(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 791 982**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **99 04271**

(51) Int Cl[7] : **C 07 F 9/40,** C 07 C 211/03, A 61 K 31/662, 31/19, A 61 P 29/00

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 06.04.99.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 13.10.00 Bulletin 00/41.

(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) :** *INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE INSERM Etablissement public à caractère scientifique et technologique* — FR et *BIOPROJET* — FR.

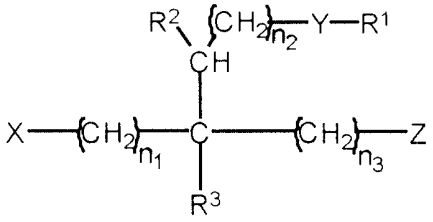
(72) **Inventeur(s) :** DANVY DENIS, MONTEIL THIERRY, PLAQUEVENT JEAN CHRISTOPHE, DUHAMEL PIERRE, CHAIDRON LUCETTE ep. DUHAMEL, NOEL NADINE, GROS CLAUDE, CHAMARD OLIVIER, SCHWARTZ JEAN CHARLES, ROUSSEAU JEANNE MARIE ep. LECOMTE et PIETRE SERGE.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** CABINET LAVOIX.

(54) INHIBITEURS DE LTA4 HYDROLASE ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES.

(57) La présente invention concerne des composés inhibiteurs de la LTA_4 hydrolase de formule (I) suivante



Elle concerne également leurs applications thérapeutiques notamment anti-inflammatoires.

FR 2 791 982 - A1

La présente invention concerne des composés tels que définis ci-après, constituant une classe de médicaments présentant principalement une activité anti-inflammatoire et/ou agissant par inhibition de la LTA_4 (leucotriène A_4) hydrolase, enzyme responsable de la biosynthèse du leucotriène LTB_4, un médiateur pro-inflammatoire important.

Elle concerne encore de tels composés utiles sous forme de prodrogues.

Elle concerne également des procédés de préparation de ces composés.

La LTA_4 hydrolase (EC 3.3.2.6.) est une enzyme notamment présente dans les neutrophiles dont on a récemment montré que la séquence (Funck et coll., P.N.A.S., 1987, 89: 6677) s'apparentait à celle d'une métallopeptidase à zinc, l'aminopeptidase M (Malfroy et al., B.B.R.C., 1989, 161: 236). En accord avec la suggestion de Malfroy et coll., la LTA_4 hydrolase a été reconnue posséder un atome de zinc essentiel à son activité catalytique, une activité de type aminopeptidasique et une sensibilité à l'action de certains inhibiteurs de métallopeptidases (Heggstrom et coll., B.B.R.C., 1990, 173: 431 ; Minami et coll., B.B.R.C., 1990, 173: 620).

L'inhibition de la LTA_4 hydrolase est de nature à prévenir la formation de LTB_4, un médiateur responsable de l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales et de leur chimiotactisme. Il paraît impliqué dans l'étiologie ou la symptomatologie d'une variété d'états inflammatoires et d'affections telles qu'arthrite rhumatoïde, inflammations chroniques de l'intestin, sclérose en plaques, goutte, psoriasis. Dans ces processus, le LTB_4 pourrait agir en synergie avec d'autres métabolites de l'acide arachidonique produits par la 5-lipoxygénase ou les cyclo-oxygénases dont l'inhibition est bien connue pour produire des effets anti-inflammatoires.

Certains composés inhibiteurs de la LTA_4 hydrolase ont été décrits, notamment dans les demandes de brevet WO 94/00420, WO 96/11192, WO 96/10999, WO 96/27585, WO 96/41625, WO 98/40354, WO 98/40364, WO 98/40370, WO 98/09943 et WO 98/43954.

L'objectif de la présente invention est de fournir de nouveaux composés susceptibles d'inhiber la LTA_4 hydrolase.

L'objectif de la présente invention est également de fournir des composés pouvant être utilisés comme médicaments.

A cette fin, l'invention a pour objet des composés de formule (I) telle que définie ci-après.

Elle a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant au moins un tel composé.

Elle a encore pour objet l'utilisation de composés de formule (I) telle que définie ci-dessus en tant que médicaments agissant comme inhibiteur de l'activité de la LTA_4 hydrolase, notamment comme anti-inflammatoires.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation de composés de formule (I) sous forme de prodrogues.

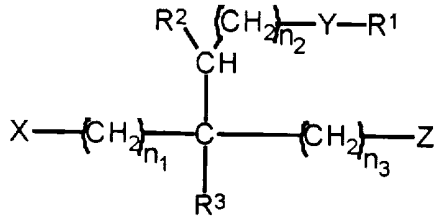
Les inventeurs ont mis en évidence que les composés de formule (I), ou leurs sels obtenus avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables ou leurs stéréoisomères, possédaient une puissante activité inhibitrice de la LTA_4 hydrolase.

Les composés (I) selon l'invention présentent par ailleurs une bonne biodisponibilité et se sont révélés faiblement toxiques.

La présente invention décrit une série de composés capables d'inhiber puissamment la LTA_4 hydrolase.

Ces composés présentent en outre une activité biologique telle qu'indiquée ci-après qui leur confère un intérêt thérapeutique.

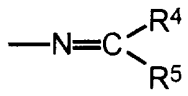
Les composés selon l'invention répondent à la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle

- X est choisi parmi les groupes suivants :
  - i) $-NH_2$

ii) 

- n_1 et n_3 sont indépendants et égaux à 0 ou 1
- n_2 varie de 0 à 10
- Y est choisi parmi les groupes suivants :
  - i) —O—
  - ii) —CH_2—
  - iii) —S—
  - iv) —NH—
  - v) —OCH_2—
- R^1 est choisi parmi les groupes suivants :
  - i) un atome d'hydrogène
  - ii) un groupe alkyle inférieur
  - iii) un groupe cycloalkyle
  - iv) un groupe phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, NH_2, NO_2, CN, OH, CO_2H, OPh, OCH_2Ph, SCH_3, SCH_2CH_3 et $NHCOR^6$.
  - v) un groupe α- ou β-naphtyle
  - vi) un groupe anthracène
  - vii) —A^2—$(CH_2)_{n4}$—A^1 où

    n_4 varie de 0 à 4.

    A^1 et A^2 sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

    - a) cycloalkyle
    - b) phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3, alkyle inférieur et alcoxy inférieur,
    - c) 2-, 3- ou 4-pyridyle
    - d) 2- ou 3-thiényle

e) 2- ou 3-furyle

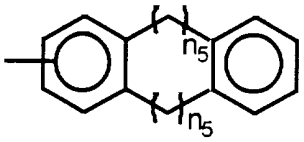
f) 2-, 3- ou 4-pipéridyle

g) cycloalcène

viii) un groupe 2-, 3- ou 4-pyridyle

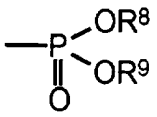
ix) un groupe 2- ou 3-thiényle

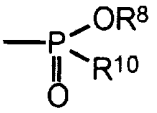
x) un groupe 2- ou 3-furyle

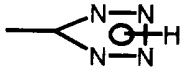
xi) 

– Z est choisi parmi les groupes suivants :

i) —$COOR^7$

ii) 

iii) 

iv) 

v) —SO_3H ;

vi) —SO_2NHR^{11}

vii) —$CONHSO_2R^{11}$

– R^2 et R^3 sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène

iv) un groupe CF_3

v) un atome d'halogène

- R^4et R^5 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur et un groupe OH.
- n_5 varie de 0 à 2
- R^6 représente un groupe alkyle inférieur
- R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe $—(CH_2)_{n6}—Ph$, n_6 variant de 0 à 4 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3, un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou un groupe OH.
- R^8 et R^9 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle, un groupe alkyle inférieur et un groupe acéthylthioalkylène inférieur.
- R^{10} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe $—(CH_2)_{n7}—Ph$, n_7 variant de 1 à 6 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3, un alkyl inférieur ou un alcoxy inférieur.
- R^{11} représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle.

Par groupe alkyle inférieur, on entend un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

Par groupe alcoxy inférieur, on entend un groupe alcoxy contenant une chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

Par groupe cycloalkyle, on entend un cycle contenant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 6 atomes de carbone, tels que le cyclopentane, cyclohexane ou cycloheptane.

Par groupe cycloalcène, on entend un cycle contenant de 5 à 7 atomes de carbone et contenant une double liaison, de préférence 6 atomes de carbone, tel que le cyclohexène.

Par groupe acétylthioalkylène inférieur on entend un groupe acétylthio à chaîne linéaire contenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence 1 à 2 atomes de carbone.

Les atomes d'halogènes sont de préférence choisis parmi le chlore et le fluor.

L'invention comprend également les isomères des composés de formule (I) incluant les formes diastéréoisomères et énantiomères.

L'invention s'étend aussi aux sels thérapeutiquement acceptables de ces composés ainsi qu'aux sels de leurs isomères incluant les formes diastéréoisomères et énantiomères.

Par sels thérapeutiquement acceptables, on entend un sel n'altérant ni la structure chimique, ni les propriétés pharmacologiques des composés de la présente invention. De tels sels incluent les anions minéraux et organiques tels que le chlorhydrate, bromhydrate, acétate, trifluoroacétate, maléate, fumarate, oxalate, etc., bien connus dans la technique. Ces sels sont préparés de manière conventionnelle par neutralisation des composés de formule (I) avec l'acide désiré.

Selon un premier aspect de l'invention, un groupe préféré de composés de formule (I) précitée comprend ceux pour lesquels X représente NH_2 et/ou Z représente le groupe —$COOR^7$ avec R^7 représentant un atome d'hydrogène.

Dans ce groupe, les composés de formule (I) dans laquelle X est NH_2 et Z est COOH, sont plus particulièrement préférés.

Les composés de formule (I) pour lesquels R^2 et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène constituent également un sous-groupe particulièrement préféré selon l'invention.

R^2 et R^3 sont de préférence chacun un atome d'hydrogène.

Les composés de formule (I) avec R^2 et/ou R^3 différent de l'hydrogène représente un autre sous-groupe selon l'invention.

Une sous-famille parmi les composés précités est formée par les composés pour lesquels n_1 et n_3 sont égaux à 0.

Une autre sous-famille est constituée par les composés pour lesquels n_1 et/ou n_3 sont différentes de 0.

Une sous-classe de composés selon l'invention est encore constituée par ceux pour lesquels $n_2 = 0$. Parmi ces composés Y représente de préférence —O—.

Une autre sous-classe est formée par les composés pour lesquels n_2 varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5 et de manière plus particulièrement préférée pour les composés où $n_2 = 3$.

Une autre classe de composés selon l'invention est définie par ceux où n_2 est supérieur à 5.

Du point de vue du symbole Y, les composés pour lesquels celui-ci représente un atome d'oxygène sont particulièrement préférés selon l'invention.

D'autres sous-familles peuvent être définies selon que Y représente —CH_2—, un atome de soufre, un motif —NH— ou —OCH_2—.

R^1 est choisi de préférence parmi un groupe phényle non substitué ou substitué, plus préférentiellement monosubstitué par un des substituants précités.

Lorsque R^1 symbolise un groupe phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, OPh et OCH_2Ph.

Les composés pour lesquels R^1 est un groupe phényle mono ou polysubstitué par un groupe OPh constituent une sous-famille préférée selon l'invention.

Lorsque R^1 représente un motif $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 est plus préférentiellement un groupe phényle, de préférence non-substitué.

Parmi ces composés, n_4 est de préférence égal à 0 ou 1 et A^1 est choisi préférentiellement parmi un groupe phényle, cycloalkyle et cycloalcène.

R^1 représentant un motif $A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$ est de préférence un groupe phényle substitué par un groupe Ph, CH_2Ph, CH_2-cycloalkyle ou CH_2-cycloalcène, plus préférentiellement CH_2Ph ou CH_2-cycloalkyle.

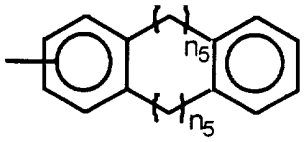
Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R^1 est un groupe cycloalkyle.

Les composés (I) avec R^1 représentant un groupe α- ou β-naphtyle, ou un groupe anthracène forment encore une autre sous-famille.

Un autre groupe de composés selon l'invention comprend les composés (I) avec R^1 représentant un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiényle et 2- ou 3-furyle.

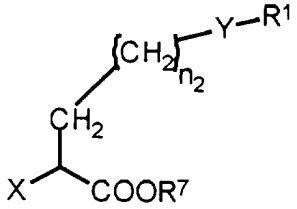
Les composés (I) avec R^1 représentant



forment aussi un autre sous-groupe selon l'invention.

Pour toutes les sous-familles mentionnées ci-dessus, les substituants non précisées peuvent varier selon leurs définitions générales respectives.

Un groupe particulièrement préféré de composés selon l'invention est constitué des composés répondant à la formule (II) suivante :

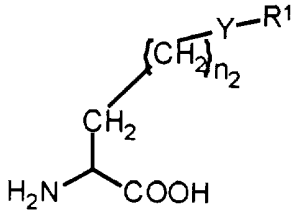


(II)

dans laquelle X, n_2, Y, R^1 et R^7 ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (II).

Un groupe encore plus particulièrement préféré comprend les composés répondant à la formule (III) suivante :

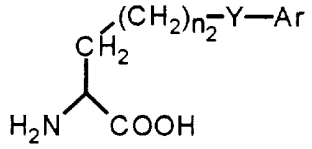


(III)

dans laquelle n_2, Y et R^1 ont la signification précédemment indiquée.

Les choix particuliers mentionnés pour les composés de formule (I) du point de vue des symboles Y et R^1 s'appliquent également aux composés de formules (III).

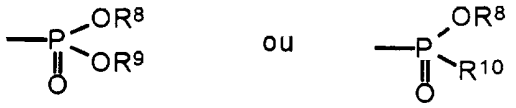
Parmi ces composés, ceux répondant à la formule (IV) suivante :



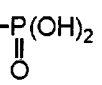
(IV)

où Y et n_2 ont la signification donnée précédemment et Ar symbolise le groupe R^1 représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini précédemment ou R^1 représentant un groupe vii) $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini précédemment, sont particulièrement préférés.

Selon un second aspect de l'invention, un groupe préféré de composés de formule (I) précitée comprend ceux pour lesquels X représente NH_2 et/ou Z représente le groupe



R^8, R^9 étant un atome d'hydrogène, et R^{10} ayant la signification précitée.

Dans ce groupe, les composés de formule (I) dans laquelle X est NH_2 et Z est  , sont plus particulièrement préférés.

Les composés de formule (I) pour lesquels R^2 et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène constituent également un sous-groupe particulièrement préféré selon l'invention.

R^2 et R^3 sont de préférence chacun un atome d'hydrogène.

Les composés de formule (I) avec R^2 et/ou R^3 différent de l'hydrogène représente un autre sous-groupe selon l'invention.

Une sous-famille parmi les composés précités est formée par les composés pour lesquels n_1 et n_3 sont égaux à 0.

Une autre sous-famille est constituée par les composés pour lesquels n_1 et/ou n_3 sont différents de 0.

Une sous-classe de composés selon l'invention est encore constituée par ceux pour lesquels $n_2 = 0$. Parmi ces composés Y représente de préférence —O—.

Une autre sous-classe est formée par les composés pour lesquels n_2 varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5 et de manière plus particulièrement préférée pour les composés où $n_2 = 3$.

Une autre classe de composés selon l'invention est définie par ceux où n_2 est supérieur à 5.

Du point de vue du symbole Y, les composés pour lesquels celui-ci représente un atome d'oxygène sont particulièrement préférés selon l'invention.

D'autres sous-familles peuvent être définies selon que Y représente —CH_2—, un atome de soufre, un motif —NH— ou —OCH_2—.

R^1 est choisi de préférence parmi un groupe phényle non substitué ou substitué, plus préférentiellement monosubstitué par un des substituants précités.

Lorsque R^1 symbolise un groupe phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes CF_3, alkyles inférieur, alcoxy inférieur, NO_2, CN, NH_2, CO_2H, OPh, OCH_2Ph et $NHCOR^6$.

Les composés pour lesquels R^1 est un groupe phényle mono ou polysubstitué par des atomes d'halogènes ou groupes alcoxy inférieur constituent une autre sous-famille selon l'invention.

Lorsque R^1 représente un motif $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 est plus préférentiellement un groupe phényle, de préférence non-substitué.

Parmi ces composés, n_4 est de préférence égal à 0 ou 1 et A^1 est de préférence un groupe phényle.

R^1 représentant un motif $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$ est de préférence un groupe phényle substitué par un groupe Ph ou CH_2Ph, plus préférentiellement CH_2Ph.

