $-(CH_2)_m-$, les groupements X_1R_1 et X_2R_2 , identiques ou différents, comprennent chacun au moins 3 atomes de carbone ;

Z représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupe
20 $-(CH_2)-$;

R_3 , R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué.

25 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente un atome d'oxygène.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que A représente un groupe éthyne $-(C\equiv C)-$ ou le groupe $-(CH_2)_2-$.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Y représente un radical hydroxyle.

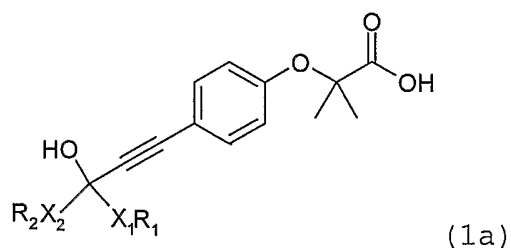
5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que X_1 représente le groupe $(=CH-)$ ou le groupe $-(CH_2)_n-$, n pouvant être égal à 0, 1, 2 ou 3.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que X_2 représente le groupe $-(CH_2)_n-$, n pouvant être égal à 0, 1, 2 ou 3.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisés en ce que R_1 et R_2 identiques ou différents, représentent un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou n-butyle, ou un groupe phényle.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R_5 représente un atome d'hydrogène, et R_3 et R_4 représentent chacun un groupe méthyle.

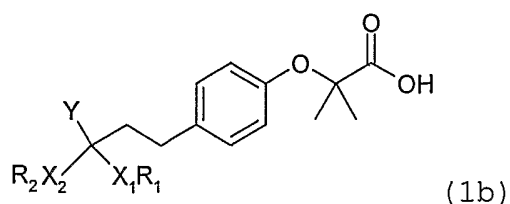
9. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (1a) suivante :



dans laquelle R_1 , R_2 , X_1 et X_2 sont définis comme indiqué dans la revendication 1.

10. Composés selon la revendication 9, caractérisés en ce qu'ils font partie du groupe constitué par l'acide 2-[4-(3-hexyl-3-hydroxy-non-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque et l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pent-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

11. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (1b) suivante :



dans laquelle R_1 , R_2 , X_1 et X_2 et Y sont définis comme indiqué dans la revendication 1.

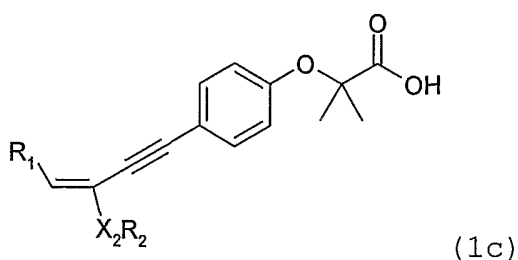
12. Composés selon la revendication 11, caractérisés en ce que Y est un atome d'hydrogène.

13. Composés selon la revendication 12, caractérisés en ce qu'ils font partie du groupe constitué par l'acide 2-[4-(3-hexyl-nonyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-propanoïque et l'acide 2-[4-(3,3-diphényl-propyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

14. Composés selon la revendication 11, caractérisés en ce que Y est un radical hydroxyle.

15. Composé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il est constitué par l'acide 2-[4-(3-hydroxy-3-phénéthyl-5-phényl-pentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

16. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (1c) suivante :

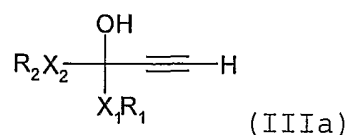


dans laquelle R_1 , R_2 , et X_2 sont définis comme indiqué dans la revendication 1.

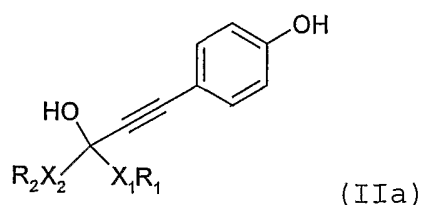
17. Composés selon la revendication 16, caractérisés en ce qu'ils font partie du groupe constitué par l'acide 2-[4-(3-hexyl-non-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque et l'acide 2-méthyl-2-[4-(3-phénéthyl-5-phényl-pent-3-en-1-ynyl)-phénoxy]-propanoïque.

18. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, et un ou plusieurs supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

5 19. Procédé de préparation des composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisé en ce qu'on prépare un alcool propargylique de formule générale (IIIa) ci-dessous,



10 dans laquelle R_1 , R_2 , X_1 et X_2 sont définis comme indiqué dans la revendication (1), à partir d'une cétone en présence de bromure d'éthynylmagnésium dans un solvant approprié, puis on fait réagir l'alcool propargylique de formule (IIIa) avec le 4-iodophénol en présence de CuI , $\text{Pd(PPh}_3\text{)Cl}_2$ et d'une base
15 dans un solvant approprié pour former le phénol de formule générale (IIa) ci-dessous

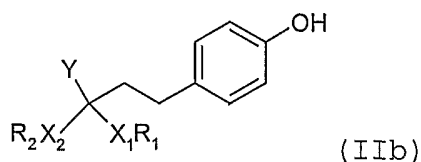


20 que l'on traite par la réaction de Bargellini, pour obtenir le composé de formule (I).

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on fait réagir directement le phénol (IIa), où $\text{X}_1 = \text{X}_2 = (\text{CH}_2)$, avec le 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol en présence
25 d'une base dans un solvant approprié suivant la réaction de Bargellini pour obtenir le composé de formule générale (1a).

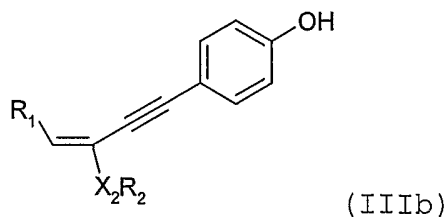
21. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on fait subir aux phénols (IIa), dans lesquels $\text{X}_1 = \text{X}_2 = (\text{CH}_2)$, une hydrogénation en présence de Pd/C , pour former le

phénol de formule générale (IIb) ci-dessous où Y est un radical hydroxyle



que l'on fait réagir avec du 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol en présence d'une base dans un solvant approprié suivant la réaction de Bargellini, pour obtenir le composé de formule (1b) où Y est un radical hydroxyle.

22. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on effectue la déshydratation des phénols (IIa), dans lesquels $X_1 = X_2 = (CH_2)$, avec de l'acide trifluoroacétique dans un solvant approprié, pour obtenir les phénols de type (IIIb)



puis on effectue une hydrogénation en présence de Pd/C pour former le composé de type (IIb) que l'on fait réagir avec du 2-(trichlorométhyl)-propan-2-ol en présence d'une base dans un solvant approprié, suivant la réaction de Bargellini, pour obtenir le composé de formule (1b) où Y est un atome d'hydrogène.

23. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on fait réagir un phénol de formule (IIIb) suivant la réaction de Bargellini pour obtenir le composé de formule (1c).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C59/68 A61K31/192

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07C A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HAWKE, R.L. ET AL.: "Potent hypocholesterolemic activity of novel ureido phenoxyisobutyrate correlates with their intrinsic fibrate potency and not with their ACAT inhibitory activity" JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 38, no. 6, 1997, pages 1189-1203, XP002391678 page 1197; table 2; compound 4	1-18
Y	WO 2004/063166 A (ELI LILLY AND COMPANY) 29 July 2004 (2004-07-29) page 103; example 2 pages 158-159; examples 147-150 ----- -/-	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2006

Date of mailing of the international search report

08/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kiernan, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000422