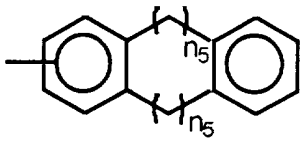
Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R^1 est un groupe cycloalkyle.

Les composés (I) avec R^1 représentant un groupe α- ou β-naphtyle, ou un groupe anthracène forment encore une autre sous-famille.

Un autre groupe de composés selon l'invention comprend les composés (I) avec R^1 représentant un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiényle et 2- ou 3-furyle.

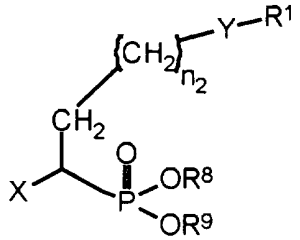
Les composés (I) avec R^1 représentant



forment aussi un autre sous-groupe selon l'invention.

Pour toutes les sous-familles mentionnées ci-dessus, les substituants non précisés peuvent varier selon leurs définitions générales respectives.

Un groupe particulièrement préféré de composés selon l'invention est constitué des composés répondant à la formule (V) suivante :

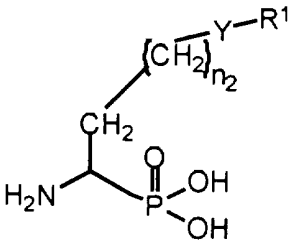


(V)

dans laquelle X, n_2, Y, R^1, R^8 et R^9 ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (V).

Un groupe encore plus particulièrement préféré comprend les composés répondant à la formule (VI) suivante :

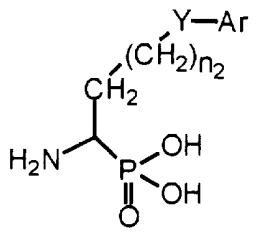


(VI)

dans laquelle n_2, Y et R^1 ont la signification précédemment indiquée.

Les choix particuliers mentionnés pour les composés de formule (I) du point de vue des symboles Y et R^1 s'appliquent également aux composés de formules (VI).

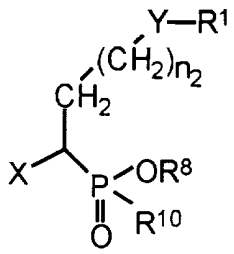
Parmi ces composés, ceux répondant à la formule (VII) suivante :



(VII)

où Y et n_2 sont tels que définis précédemment, et Ar symbolise R^1 représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini précédemment ou R^1 représentant un groupe vii) $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini précédemment, sont particulièrement préférés.

Un autre groupe de composés selon le second aspect de la présente invention, comprend les composés répondant à la formule (VIII) suivante :

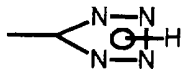


(VIII)

où X, Y, n_2, R^1, R^8 et R^{10} ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (VIII).

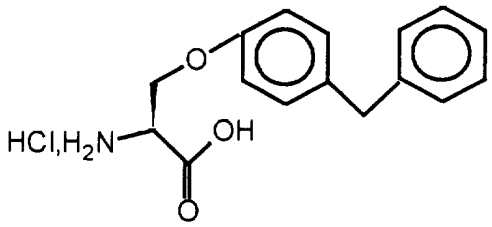
Un troisième aspect de l'invention, concerne plus particulièrement les composés de formule (I) où Z représente le groupe



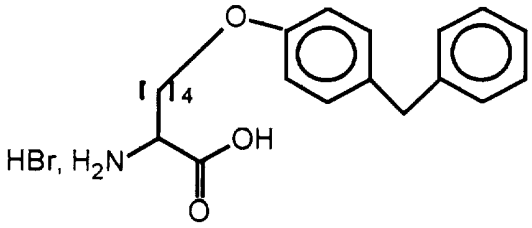
Un quatrième aspect de l'invention, est plus particulièrement relatif aux composés de formule (I) où Z représente un groupe $-SO_3H$, $-SO_2NHR^{11}$ ou $-CONHSO_2R^{11}$.

Parmi les composés de la présente invention sont particulièrement préférés les :

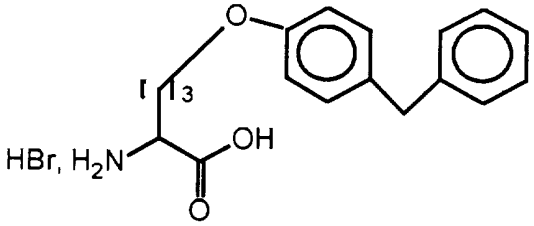
1) Chlorhydrate de la –(S)-O-4-benzyl phénoxy sérine



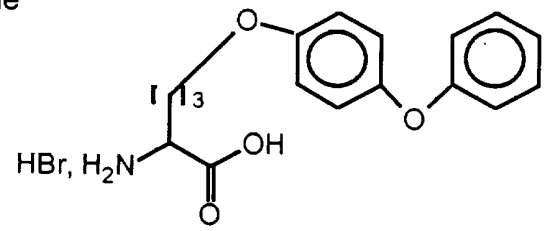
2) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 benzyl phénoxy) hexanoique



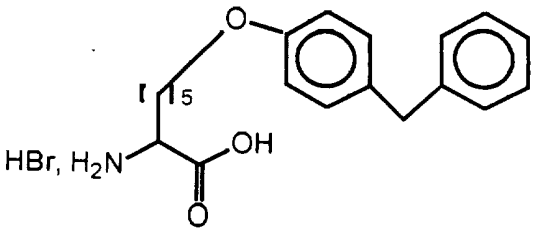
3) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4 benzyl phénoxy) pentanoique



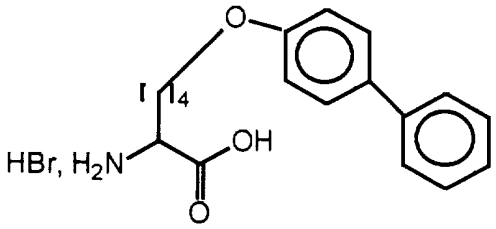
4) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4-phénoxy-phénoxy) pentanoique



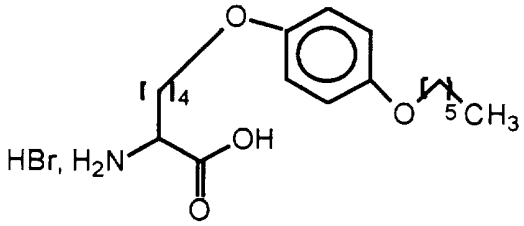
5) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy) heptanoique



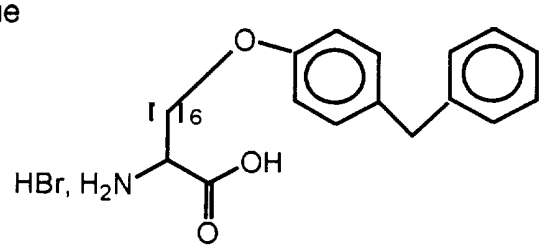
6) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phényl-phénoxy)-hexanoïque



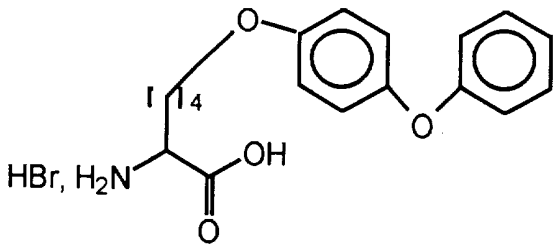
7) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-hexyloxy-phénoxy)-hexanoïque



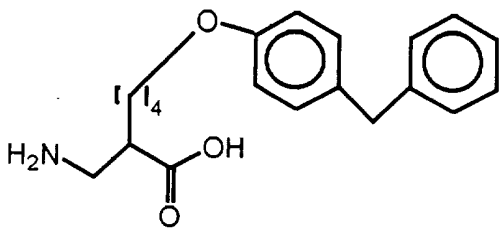
8) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-8-(4-benzyl-phénoxy)-octanoïque



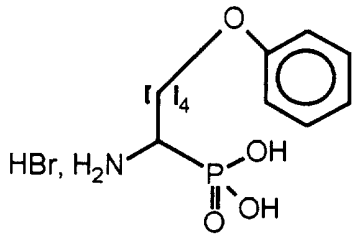
9) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phénoxy-phénoxy)-hexanoïque



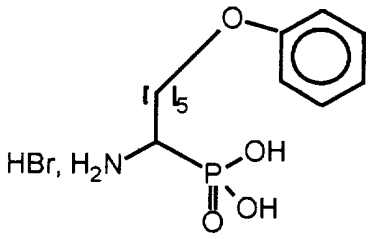
10) Acide 2-(RS)-aminométhyl-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque



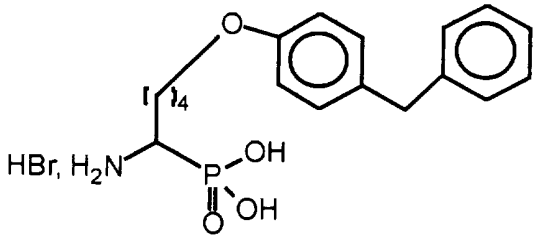
11) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(phénoxy)-pentyl-phosphonique



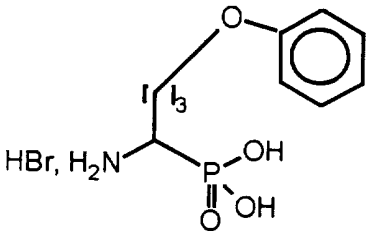
12) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-6-(phénoxy)-hexyl-phosphonique



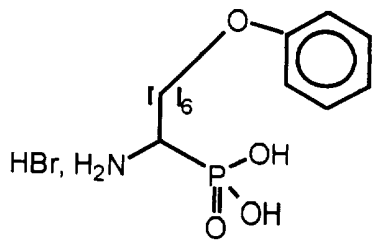
13) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(4-benzyl-phénoxy)-pentyl-phosphonique



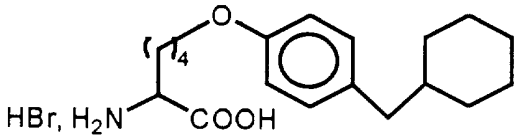
14) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-4-(phénoxy)-butyl-phosphonique



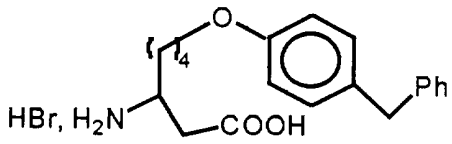
15) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-7-(phénoxy)-heptyl-phosphonique



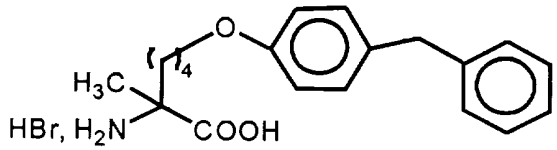
16) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 cyclohexylméthyl-phénoxy)-hexanoïque



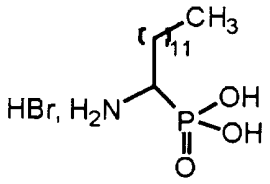
17) Acide 3-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)-heptanoïque



18) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-2-méthyl-6(4-benzyl-phénoxy)hexanoïque

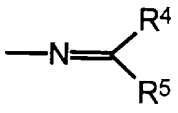


19) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-tridécanyl phosphonique



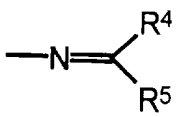
Les composés de formule (I) ou (II) telle que précédemment définie avec X représentant NH_2 et R^7 différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (II) telle que précédemment définie avec X représentant



R^7 étant un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (II) telles que précédemment définie avec X représentant

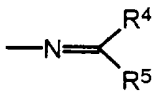


et R^7 différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie avec X représentant NH_2 et R^8 et R^9 différents d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

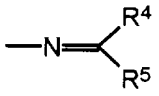
Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est NH_2, R^8 est l'hydrogène et R^9 est différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est



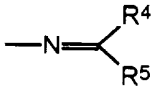
et R^8 et R^9 sont différents d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est



et R^8 et R^9 sont l'hydrogène constituent des prodrogues.

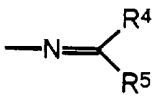
Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est



et R^8 est l'hydrogène et R^9 différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

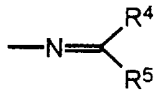
Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment définie où X est NH_2 et R^8 est différent d'un atome d'hydrogène constitue des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment définie où X est



et R^8 est différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

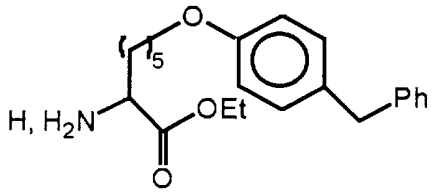
Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment définie où X est



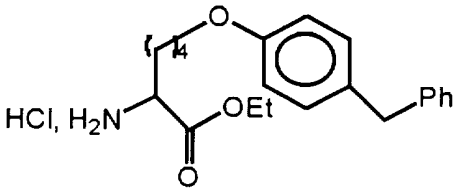
et R^8 est l'hydrogène constituent des prodrogues.

Des exemples de prodrogues selon l'invention sont les :

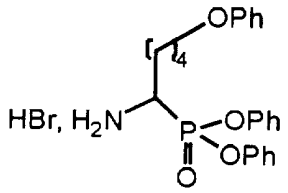
20) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-7-(4 benzyl phénoxy) heptanoate d'éthyle



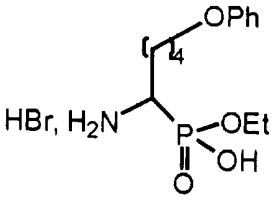
21) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy) hexanoate d'éthyle



22) bromhydrate du diphényl 1-amino-5-phénoxy-pentyl-phosphonate



23) bromhydrate de l'éthyl-hydrogène-1-amino-5 phénoxy-pentyl-phosphonate



Les composés de la présente invention peuvent être préparés à partir de matières premières facilement disponibles, selon l'un des procédés indiqués ci-après.

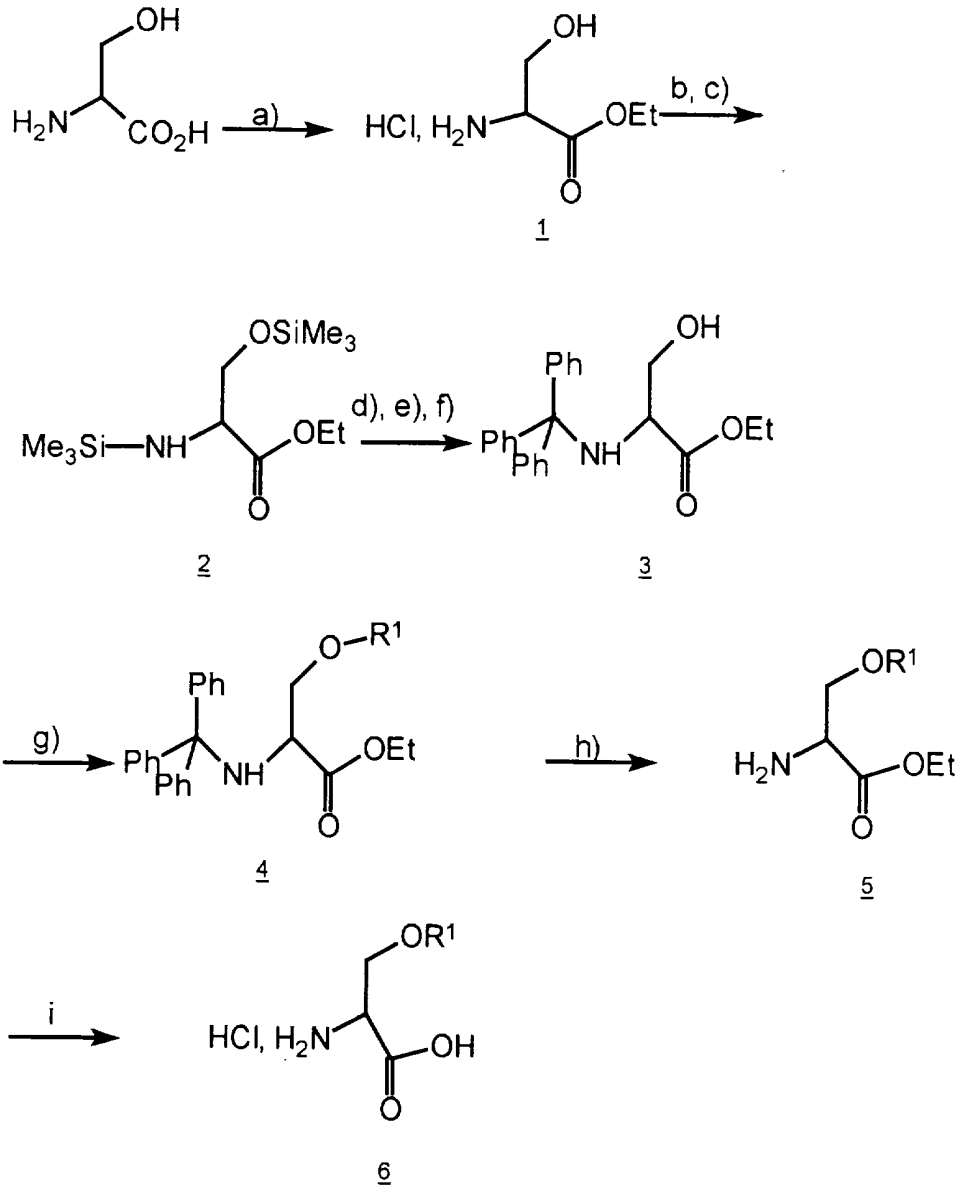
Les schémas réactionnels donnés ci-après décrivent des procédés qui peuvent être employés pour la préparation des composés de formule (I), en indiquant les produits de départ, les intermédiaires ainsi que les conditions de synthèse.

Les abréviations utilisées dans la présente description correspondent aux définitions ci-dessous :

Ac	: acétyle
Bn	: benzyle
DIAD	: azodicarboxylate de diisopropyle
DMF	: diméthylformamide
DPPA	: diphénylphosphorylazide
Et	: éthyle
EtOH	: alcool éthylique
Et_2O	: éther éthylique
Me	: méthyle
NBu_4F	: fluorure de tétrabutylammonium
Pd/C	: palladium sur carbone
Ph	: phényle
THF	: tétrahydrofuranne
PCC	: chlorochromate de pyridinium

Les schémas 1 à 5 décrivent la préparation d'amino-acides substitués.

Schéma 1



a) $SOCl_2$, EtOH, reflux

b) NEt_3, Et_2O, $CHCl_3$

c) Me_3SiCl, NEt_3

d) MeOH

e) $Et_3N/(Ph)_3CCl$

f) NBu_4F 1M/THF

g) PPh_3, DEAD ou DIAD, R^1OH

h) HCO_2H ; $NaHCO_3$

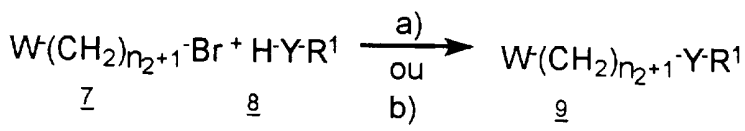
i) NaOH N ; HCl 2N.

La sérine est estérifiée en présence de chlorure de thionyle et d'EtOH. Le chlorhydrate d'aminoester 1 obtenu est traité par la triéthylamine puis par le chlorure de triméthylsilyle en présence de NEt_3 pour conduire au composé 2. La fonction amino est déprotégée à l'aide de MeOH anhydre puis reprotégée par réaction avec le chlorure de trityle. La fonction hydroxy est ensuite libérée à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au composé 3. La fonction hydroxy du composé 3 est substituée selon une réaction de type Mitsunobu par un dérivé phénolique de formule R^1OH pour conduire au composé 4. Les composés 5 sont obtenus par déprotection par l'acide formique suivie d'un traitement à l'aide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le chlorhydrate d'amino-acide 6 est obtenu par saponification dans NaOH du composé 5 suivie d'une acidification dans HCl 2N.

Les dérivés amino-acides 13 et 15 sont préparés à partir des malonates 10 obtenus soit à partir des halogénures commerciaux, soit à partir des halogénures 9.

Le schéma 2 décrit la préparation des halogénures non commerciaux 9.

Schéma 2



7 8 9

W = Cl, Br

Y = O, S

n_2 et R^1 sont tels que définis dans la formule (I)

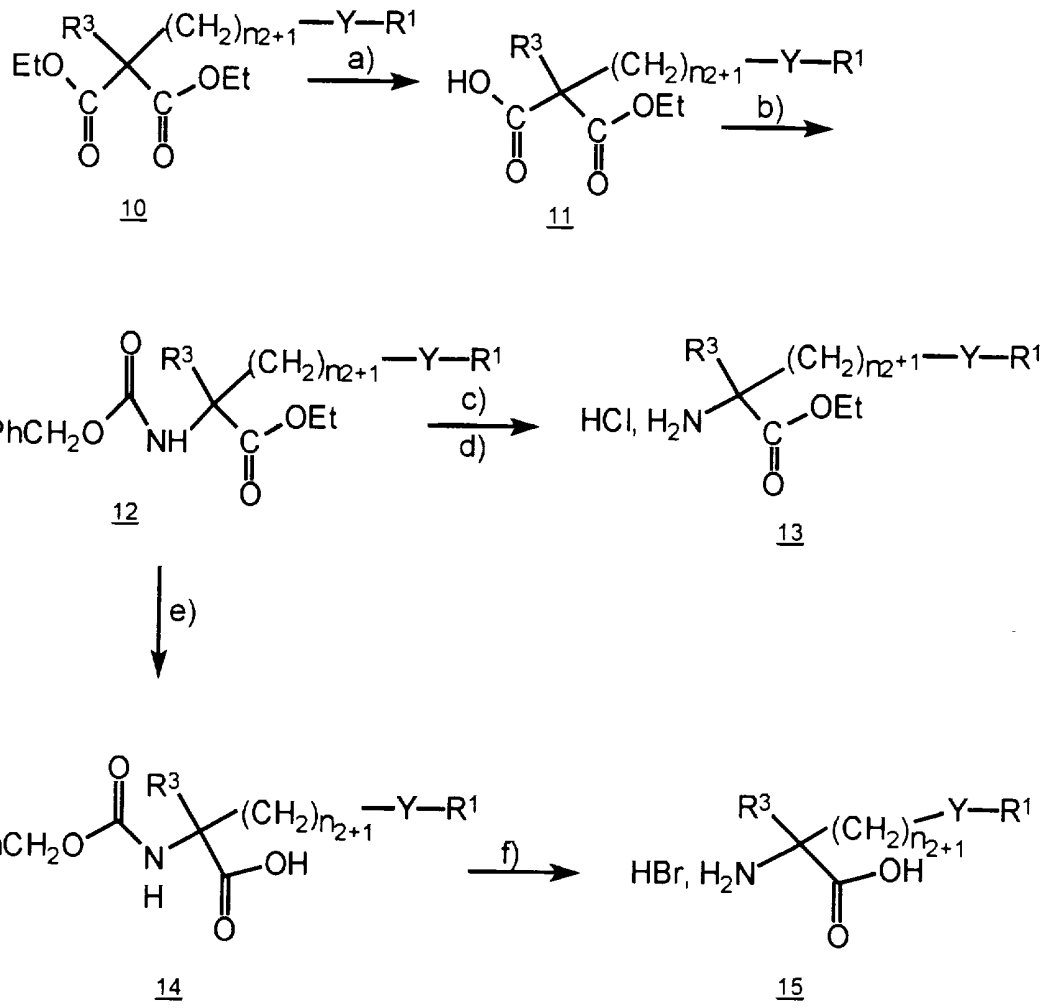
a) NaOH 9N, THF reflux

b) K_2CO_3, DMF, température ambiante

Les composés 9 peuvent être obtenus selon deux voies : par traitement dans la soude 9N au reflux en présence de THF ou par l'utilisation de K_2CO_3 en poudre dans le DMF à température ambiante.

Le schéma 3 décrit la synthèse des sels d'aminoesters 13 et d'amino-acides 15.

Schéma 3



R^3, n_2, Y et R^1 sont tels que définis dans la formule (I).

a) KOH, EtOH, 0°C

b) DPPA, NEt_3, toluène, alcool benzylique, 80°C

c) H_2, Pd/C, EtOH

d) HCl 3N

e) NaOH, MeOH; HCl N

f) HBr/CH_3CO_2H

Les malonates de formule 10 sont obtenus par alkylation d'un malonate avec les dérivés bromés ou chlorés 9 correspondant en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux. Une monosaponification à l'aide d'une solution de KOH dans l'EtOH conduit aux composés 11 à qui l'on fait

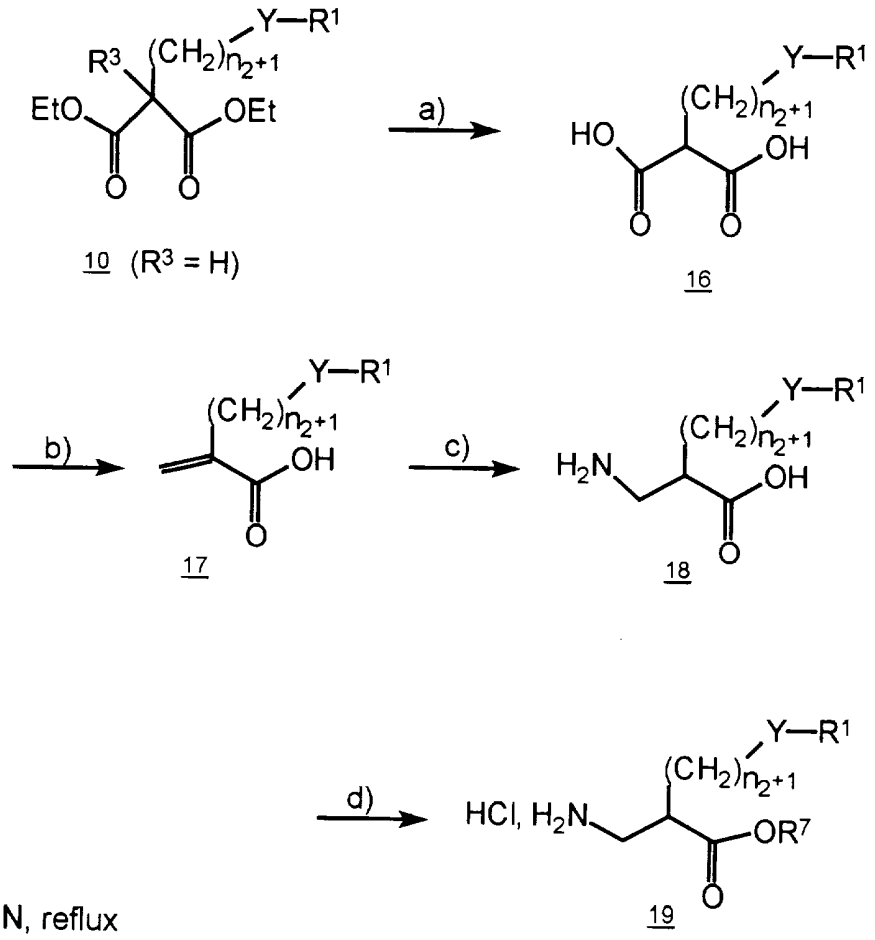
subir une réaction de Curtius en présence de DPPA, de NEt_3 et d'alcool benzylique dans le toluène à 80°C pendant une nuit.

La fonction benzyloxycarbonyle est déprotégée par hydrogénation catalytique dans l'éthanol à l'aide de Pd/C pour conduire aux aminoesters 13. Une saponification des composés 12 à l'aide d'une solution de NaOH dans le MeOH conduit aux dérivés 14 que l'on soumet à l'action du HBr dans l'acide acétique pour conduire aux amino-acides 15.

Les dérivés d'aminoacides 18 et 19 sont préparés à partir des malonates 10 (avec R^3 = H) décrits dans le schéma 3.

Le schéma 4 décrit la synthèse des sels d'aminoesters 19 et des amino-acides 18.

Schéma 4



10 (R^3 = H)

16

17

18

19

a) NaOH 6N, reflux

b) Paraformaldéhyde, $HNEt_2$, ACOEt

c) NH_2OH HCl, NaOEt/EtOH

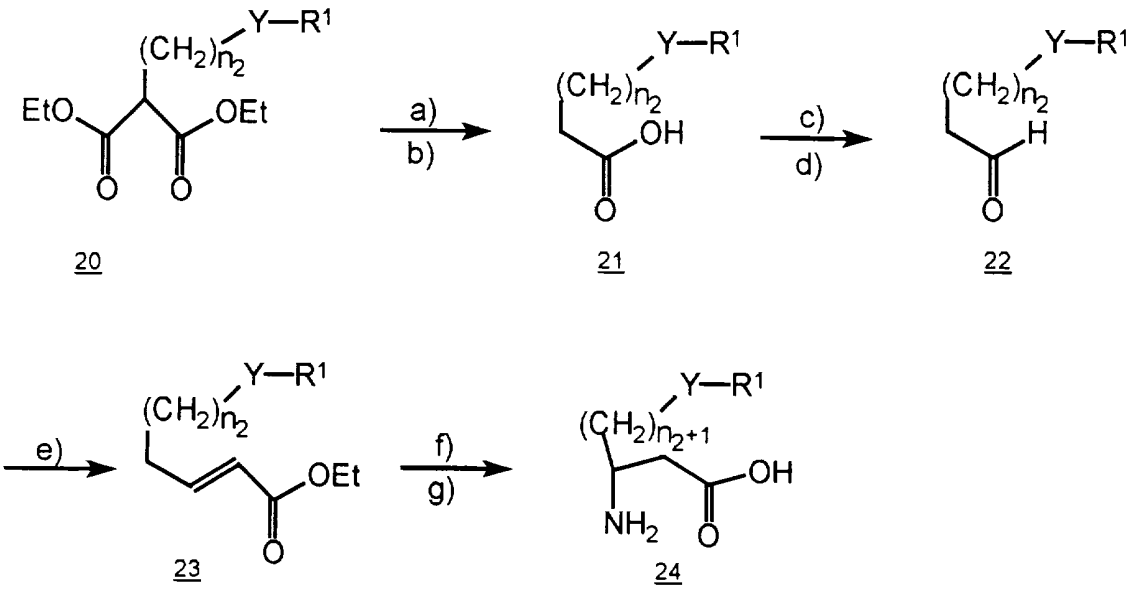
d) $SOCl_2$, R^7OH

Les acides acryliques 17 sont préparés via les diacides 16 obtenus par saponification dans la soude 6N au reflux, puis une réaction de Mannich en présence de paraformaldéhyde, de diéthylamine dans l'acétate d'éthyle au reflux.

Les dérivés 18 sont obtenus par addition de l'hydroxylamine en présence d'éthylate de sodium sur les acides acryliques 17 au reflux. Les sels d'aminoesters 19 sont préparés à partir des dérivés 18 par réaction en présence de chlorure de thionyle dans un alcool R^7OH.

Le schéma 5 montre la préparation de β-aminoacides 24 et de sels d'aminoacides 25 à partir de malonates.

Schéma 5

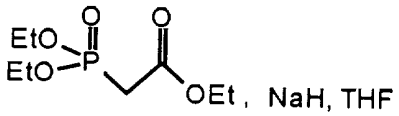


a) NaOH 6N, reflux

b) décarboxylation par chauffage

c) $LiAlH_4$, Et_2O

d) PCC, CH_2Cl_2

e)  , NaH, THF

f) NaOH N, MeOH

g) NH_2OH HCl, NaOEt/EtOH, reflux

h) $SOCl_2$, R^7OH.

Les malonates de formule 20 sont obtenus par alkylation d'un malonate avec les dérivés bromés ou chlorés correspondants en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux. Les acides 21 sont préparés via les diacides obtenus par saponification dans la soude 6N au reflux, puis une

décarboxylation thermique. Après une réduction à l'aide de l'aluminohydrure de lithium suivie d'une oxydation avec le chlorochromate de pyridinium (PCC), on obtient l'aldéhyde 22. Les aminoacides 24 sont préparés via une réaction de Wittig Horner à l'aide du triéthylphosphonoacétate suivie d'une saponification en présence de soude normale puis de l'addition d'hydroxylamine en présence d'éthylate de sodium sur les dérivés acryliques.