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/096894 A (GLAXO GROUP LIMITED) 5 December 2002 (2002-12-05) cited in the application abstract; examples 7,8 -----	1-18
Y	US 4 788 330 A (NAKAMOTO ET AL) 29 November 1988 (1988-11-29) cited in the application column 14; compounds K,L,M columns 24-25; examples 14-16 -----	1-18
Y	WO 02/100813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC.) 19 December 2002 (2002-12-19)	1-18
A	pages 92-124; claims 20-26 page 226 -----	19-23
Y	WO 00/63153 A (NOVO NORDISK A/S) 26 October 2000 (2000-10-26) pages 40-42; examples 13-18 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004063166 A	29-07-2004	AU 2003296401 A1	10-08-2004
		AU 2003296404 A1	10-08-2004
		EP 1583746 A1	12-10-2005
		EP 1585733 A1	19-10-2005
		WO 2004063165 A1	29-07-2004
WO 02096894 A	05-12-2002	BR 0210077 A	22-06-2004
		CA 2448103 A1	05-12-2002
		CN 1529698 A	15-09-2004
		CZ 20033250 A3	17-03-2004
		EP 1392665 A1	03-03-2004
		HU 0400056 A2	28-04-2004
		JP 2004532266 T	21-10-2004
		MX PA03010584 A	09-03-2004
		NO 20035316 A	28-11-2003
		NZ 529718 A	19-12-2003
		PL 367215 A1	21-02-2005
		US 2004176427 A1	09-09-2004
		ZA 200308864 A	14-02-2005
US 4788330 A	29-11-1988	AU 596577 B2	10-05-1990
		AU 5448786 A	18-09-1986
		CA 1264331 A1	09-01-1990
		DE 3664631 D1	31-08-1989
		DK 116386 A	16-09-1986
		EP 0194693 A1	17-09-1986
		ES 8800124 A1	01-01-1988
		ES 8801682 A1	16-04-1988
		ES 8708240 A1	16-12-1987
		ES 8802063 A1	01-06-1988
		ES 8802064 A1	01-06-1988
		ES 8708241 A1	16-12-1987
		ES 8708239 A1	16-12-1987
		FI 860816 A	16-09-1986
		GR 860568 A1	10-07-1986
		HU 40066 A2	28-11-1986
		IE 58413 B1	22-09-1993
		JP 1905833 C	24-02-1995
		JP 6029218 B	20-04-1994
		JP 61210050 A	18-09-1986
		KR 9200877 B1	30-01-1992
		NZ 215480 A	27-07-1989
		PH 22339 A	12-08-1988
		PT 82202 A	01-04-1986
		US 4883916 A	28-11-1989
		ZA 8601645 A	29-10-1986
WO 02100813 A	19-12-2002	BR 0210190 A	06-04-2004
		CA 2449256 A1	19-12-2002
		CN 1543451 A	03-11-2004
		CZ 20033309 A3	12-05-2004
		EE 200400001 A	16-02-2004
		EP 1392637 A2	03-03-2004
		HR 20031001 A2	30-06-2004
		HU 0400280 A2	28-01-2005
		JP 2005509590 T	14-04-2005
		MX PA03011201 A	26-02-2004
		NZ 529351 A	27-01-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100813	A	SK 14912003 A3	08-09-2004
		ZA 200308863 A	14-02-2005
WO 0063153	A	26-10-2000	
		AU 3958000 A	02-11-2000
		BR 0009864 A	08-01-2002
		CA 2367356 A1	26-10-2000
		CN 1348439 A	08-05-2002
		CZ 20013558 A3	15-05-2002
		EP 1171414 A1	16-01-2002
		HU 0200807 A2	29-07-2002
		JP 2002542218 T	10-12-2002
		NO 20015113 A	19-12-2001
		PL 351312 A1	07-04-2003
		TW 553931 B	21-09-2003
		ZA 200107983 A	28-03-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000422

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07C59/68 A61K31/192

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07C A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	HAWKE, R.L. ET AL.: "Potent hypocholesterolemic activity of novel ureido phenoxyisobutyrate correlates with their intrinsic fibrinolytic potency and not with their ACAT inhibitory activity" JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 38, no. 6, 1997, pages 1189-1203, XP002391678 page 1197; tableau 2; composé 4	1-18
Y	WO 2004/063166 A (ELI LILLY AND COMPANY) 29 juillet 2004 (2004-07-29) page 103; exemple 2 pages 158-159; exemples 147-150 ----- -/--	1-18

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 juillet 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/08/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kiernan, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000422

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 02/096894 A (GLAXO GROUP LIMITED) 5 décembre 2002 (2002-12-05) cité dans la demande abrégé; exemples 7,8 -----	1-18
Y	US 4 788 330 A (NAKAMOTO ET AL) 29 novembre 1988 (1988-11-29) cité dans la demande colonne 14; composés K,L,M colonnes 24-25; exemples 14-16 -----	1-18
Y	WO 02/100813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC.) 19 décembre 2002 (2002-12-19)	1-18
A	pages 92-124; revendications 20-26 page 226 -----	19-23
Y	WO 00/63153 A (NOVO NORDISK A/S) 26 octobre 2000 (2000-10-26) pages 40-42; exemples 13-18 -----	1-18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000422

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004063166	A	29-07-2004	AU 2003296401 A1	10-08-2004
			AU 2003296404 A1	10-08-2004
			EP 1583746 A1	12-10-2005
			EP 1585733 A1	19-10-2005
			WO 2004063165 A1	29-07-2004
WO 02096894	A	05-12-2002	BR 0210077 A	22-06-2004
			CA 2448103 A1	05-12-2002
			CN 1529698 A	15-09-2004
			CZ 20033250 A3	17-03-2004
			EP 1392665 A1	03-03-2004
			HU 0400056 A2	28-04-2004
			JP 2004532266 T	21-10-2004
			MX PA03010584 A	09-03-2004
			NO 20035316 A	28-11-2003
			NZ 529718 A	19-12-2003
			PL 367215 A1	21-02-2005
			US 2004176427 A1	09-09-2004
			ZA 200308864 A	14-02-2005
US 4788330	A	29-11-1988	AU 596577 B2	10-05-1990
			AU 5448786 A	18-09-1986
			CA 1264331 A1	09-01-1990
			DE 3664631 D1	31-08-1989
			DK 116386 A	16-09-1986
			EP 0194693 A1	17-09-1986
			ES 8800124 A1	01-01-1988
			ES 8801682 A1	16-04-1988
			ES 8708240 A1	16-12-1987
			ES 8802063 A1	01-06-1988
			ES 8802064 A1	01-06-1988
			ES 8708241 A1	16-12-1987
			ES 8708239 A1	16-12-1987
			FI 860816 A	16-09-1986
			GR 860568 A1	10-07-1986
			HU 40066 A2	28-11-1986
			IE 58413 B1	22-09-1993
			JP 1905833 C	24-02-1995
			JP 6029218 B	20-04-1994
			JP 61210050 A	18-09-1986
			KR 9200877 B1	30-01-1992
			NZ 215480 A	27-07-1989
			PH 22339 A	12-08-1988
			PT 82202 A	01-04-1986
			US 4883916 A	28-11-1989
			ZA 8601645 A	29-10-1986
WO 02100813	A	19-12-2002	BR 0210190 A	06-04-2004
			CA 2449256 A1	19-12-2002
			CN 1543451 A	03-11-2004
			CZ 20033309 A3	12-05-2004
			EE 200400001 A	16-02-2004
			EP 1392637 A2	03-03-2004
			HR 20031001 A2	30-06-2004
			HU 0400280 A2	28-01-2005
			JP 2005509590 T	14-04-2005
			MX PA03011201 A	26-02-2004
			NZ 529351 A	27-01-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000422

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02100813	A	SK 14912003 A3	08-09-2004
		ZA 200308863 A	14-02-2005
WO 0063153	A	26-10-2000	
		AU 3958000 A	02-11-2000
		BR 0009864 A	08-01-2002
		CA 2367356 A1	26-10-2000
		CN 1348439 A	08-05-2002
		CZ 20013558 A3	15-05-2002
		EP 1171414 A1	16-01-2002
		HU 0200807 A2	29-07-2002
		JP 2002542218 T	10-12-2002
		NO 20015113 A	19-12-2001
		PL 351312 A1	07-04-2003
		TW 553931 B	21-09-2003
		ZA 200107983 A	28-03-2002