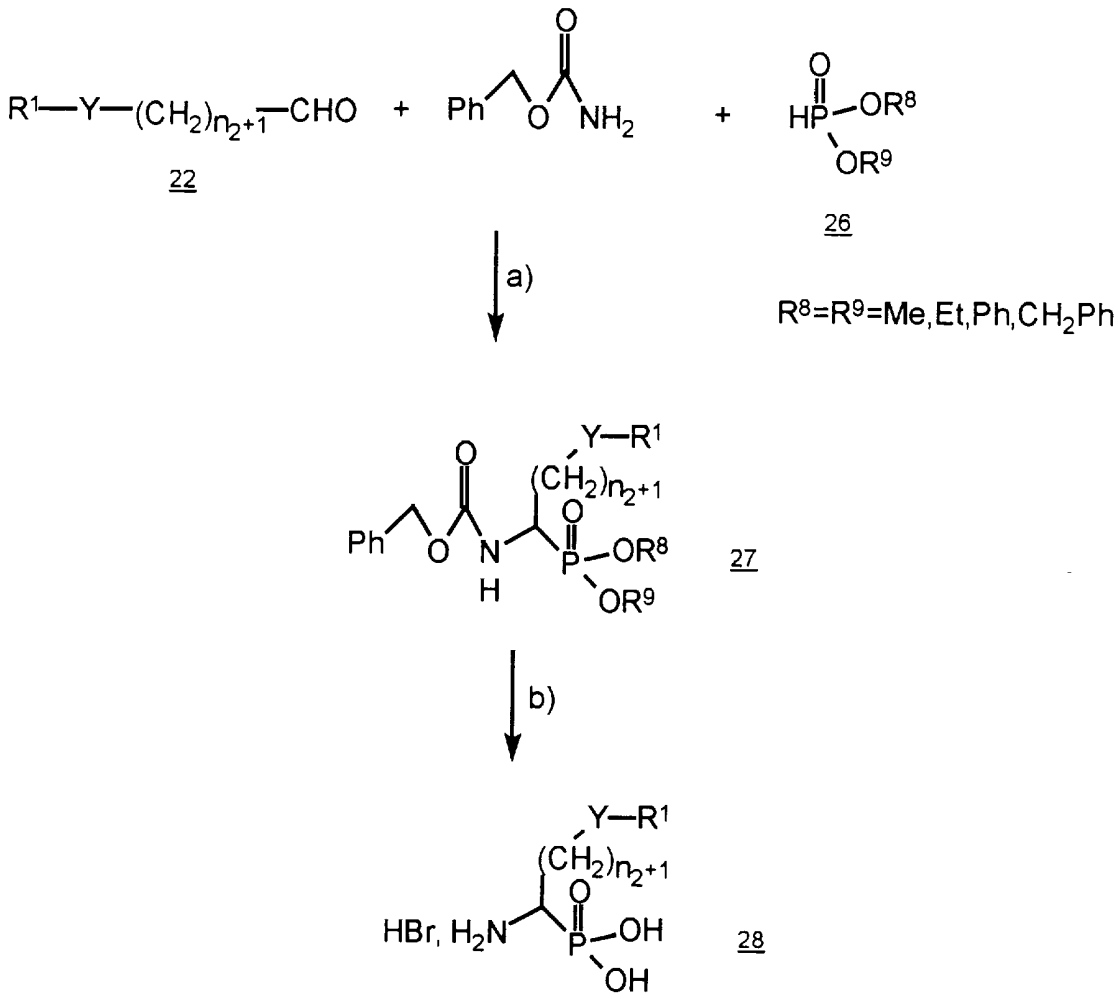
Les sels d'aminoesters 25 sont préparés à partir des dérivés 24 par réaction en présence de chlorure de thionyle dans un alcool R^7OH.

Les schémas 6 et 7 décrivent la préparation de dérivés amino-phosphoniques 28.

Les dérivés amino-phosphoniques 28 sont obtenus selon deux voies :

– Voie A (schéma 6)

Schéma 6



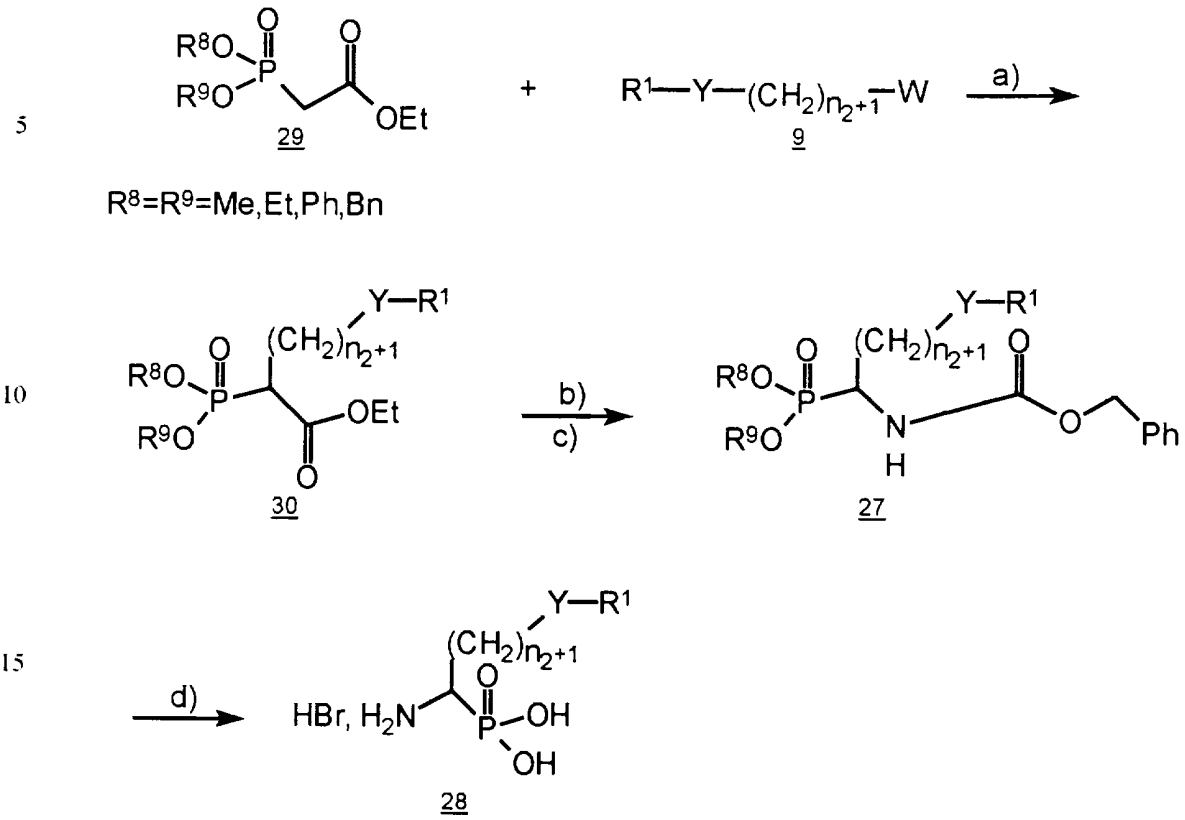
a) CH_3COCl, -5°C, 10 minutes
0°C, 1 heure
température ambiante, 5 heures

b) HBr 30 %/CH_3CO_2H, 24 heures

La phosphite 26 réagit avec le carbamate de benzyle et les aldéhydes 22 pour conduire aux phosphonates 27. Une déprotection à l'aide d'HBr 30 % dans l'acide acétique permet d'accéder aux dérivés 28.

– Voie B (schéma 7) :

Schéma 7



a) NaH, DMF

b) LiOH N, MeOH

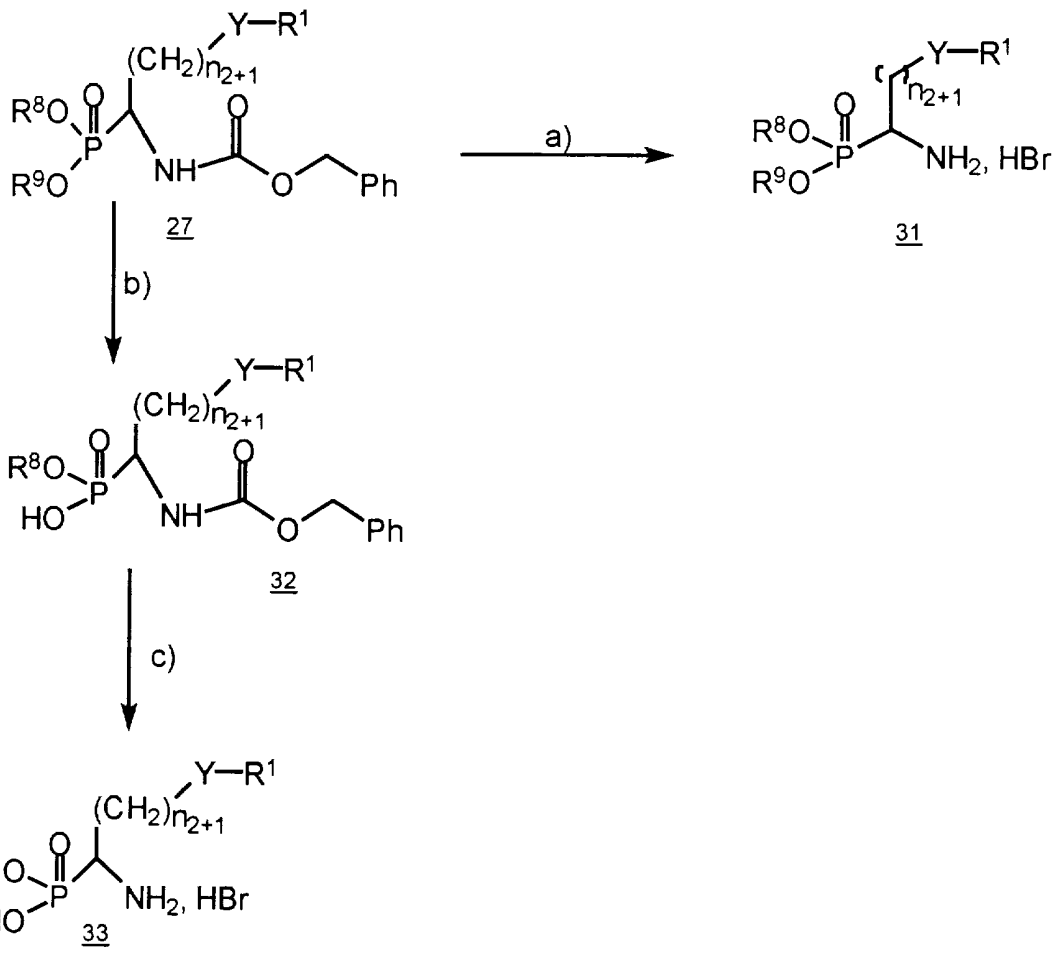
c) DPPA, NEt_3, toluène, alcool benzylique, 80°C

d) HBr 30 %/CH_3CO_2H, 24 heures

Les phosphonoacétates 29 sont alkylés par les dérivés halogénés 9 à l'aide du NaH dans le DMF. Après saponification et réaction de Curtius, on obtient les phosphonates 27. Une déprotection à l'aide d'HBr 30 % dans l'acide acétique permet d'accéder aux dérivés 28.

Le schéma 8 décrit la préparation de dérivés amino-phosphoniques 31 et 33.

schéma 8



a) HBr, CH_3COOH, 1 heure

b) NaOH 2N, NBu_4Br

c) HBr 30 %/CH_3COOH, 1 heure.

Le composé 27 est soumis à l'action d'une solution d'HBr à 30 % dans l'acide acétique pour conduire au produit 31.

Le composé 33 est obtenu en deux étapes à partir des dérivés 27 : une monosaponification en présence d'un agent de transfert de phase dans NaOH 2N puis déprotection par HBr 30 % dans l'acide acétique.

Les inventeurs ont montré que les composés (I) selon l'invention et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), présentent des propriétés inhibitrices de la LTA_4 hydrolase.

Ils possèdent une intéressante activité thérapeutique en particulier dans le domaine des traitements anti-inflammatoires.

Ils possèdent également une intéressante activité anti-arthritique.

Les composés de l'invention présentent aussi des propriétés anti-psoriasiques.

Par ailleurs, les inventeurs ont montré que les composés de l'invention préviennent l'augmentation des taux tissulaires de LTB_4 induite par les inhibiteurs de cyclooxygénase.

Ils sont ainsi utiles pour prévenir certains effets secondaires pro-inflammatoires paradoxaux des inhibiteurs de cyclooxygénase.

Enfin, le LTB_4 étant le ligand endogène du récepteur induisant une prolifération des peroxisomes, les composés de l'invention trouvent aussi des applications dans les domaines de l'hépatoprotection et de l'action antimitotique.

La présente invention a ainsi également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), en tant que médicaments agissant comme inhibiteurs de l'activité de la LTA_4 hydrolase, en particulier pour un traitement anti-inflammatoire, ou anti-arthritique.

Elle a aussi pour objet l'utilisation des composés de l'invention en tant que médicaments anti-psoriasiques.

Elle a encore pour objet leur utilisation en tant que médicaments hépato-protecteurs ou antimitotiques.

Elle a encore pour objet l'utilisation de tels composés en tant que médicaments destinés au traitement d'une surproduction de LTB_4, induite notamment par des inhibiteurs de cyclooxygénase.

Elle a encore pour objet l'utilisation de tels composés (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de la LTA_4 hydrolase.

Elle a en particulier pour objet leur utilisation pour la préparation de médicaments destinés aux traitements pré-cités.

Les composés de formule (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), peuvent être administrés dans un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

Aussi, la présente invention a encore pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

Les composés (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), de l'invention peuvent aussi être utilisés en combinaison avec des inhibiteurs de cyclooxygénase.

L'invention concerne ainsi des médicaments ou compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), et une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé inhibiteur de cyclooxygénase, éventuellement en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

Des exemples d'inhibiteurs de cyclooxygénase utiles selon l'invention sont l'aspirine (acide acétylsalicylique), l'ibuprofène, le dichlofénac.

Les médicaments ou compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent avantageusement être administrés par voies locales cutanées ou occulaires, par voie parentérale ou par voie orale, cette dernière étant préférée.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement pour inhiber l'activité de la LTA_4 hydrolase chez l'homme.

Elle a encore pour objet un tel procédé pour les traitements indiqués précédemment.

Elle a aussi pour objet un procédé de traitement d'une surproduction de LTB_4, notamment induite par des inhibiteurs de cyclooxygénase.

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples de préparation de composés de formule

(I) donnés à titre illustratif et non limitatif, ainsi que des résultats biologiques donnés ci-après.

EXEMPLES

Un tableau récapitulatif des exemples de composés de formule (I) est donné ci-dessous :

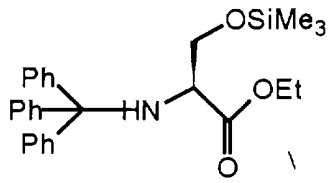
Tableau récapitulatif

Ex	X	n_1	R^2	R^3	n_2	Y	R^1	n_3	Z
5	$-NH_2$	0	H	H	0	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	-COOH
51	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	-COOH
52	$-NH_2$	0	H	H	2	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	-COOH
53	$-NH_2$	0	H	H	2	-O-	$-C_6H_4$-(4-OPh)	0	-COOH
54	$-NH_2$	0	H	H	4	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	-COOH
55	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-Ph)	0	-COOH
56	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-$O(CH_2)_5CH_3$)	0	-COOH
57	$-NH_2$	0	H	H	5	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	-COOH
58	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-OPh)	0	-COOH
61	$-NH_2$	1	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-Ph)	0	-COOH
67	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	$-PO(OH)_2$
80	$-NH_2$	0	H	H	4	-O-	-Ph	0	$-PO(OH)_2$
81	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	$-PO(OH)_2$
82	$-NH_2$	0	H	H	2	-O-	-Ph	0	$-PO(OH)_2$
83	$-NH_2$	0	H	H	5	-O-	-Ph	0	$-PO(OH)_2$
85	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2-)	0	-COOH
91	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	1	-COOH
93	$-NH_2$	0	H	CH_3	3	-O-	$-C_6H_4$-(4-CH_2Ph)	0	-COOH
100	$-NH_2$	0	H	H	9	$-CH_2$-	CH_3	0	$-PO(OH)_2$

2791982

Ex	X	n_1	R^2	R^3	n_2	Y	R^1	n_3	Z
42	$-NH_2$	0	H	H	4	-O-	$-C_6H_4-(4-CH_2Ph)$	0	-COOEt
94	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	$-C_6H_4-(4-CH_2Ph)$	0	-COOEt
96	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	$-PO(OPh)_2$
98	$-NH_2$	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OH)(OEt)

Exemple 1



11,98 g (90 mmol) de sérinate d'éthyle sous forme chlorhydrate sont mis en solution dans 155 ml de CH_2Cl_2. On ajoute sous atmosphère inerte 22,78 g (209,68 mmol) de chlorure de triméthylsilyle.

On porte au reflux pendant 20 minutes puis on revient à température ambiante. On ajoute alors 21,2 g (209,90 mmol) de triéthylamine dans 60 ml de CH_2Cl_2 puis on porte au reflux pendant 45 minutes.

On refroidit ensuite à 0°C et on ajoute une solution de 5,4 ml (135 mmol) de méthanol anhydre dans 22 ml de CH_2Cl_2.

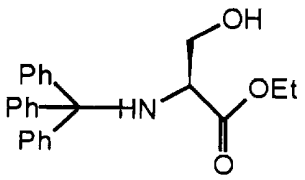
On laisse remonter le milieu à température ambiante puis on ajoute successivement 9,1 g (90 mmol) de NEt_3 et 25 g (90 mmol) de chlorure de trityle et on agite pendant une nuit à température ambiante.

On concentre sous vide, reprend avec 200 ml d'Et_2O. On lave à l'eau (une fois 30 ml).

On sèche sur $MgSO_4$, filtre et concentre sous vide.

On obtient 38,8 g du composé désiré.

Exemple 2



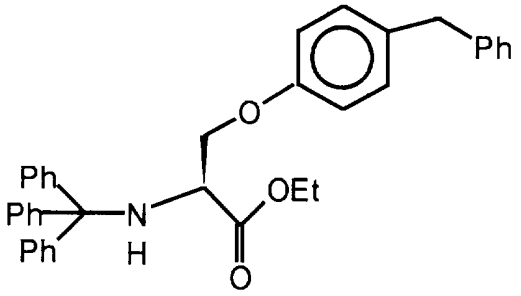
A une solution de 38,8 g de produit de l'exemple 1 dans 53 ml de THF, on ajoute à température ambiante 50 ml d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium (NBu_4F) dans le THF. On agite pendant 10 minutes à température ambiante.

On ajoute ensuite 500 ml d'Et_2O et on lave la phase organique successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 fois 60 ml) puis une solution aqueuse saturée de thiosulfate de

sodium (2 fois 60 ml). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie éclair en utilisant le mélange éther de pétrole/Et_2O (1/1) puis Et_2O comme éluants.

On obtient 29,31 g (78 mmol) de composé désiré.

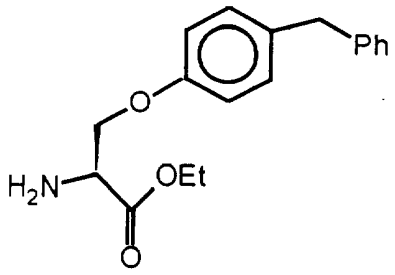
Exemple 3



A une solution de 6,5 g (17,2 mmol) d'aminoester de l'exemple 2 dans 200 ml de toluène, on ajoute successivement 4,8 g (1,07 équivalents) de triphénylphosphine et 4,65 g (1,46 équivalent) de 4-phénylphénol. Le milieu réactionnel est agité vivement durant 5 minutes, puis on ajoute 3,70 g (1,07 équivalent) d'azodicarboxylate de diisopropyle.

On agite une nuit à température ambiante, filtre le milieu réactionnel et évapore à sec. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair en utilisant le mélange éther-éther de pétrole (5/95) comme éluant. On obtient ainsi 6,6 g (12,15 mmol) du composé désiré.

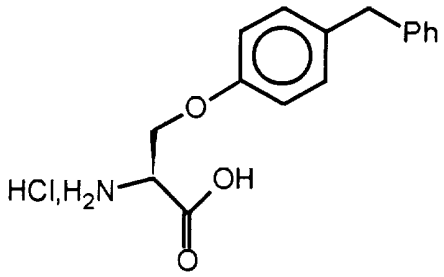
Exemple 4



6,6 g (12,15 mmol) d'aminoester de l'exemple 3 sont agités vivement durant 5 heures à température ambiante en présence de 85 ml d'acide formique. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec, et l'on obtient un solide blanc que l'on reprend avec 100 ml d'eau. La phase aqueuse est lavée avec Et_2O (3 fois 20 ml) puis est basifiée à l'aide d'hydrogénocarbonate

de sodium. La phase aqueuse basique est ensuite extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. On obtient 1,86 g (6,6 mmol) du composé désiré.

Exemple 5



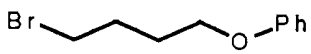
On mélange 1,86 (6,2 mmol) de produit de l'exemple 4 avec 6,5 ml de NaOH N et on agite pendant une nuit à température ambiante.

La phase aqueuse est lavée avec de l'éther-éthylique (1 fois 10 ml) puis concentrée sous vide. On ajoute ensuite 15 ml HCl N. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide sur P_2O_5.

On obtient 1,26 g (3,75 mmol) de chlorhydrate d'amino-acide. (Fusion = 225°C).

La RMN^{1}H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 6 (méthode a)



Dans un ballon, on introduit 17,41 g (185,25 mmol) de phénol, 14,5 ml de THF et 62 ml de NaOH 9N.

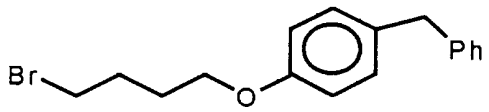
On ajoute goutte à goutte, 40 g (185,25 mmol) de 1,4-dibromobutane.

On agite et porte au reflux pendant 45 minutes.

Après refroidissement, on dilue avec 50 ml d'eau puis on extrait avec 100 ml d'Et_2O. La phase organique est lavée avec 30 ml d'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. Le résidu huileux est distillé à la pompe à palette. On récupère la fraction distillant à 80-105°C sous 1 mm de Hg.

On obtient 15,96 g (37 %) d'huile incolore.

Exemple 7 (méthode b)

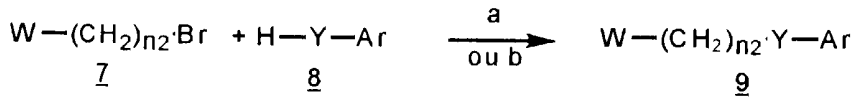


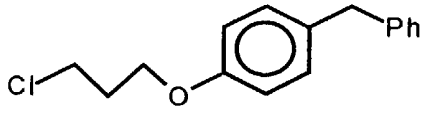
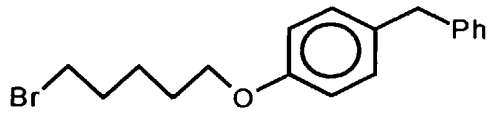
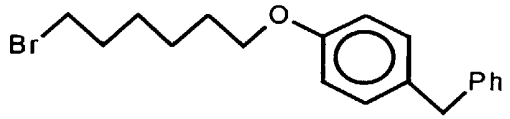
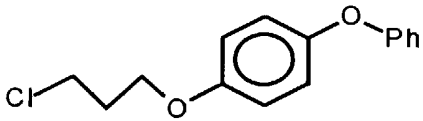
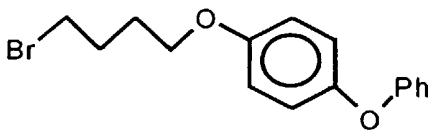
Dans un erlenmeyer, on introduit successivement 11 g (60 mmol) de 4-hydroxydiphénylméthane, 64,8 g (300 mmol) de 1,4-dibromobutane, 41,5 g (300 mmol) de K_2CO_3 en poudre et 94 ml de DMF anhydre.

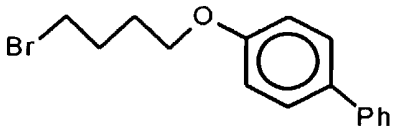
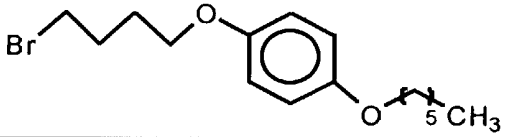
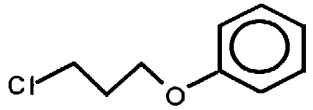
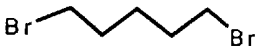
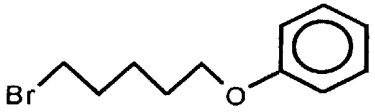
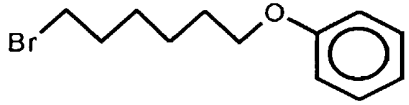
On agite pendant une nuit à température ambiante. On filtre et reprend le filtrat avec 300 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 fois 100 ml), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

On distille le 1,4-dibromobutane en excès, sous vide. On obtient 18 g (56,5 mmol) de résidu huileux correspondant au produit désiré.

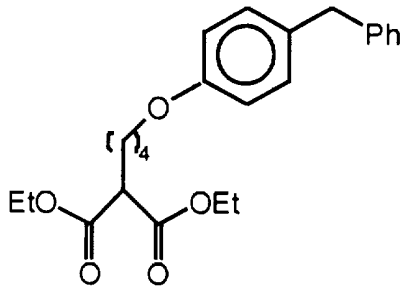
Les exemples 8 à 17 sont préparés selon l'une des méthodes (a ou b) précédemment décrites.



Ex. No.	Produit de départ	Méthode	Produit final
8		b	
9		b	
10		b	
11		b	
12		b	

Ex. No.	Produit de départ	Méthode	Produit final
13		b	
14		b	
15		b	
16		a	
17		a	

Exemple 18



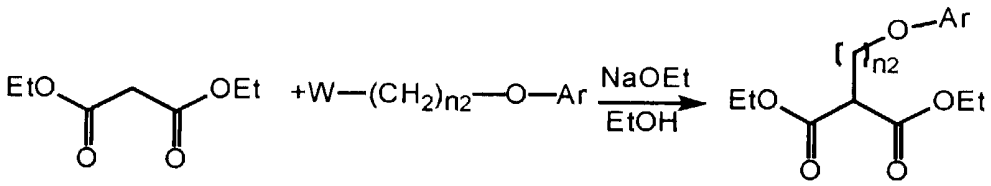
Une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 1,27 g (55,21 mmol) de sodium dans 32 ml d'EtOH est ajoutée à un mélange de 14,3 g (89,37 mmol) de malonate de diéthyle et de 6,78 g (21,27 mmol) du dérivé bromé de l'exemple 7. On porte au reflux pendant 4 heures.

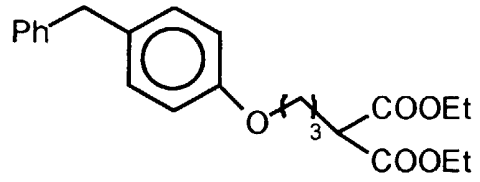
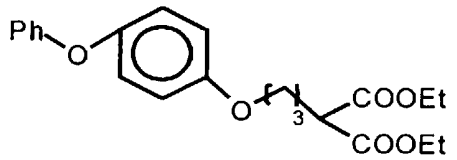
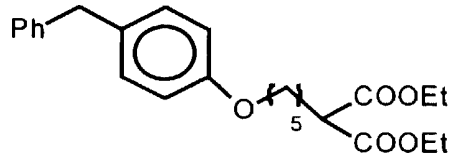
On concentre sous vide, reprend le résidu avec de l'eau et extrait avec de l'Et_2O.

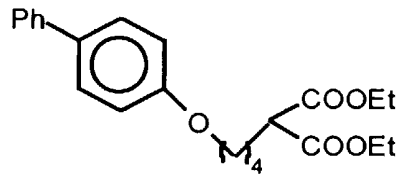
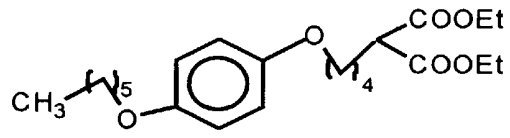
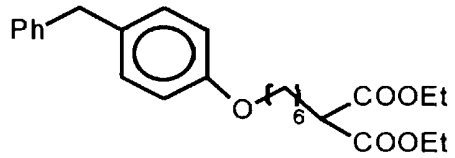
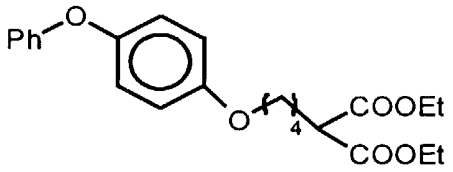
La phase éthérée est lavée 3 fois avec de l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée. L'excès de diéthylmalonate est éliminé par distillation sous vide.

On obtient 6,4 g (Rendement 76 %) d'huile jaune.

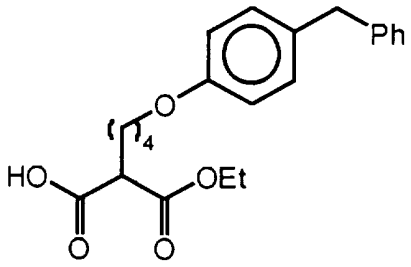
Les exemples 19 à 25 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 18.



Ex. No.	W-$(CH_2)_{n2}$-O-Ar	produit
19	ex 8	
20	ex 11	
21	ex 9	

Ex. No.	W-$(CH_2)_{n2}$-O-Ar	produit
22	ex 13	
23	ex 14	
24	ex 10	
25	ex 12	

Exemple 26

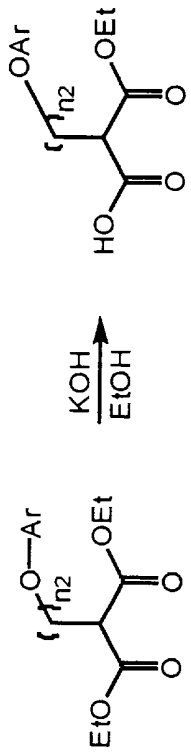


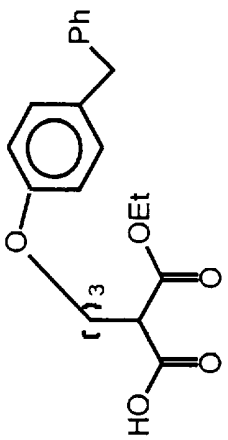
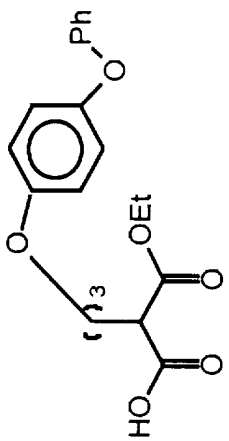
A une solution de 6,4 g (16,08 mmol) de diester de l'exemple 18 dans 3 ml d'EtOH, on ajoute à 0°C une solution de 1,09 g (16,51 mmol) de potasse dans 16 ml d'EtOH.

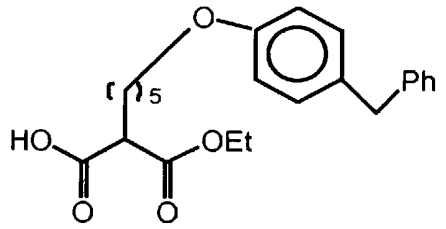
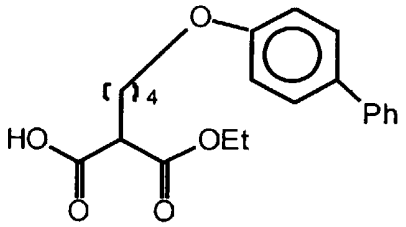
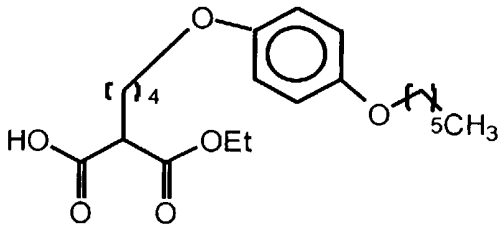
On agite pendant une nuit à 0°C.

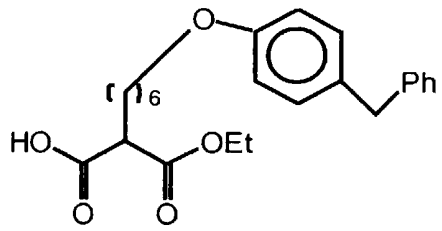
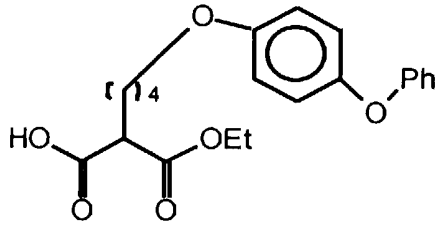
Le milieu est ensuite concentré. Le résidu est repris avec 100 ml d'eau et lavé à l'Et_2O (2 fois 30 ml). La phase aqueuse est refroidie puis acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique concentré. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 fois 40 ml). Les phases éthérées sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. On obtient ainsi 4,71 g (79 %) d'huile jaune très visqueuse.

Les exemples 27 à 33 sont préparés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 26.

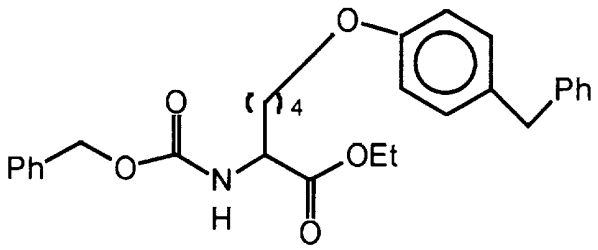


Ex. No.	diester de départ	produit
27	19	
28	20	

Ex. No.	diester de départ	produit
29	21	
30	22	
31	23	

Ex. No.	diester de départ	produit
32	24	
33	25	

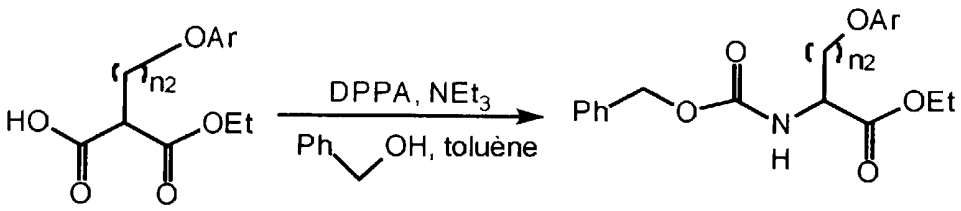
Exemple 34



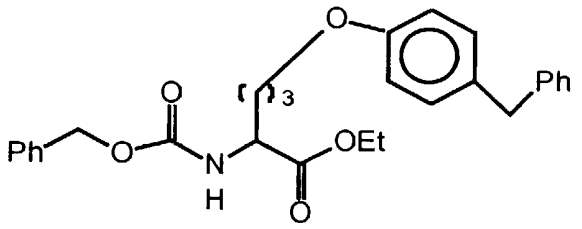
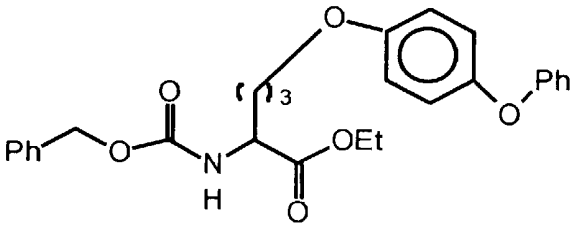
A une solution de 4,71 g du mono-acide de l'exemple 26 dans 20 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 3,67 g (13,33 mmol) de DPPA puis 1,34 g (13,33 mmol) de NEt_3. On chauffe à 80°C pendant 1 heure. On revient à température ambiante et on ajoute 1,65 g (15,27 mmol) d'alcool benzylique et on chauffe à 80°C pendant une nuit. La phase toluènique est successivement lavée à l'eau (1 fois 10 ml), par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (1 fois 10 ml) et à l'eau (1 fois 5 ml). On sèche la phase organique sur $MgSO_4$, filtre et concentre sous vide.

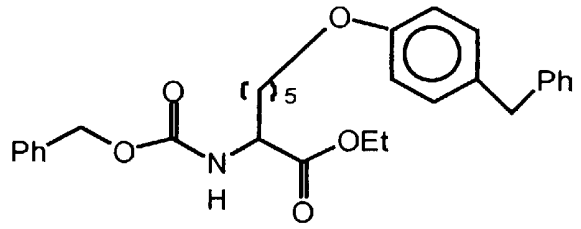
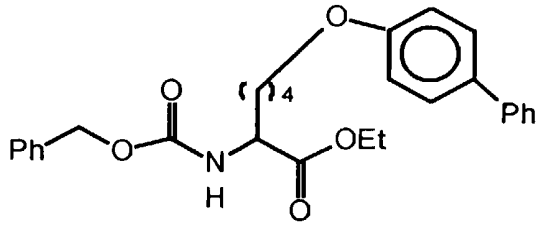
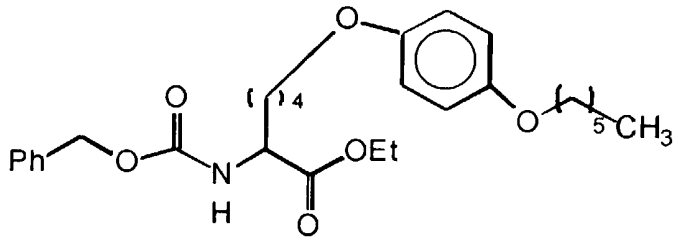
On obtient ainsi 6,5 g de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie éclair sur silice avec le mélange éther éthylique-éther de pétrole (3/7) comme éluant. Nous obtenons 4,55 g (9,55 mmol ; Rendement = 75 %) de carbamate (huile incolore).

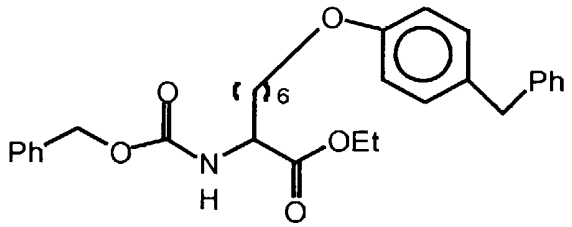
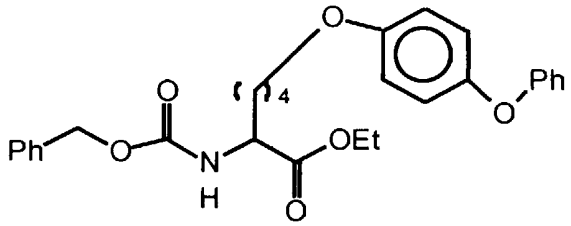
Les exemples 35 à 41 sont préparés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 34.



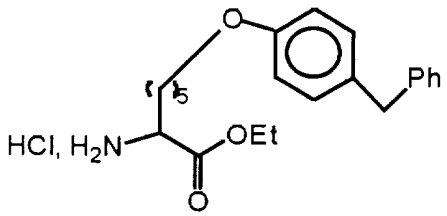
5

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
35	27	
36	28	

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
37	29	
38	30	
39	31	

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
40	32	
41	33	

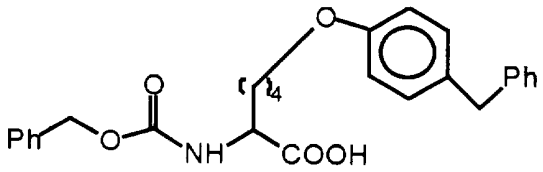
Exemple 42



On met en solution 1 g (2,04 mmol) du carbamate de l'exemple 37 dans 20 ml d'EtOH. On ajoute ensuite 100 mg de Pd/C à 10 % puis on hydrogène à une pression d'environ 1 bar pendant une nuit à température ambiante.

La suspension est filtrée sur célite puis évaporée à sec. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse d'HCl concentré. La phase aqueuse acide est lavée à l'Et_2O (2 fois 20 ml). La phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu est séché sous vide sur P_2O_5 jusqu'à masse constante. On obtient ainsi 0,64 g (Rendement 80 %) de solide blanc. La RMN^{1}H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 43

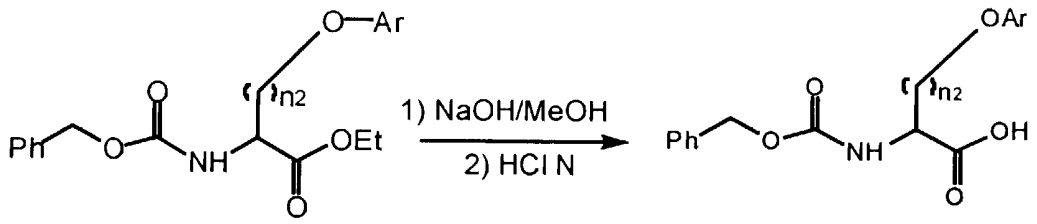


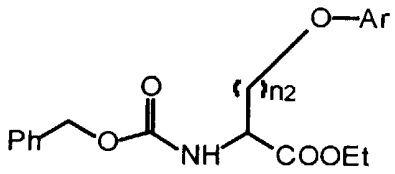
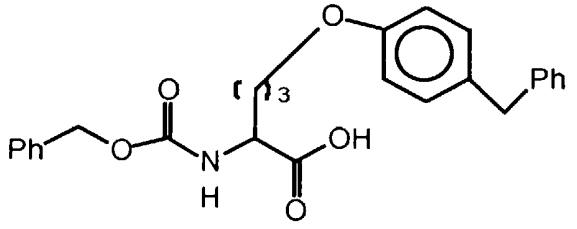
A une solution de 4,55 g (9,55 mmol) de l'ester de l'exemple 34 dans 20 ml de MeOH, on ajoute 11,5 ml d'une solution de NaOH N. On laisse agiter pendant une nuit.

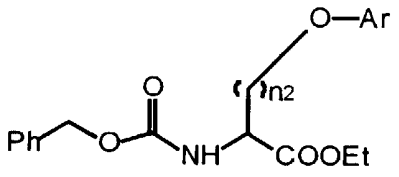
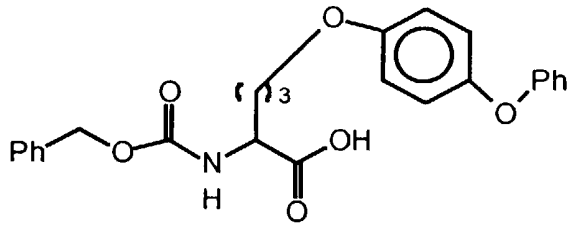
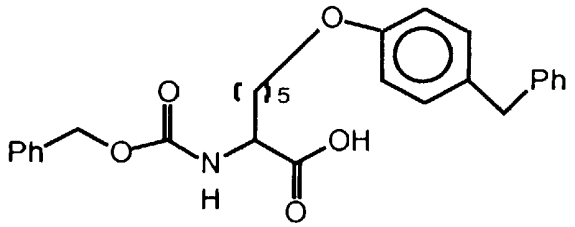
On évapore le MeOH sous vide puis on lave la phase aqueuse résiduelle à l'éther éthylique (2 fois 15 ml).

La phase aqueuse basique est refroidie à environ 5°C, est acidifiée jusqu'à pH = 1 avec une solution d'HCl N et est extraite par de l'éther éthylique (2 fois 20 ml). Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et concentration sous vide, on obtient 3,33 g (78 %) de solide blanc.

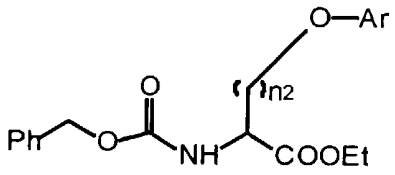
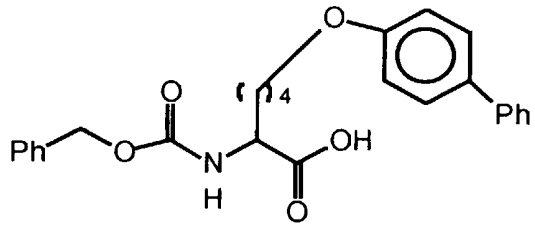
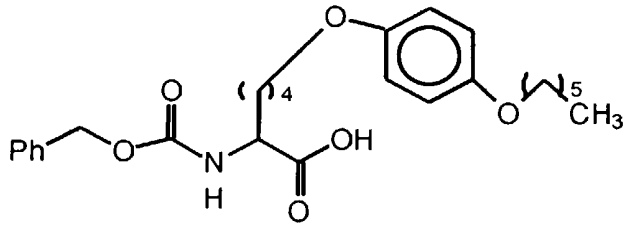
Les exemples 44 à 50 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 43.



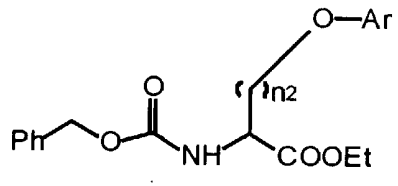
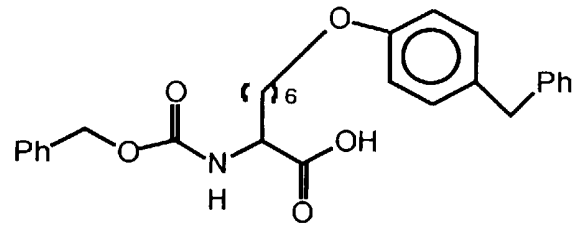
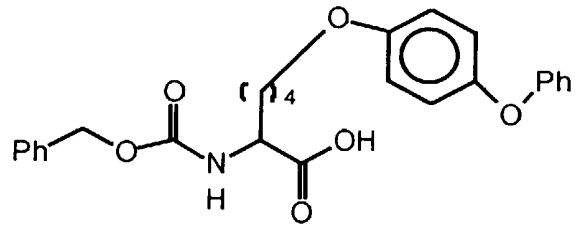
Ex. No.		produit
44	35	

Ex. No.		produit
45	36	
46	37	

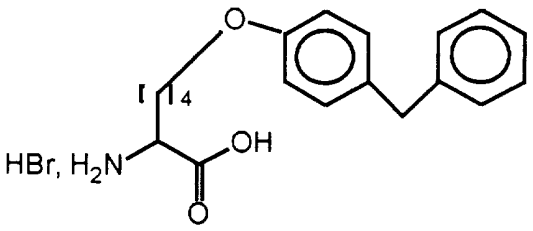
2791982

Ex. No.		produit
47	38	
48	39	

55

Ex. No.		produit
49	40	
50	41	

Exemple 51

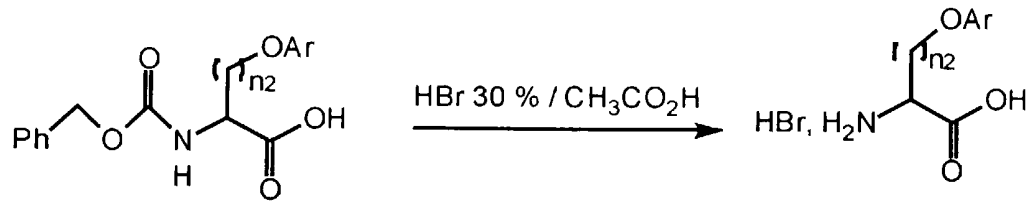


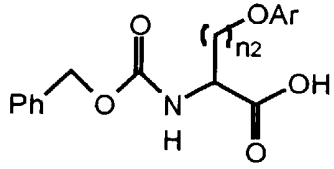
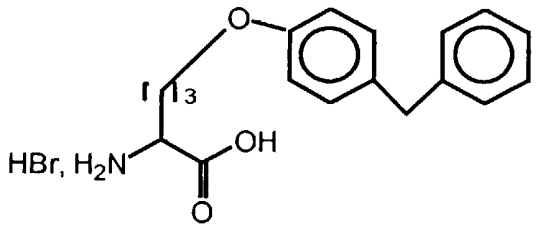
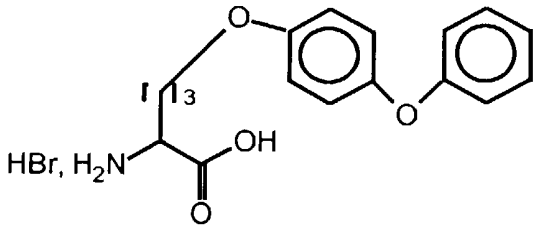
Dans un ballon, on introduit 0,89 g (1,99 mmol) du carbamate de l'exemple 43 et 5 ml d'une solution saturée d'HBr gazeux dans l'acide acétique. On maintient l'agitation pendant 2 heures.

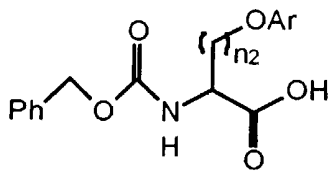
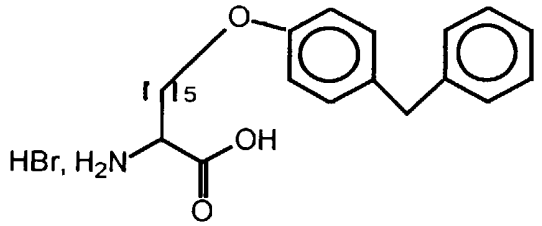
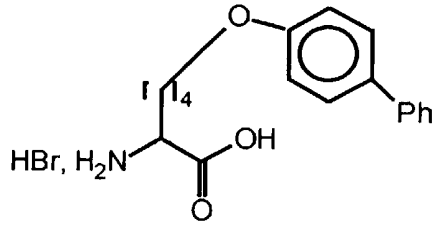
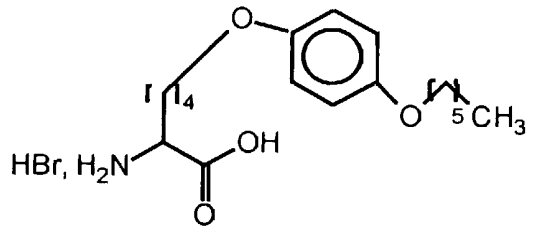
On évapore l'acide acétique sous vide et on triture le résidu huileux dans de l'éther éthylique anhydre. On filtre et on lave à l'éther éthylique. Le solide blanc est séché sous vide sur P_2O_5. On obtient 0,52 g (66 %) de l'aminoacide désiré (Fusion > 200°C).

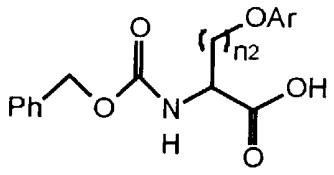
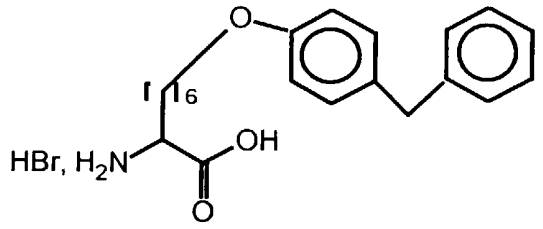
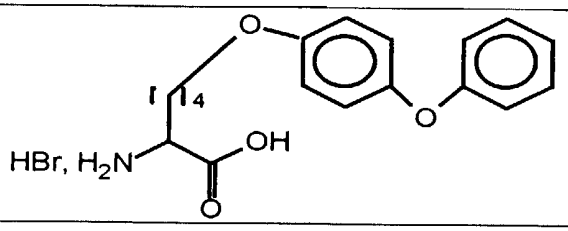
La RMN^{1}H est en accord avec la structure chimique.

Les exemples 52 à 58 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 51.

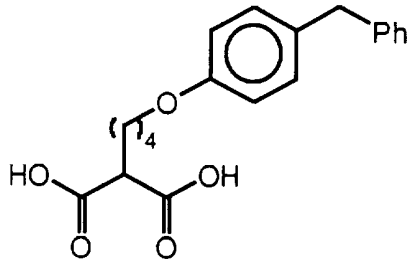


Ex. No.		Produit	Fusion °C
52	44		199
53	45		162

Ex. No.		Produit	Fusion °C
54	46		100
55	47		185
56	48		135

Ex. No.		Produit	Fusion °C
57	49		120
58	50		130

Exemple 59



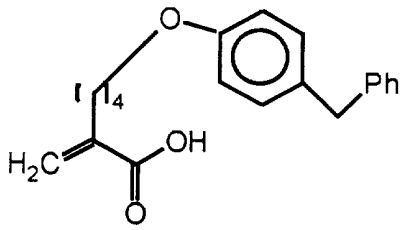
9,25 g (23,24 mmol) du diester malonique de l'exemple 18 sont dilués avec 10 ml d'eau. On ajoute 2,32 g (58,00 mmol) de pastilles de soude.

On agite et porte au reflux pendant 1 h 30.

On dilue avec de l'eau et lave avec de l'Et_2O (1 fois 15 ml).

La phase aqueuse est refroidie et acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. On extrait à l'Et_2O (2 fois 25 ml). Les phases éthérées sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. On obtient 7,92 g (100 %) de solide blanc.

Exemple 60



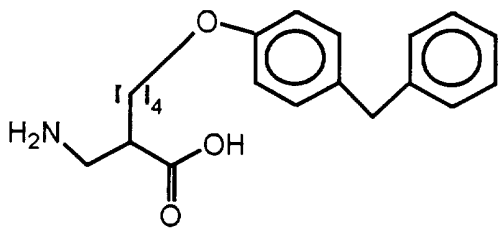
A une solution de 7,92 g (23,15 mmol) du diacide malonique de l'exemple 59 dans 50 ml d'AcOEt, on ajoute 1,69 g (23,15 mmol) de diéthylamine puis 1,04 g (30,40 mmol) de paraformaldéhyde.

On porte au reflux pendant 30 minutes.

La solution est ensuite refroidie à l'aide d'un bain de glace et d'eau, diluée avec 10 ml d'eau puis acidifiée avec une solution d'HCl 3N jusqu'à pH = 1. La phase aqueuse est éliminée. La phase organique est lavée avec de l'eau (une fois 10 ml), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

On obtient 6,04 g (84 %) de solide blanc.

Exemple 61

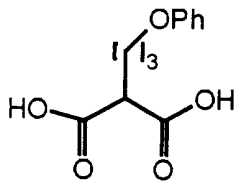


On porte au reflux une solution de 0,44 g (19,13 mmol) de sodium dans 15 ml d'EtOH anhydre. On ajoute à cette solution 1,35 g (19,42 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 1 ml d'eau chaude. On glace à 5°C, filtre et lave le précipité avec 2 ml d'EtOH anhydre.

On ajoute au filtrat 3 g (9,70 mmol) d'acide acrylique de l'exemple 60. On agite et porte au reflux pendant 24 heures.

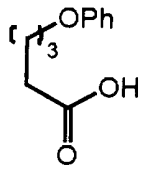
On filtre, lave à l'eau, à l'EtOH puis à l'éther éthylique. On obtient 0,71 g de solide blanc (22 %) (Fusion > 200°C). La RMN^{1}H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 62



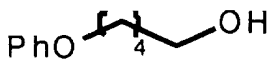
Le dérivé chloré de l'exemple 15 réagit avec le malonate de diéthyle selon le même procédé que celui décrit à l'exemple 18. Le malonate ainsi obtenu est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59 pour conduire au composé désiré.

Exemple 63



Le diacide de l'exemple 62 est décarboxylé par chauffage à 140°C jusqu'à la disparition du dégagement gazeux pour conduire à l'acide désiré.

Exemple 64

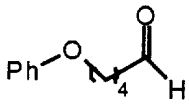


A une suspension de 7,35 g (193,67 mmol) de $LiAlH_4$ dans 210 ml d'Et_2O anhydre, on ajoute une solution de 31,34 g (161,36 mmol) d'acide de l'exemple 63 dans 138 ml d'Et_2O anhydre. On agite une nuit à température ambiante.

On glace à 5°C et ajoute successivement 5,25 ml d'eau, 5,25 ml de NaOH 15 % et 15,75 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation on filtre, rince à l'éther éthylique et concentre le filtrat.

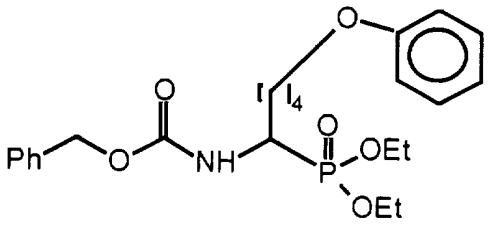
On obtient 19,97 g (68 %) d'alcool.

Exemple 65



A une solution de 48 g (222,67mmol) de PCC dans 220 ml de CH_2Cl_2 refroidie à 0°C, on ajoute une solution de 19,77 g (110,8 mmol) de l'alcool de l'exemple 64 en solution dans 135 ml de CH_2Cl_2. On agite pendant 3 heures à température ambiante, filtre sur célite, évapore à sec et purifie par chromatographie éclair (éther éthylique/heptane 4/6). On obtient 9,94 g (55,77 mmol) d'aldéhyde.

Exemple 66

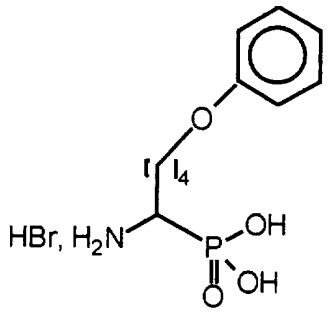


On mélange 6,75 g (44,6 mmol) de carbonate de benzyle, 6,5 g (44,6 mmol) de diéthyle phosphite et 33,5 ml de chlorure d'acétyle. On refroidit à –5°C et ajoute, goutte à goutte, 9,94 g (55,77 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 65. On agite pendant une heure à 0°C puis une nuit à température ambiante.

On élimine l'excès de chlorure d'acétyle par évaporation sous vide puis on reprend le résidu avec 50 ml de CH_2Cl_2. On lave successivement avec de l'eau (une fois 30 ml), avec une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium (2 fois 30 ml), avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (3 fois 30 ml) et avec de l'eau (une fois 60 ml). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. On obtient 20,19 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant Et_2O).

On récupère ainsi 10,93 g (54,5 %) de produit.

Exemple 67



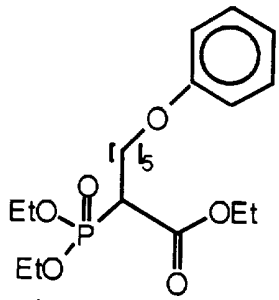
Dans un ballon on introduit 1,3 g (2,4 mmol) du phosphonate de l'exemple 66 et 3,5 ml d'une solution d'HBr gazeux à 30 % dans l'acide acétique. On maintient l'agitation pendant 24 heures.

On évapore à sec, triture le résidu huileux dans de l'Et_2O anhydre, on ajoute de l'eau et filtre le solide formé. On sèche sous vide sur P_2O_5. On obtient 0,62 g (1,44 mmol) de solide blanc.

Fusion : > 250°C.

La RMN^{1}H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 68



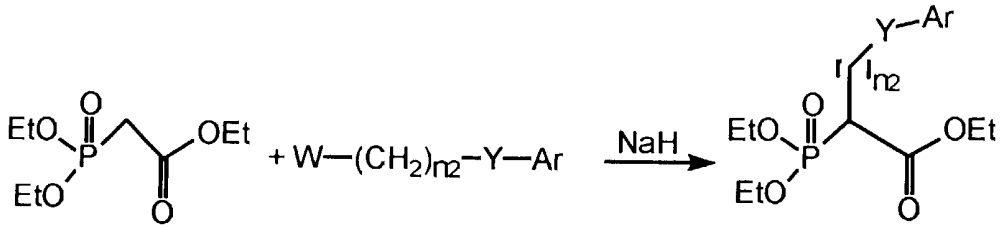
On met en solution 4,9 g (21,9 mmol) de triéthylphosphonoacétate dans 21 ml de DMF anhydre. On glace à 0°C et ajoute 0,56 g (21,9 mmol) de NaH par portions. On agite pendant 15 minutes à 0°C.

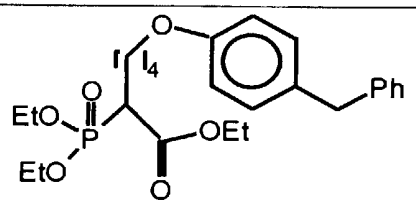
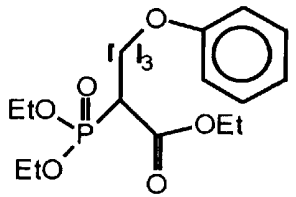
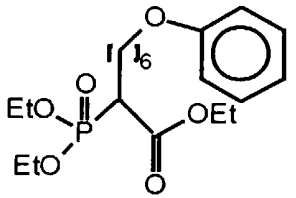
On ajoute une solution de 5,33 g (21,9 mmol) de dérivé bromé de l'exemple 16 dans 13 ml de DMF anhydre. On agite une nuit à température ambiante.

On dilue avec Et_2O, lave à l'eau, sèche la phase organique sur $MgSO_4$, filtre et concentre. On obtient 6,9 g de résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant Et_2O).

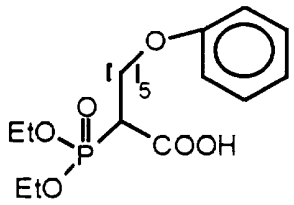
5,33 g (63 %) d'huile sont obtenus.

Les exemples 69 à 71 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 68.



Ex. No.	W-$(CH_2)_{n2}$-Y-Ar	produit
69	ex 7	
70	ex 15	
71	ex 17	

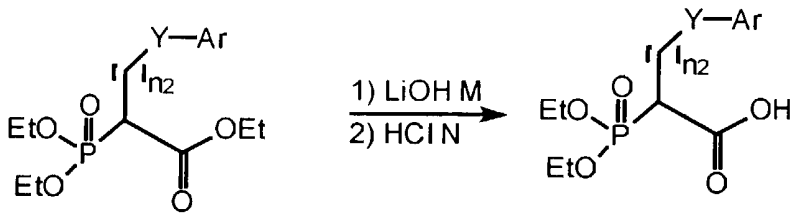
Exemple 72

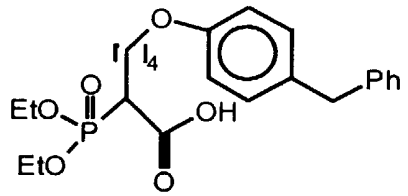
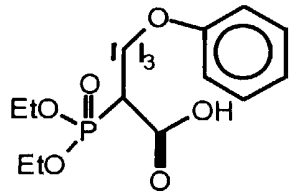
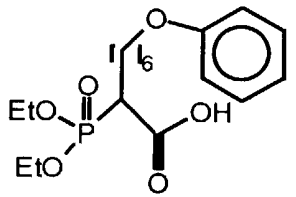


Une solution de 5,33 g (13,8 mmol) de dérivé de l'exemple 68 dans 32 ml de MeOH est agitée avec 20,7 ml de LiOH M. On chauffe pendant 1 heure au reflux.

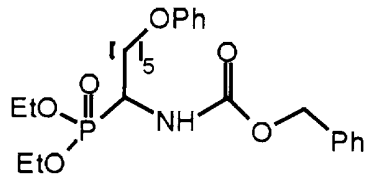
On évapore à sec, ajoute de l'eau et lave avec de l'Et_2O. On acidifie la phase aqueuse avec une solution d'HCl N et l'extrait à l'Et_2O. Les phases éthérées sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. On obtient 3,93 g (79 %) d'acide désiré.

Les exemples 73 à 75 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 72.



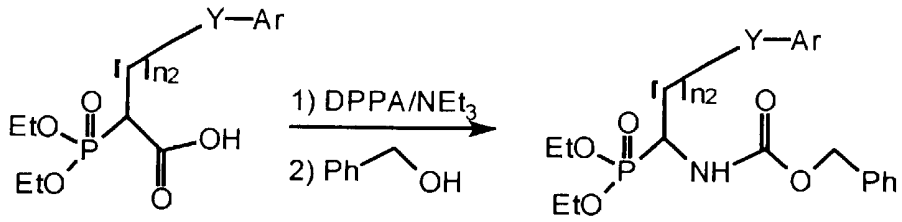
Ex. No.	ester de départ	produit
73	ex 69	
74	ex 70	
75	ex 71	

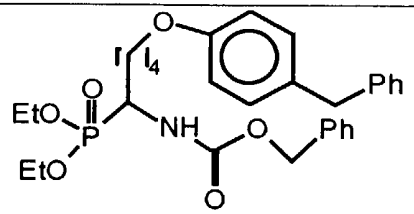
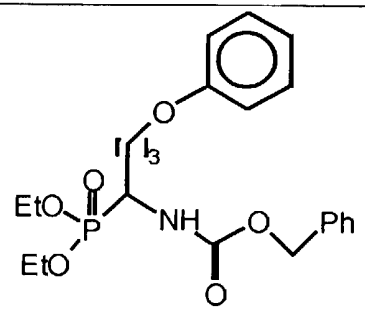
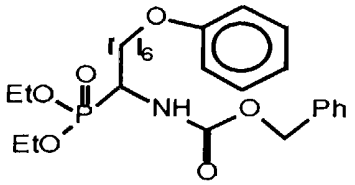
Exemple 76



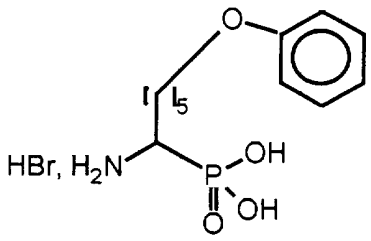
L'acide de l'exemple 72 est transformé en carbamate 76 selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 34.

Les exemples 77 à 79 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 34.



Ex. No.	ester de départ	produit
77	ex 73	
78	ex 74	
79	ex 75	

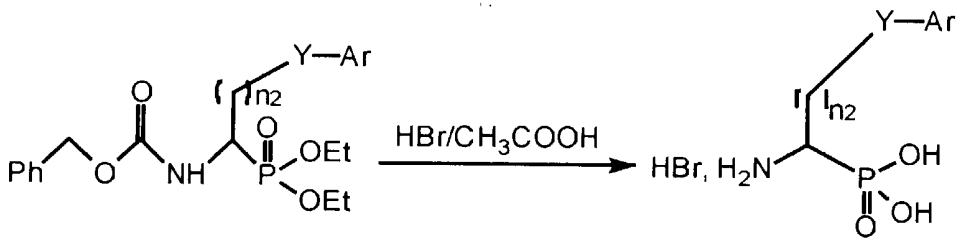
Exemple 80

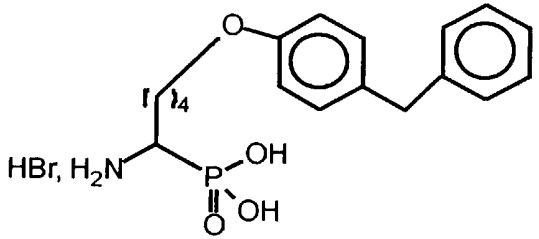
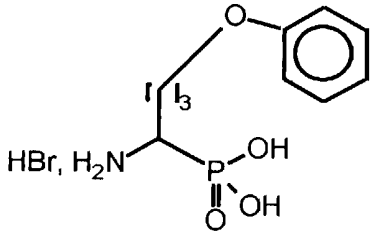
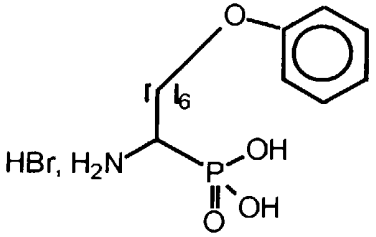


Le phosphonate de l'exemple 76 est transformé en dérivé aminophosphonique selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67 (Fusion > 250°C).

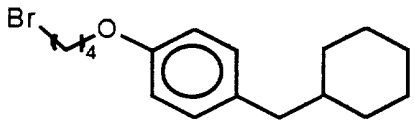
La RMN^{1}H est en accord avec la structure chimique.

Les exemples 81 à 83 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67.



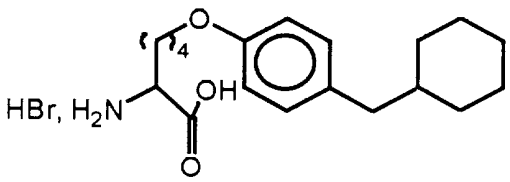
Ex. No.	phosphonate de départ	Produit	Fusion (°C)
81	77		180
82	78		>250
83	79		>250

Exemple 84



Le composé de l'exemple 84 est préparé à partir du 1,4-dibromobutane et du 4-(cyclohexylméthyl)-phénol (Helv. Chem. Acta. Vol 77, (1994), 1241 et 1255) selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 7 (méthode b).

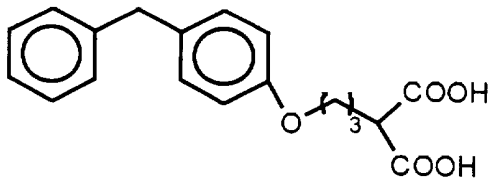
Exemple 85



Le produit de l'exemple 85 est préparé selon la même suite réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse de l'exemple 51.

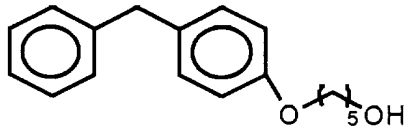
Fusion : 121°C

Exemple 86



Le diester de l'exemple 19 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59.

Exemple 87

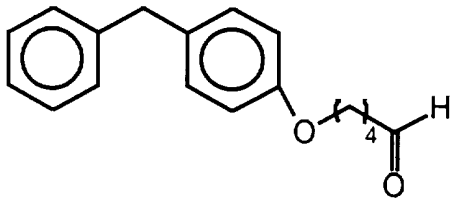


Le diacide de l'exemple 86 est décarboxylé à 130°C pendant 30 minutes.

A une suspension de 1,64 g (1,2 équivalents) de $LiAlH_4$ dans 47 ml d'Et_2O anhydre on ajoute une solution de 10,27 g (36,1 mmol) de l'acide obtenu après décarboxylation dans 30 ml d'Et_2O anhydre. On agite pendant une nuit à température ambiante.

Après hydrolyse et filtration on obtient 7,68 g (28,4 mmol) de l'alcool désiré.

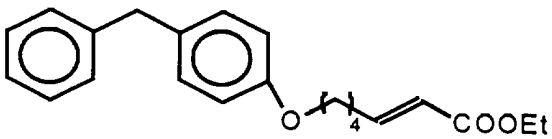
Exemple 88



A 12,25 g (2 équivalents) de pyridinium chlorochromate en solution dans 56 ml de CH_2Cl_2, on ajoute à 0°C 7,68 g (28,4 mmol) de l'alcool précédent en solution dans 35 ml de CH_2Cl_2. Après 3 heures à température ambiante, on filtre sur silice et purifie par chromatographie éclair (éluant 7/3 heptane/Et_2O).

On obtient 4,63 g (17,25 mmol) d'aldéhyde.

Exemple 89



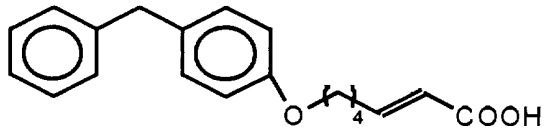
A une solution de 3,77 g (1,2 équivalents) de triméthyl-phosphonoacétate dans 52 ml de THF anhydre, on ajoute à 0°C, 523 mg (1,2 équivalents) de NaH. On agite pendant 15 minutes à 0°C puis on ajoute une

solution de 4,63 g (17,25 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 88 dans 20 ml de THF anhydre et on agite pendant 4 heures à température ambiante.

On évapore, ajoute de l'eau, extrait à Et_2O, sèche sur $MgSO_4$ puis on évapore. On purifie par chromatographie sur silice (éluant 1/9 Et_2O/heptane).

On obtient 2,56 g (7,89 mmol) de l'ester désiré.

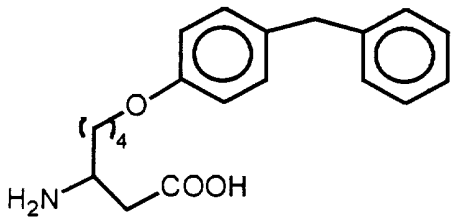
Exemple 90



A 2,56 g (7,9 mmol) de l'ester précédent en solution dans 26 ml de MeOH, on ajoute 16 ml de NaOH N. On chauffe pendant une heure au reflux, acidifie par HCl N, extrait à l'Et_2O, sèche sur $MgSO_4$ filtre et concentre.

On obtient 2,36 g (7,6 mmol) d'acide acrylique désiré.

Exemple 91

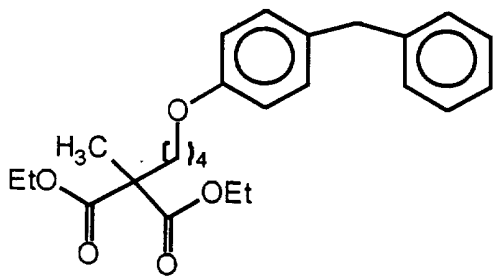


L'acide précédent est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

Fusion : 205°C.

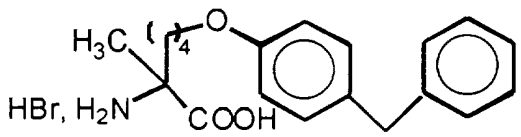
La RMN ^1H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 92



Le méthyl malonate de diéthyle est alkylé avec le dérivé bromé de l'exemple 7 selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 18.

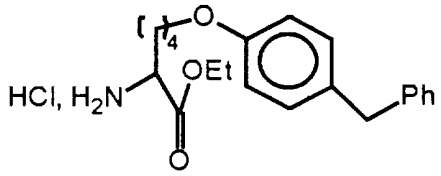
Exemple 93



Le produit de l'exemple 92 est traité selon la même suite réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse de l'exemple 51.

Fusion : 196°C.

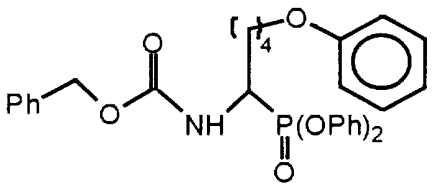
Exemple 94



Le carbamate de l'exemple 38 est hydrogéné selon le même processus que celui décrit pour l'exemple 42 pour conduire à l'exemple 94.

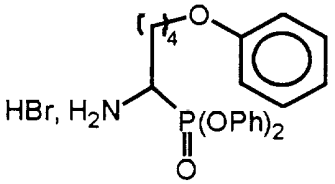
Fusion > 250°C.

Exemple 95



On utilise le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 66 à ceci près que la diéthyle phosphite est remplacée par la diphénylphosphite.

Exemple 96



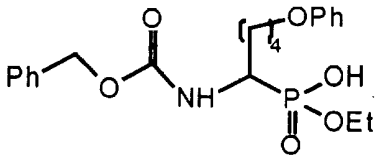
Le produit de l'exemple précédent, 0,5 g (1 mmol), est agité dans 2 ml HBr/CH_3COOH à 30 % pendant 2 heures.

On évapore à sec et triture dans Et_2O sec jusqu'à la précipitation du sel.

On obtient après filtration et séchage 0,4 g du produit désiré.

La RMN^1H est en accord avec la structure chimique.

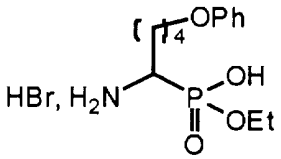
Exemple 97



A 1 g (2,22 mmol) de produit de l'exemple 66, on ajoute 0,3 g de NBu_4Br et 8 ml de NaOH 2N. On agite pendant 2 jours à température ambiante.

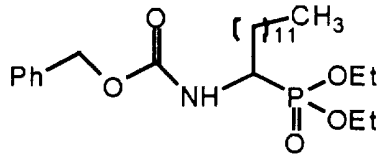
On dilue avec de l'eau, lave avec de l'Et_2O. La phase aqueuse est acidifiée par HCl N puis H_2SO_4 concentré. On extrait par Et_2O, sèche sur $MgSO_4$ et on évapore. On obtient 0,41 g de produit désiré.

Exemple 98



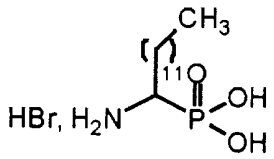
Le produit de l'exemple 97 est déprotégé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 96.

Exemple 99



On utilise le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 66 à ceci près que l'aldéhyde de l'exemple 65 est remplacé par du tridécanal.

Exemple 100



Le produit de l'exemple 99 est déprotégé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67.

Fusion : 252°C.

La RMN ^1H est en accord avec la structure chimique.

ACTIVITE BIOLOGIQUE

Essais biologiques des composés selon l'invention

1) Inhibition de l'activité aminopeptidase de la LTA_4 hydrolase recombinante

Les composés ont été testés en utilisant la LTA_4 hydrolase humaine recombinante (Minami et coll., FEBS Letters, 1988, 229 : 279). La LTA_4 hydrolase exprimée par E. Coli JM109 est purifiée principalement selon Minami et coll. (J. Biol. Chem., 1987, 262: 13873).

L'inhibition de l'activité aminopeptidase de l'enzyme est mesurée au moyen d'une méthode fluorimétrique en microplaques 96 puits. L'enzyme recombinante (0,5 µg dans 50 µl de Tris-HCl 50 mM pH 7,4) est préincubée 10 minutes à 37°C en présence d'inhibiteur et de dithiothréitol (DTT, 10^{-5}M). Le substrat Alanyl-amido-méthylcoumarine (Ala-AMC, 25 µM -Tris HCl 50 mM, pH 7,4) est ajouté et l'incubation poursuivie 15 minutes à 37°C. La libération d'AMC est mesurée par fluorimétrie.

Afin d'évaluer la spécificité des composés selon l'invention, certains d'entre eux ont aussi été testés pour leur capacité à inhiber l'activité de l'aminopeptidase M membranaire (EC 3.4.11.2). Le même test est réalisé avec 0,1 µg d'aminopeptidase M (Pierce, USA).

2) Inhibition de la biosynthèse de LTB_4 in vitro

La biosynthèse de LTB_4 est mesurée dans le sang total humain en présence d'inhibiteurs de la LTA_4 hydrolase selon l'invention. Un échantillon de 50 µl de sang prélevé sur héparinate de sodium est préincubé 10 minutes à 37°C en présence d'inhibiteur (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, DTT 10^{-5}M, pH 7,4).

Le substrat LTA_4 a été préparé extemporanément par hydrolyse alcaline du LTA_4 méthyl ester (Cayman Chemical Co., USA). Après 10 minutes d'incubation en présence de LTA_4 (1 µM dans Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, BSA, 0,5 %, pH 7,4), la réaction est stoppée par dilution au 1/20ème dans du tampon phosphate de potassium 0,1M, NaN_2, 1,5 mM, NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, BSA 0,1 %, pH 7,4 -4°C).

Le LTB_4 est dosé par enzymo-immunodosage (Cayman Chemical Co, USA).

3) Inhibition de la biosynthèse de LTB_4 ex vivo

Les composés inhibiteurs de la LTA_4 hydrolase selon l'invention sont mis en suspension dans la méthylcellulose 1,25 % et adminitrés aux souris par voie orale à la dose de 10 mg/kg. Trente minutes après, les souris sont sacrifiées et le sang prélevé sur héparinate de lithium. Le sang est alors comme précédemment incubé 10 minutes à 37°C en présence de LTA_4 puis le LTB_4 formé, dosé par enzymo-immunodosage.

Les composés de l'invention se sont montrés actifs à faible concentration in vitro (par exemple le Ki du composé 51 était de 32 nM) et à faible dose par voie orale (< 1 mg/kg, voire < 0,1 mg/kg).

Les composés selon l'invention, en particulier ceux répondant à l'une des formules (II) et (VI) permettent l'inhibition de la LTA_4 hydrolase in vitro et in vivo. Ils permettent également d'inhiber la biosynthèse de LTB_4, ce qui en fait des composés intéressants en thérapeutique humaine.

Les composés selon l'invention peuvent être administrés notamment par voie orale.

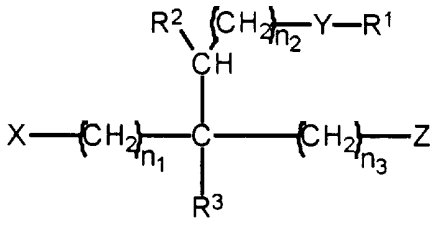
Ils présentent une bonne biodisponibilité ainsi qu'une faible toxicité.

Les composés selon l'invention, en particulier les composés de type aminophosphonate, possèdent une longue durée d'action.

C'est ainsi que ces composés exercent pendant une durée de plus de 24 heures une inhibition totale de l'activité LTA_4 hydrolase sanguine après administration par voie orale à des doses de 1 à 10 mg/kg chez le rat.

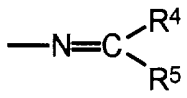
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle

- X est choisi parmi les groupes suivants :
  - i) $-NH_2$
  - ii) 
- n_1 et n_3 sont indépendants et égaux à 0 ou 1
- n_2 varie de 0 à 10
- Y est choisi parmi les groupes suivants :
  - i) —O—
  - ii) $—CH_2—$
  - iii) —S—
  - iv) —NH—
  - v) $—OCH_2—$
- R^1 est choisi parmi les groupes suivants :
  - i) un atome d'hydrogène
  - ii) un groupe alkyle inférieur
  - iii) un groupe cycloalkyle
  - iv) un groupe phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, NH_2, NO_2, CN, OH, CO_2H, OPh, OCH_2Ph, SCH_3, SCH_2CH_3 et $NHCOR^6$.
  - v) un groupe α- ou β-naphtyle
  - vi) un groupe anthracène

vii) —A^2—$(CH_2)_{n4}$—A^1 où

n_4 varie de 0 à 4.

A^1 et A^2 sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

a) cycloalkyle

b) phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3, alkyle inférieur et alcoxy inférieur,

c) 2-, 3- ou 4-pyridyle

d) 2- ou 3-thiényle

e) 2- ou 3-furyle

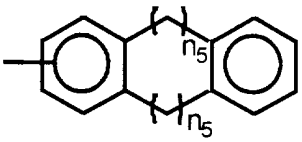
f) 2-, 3- ou 4-pipéridyle

g) cycloalcène

viii) un groupe 2-, 3- ou 4-pyridyle

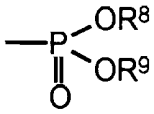
ix) un groupe 2- ou 3-thiényle

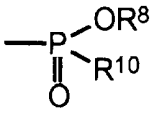
x) un groupe 2- ou 3-furyle

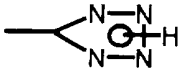
xi) 

– Z est choisi parmi les groupes suivants :

i) —$COOR^7$

ii) 

iii) 

iv) 

v) —SO_3H ;

vi) —SO_2NHR^{11}

vii) —$CONHSO_2R^{11}$

– R^2 et R^3 sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène

iv) un groupe CF_3

v) un atome d'halogène

– R^4et R^5 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur et un groupe OH.

– n_5 varie de 0 à 2

– R^6 représente un groupe alkyle inférieur

– R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe —$(CH_2)_{n6}$—Ph, n_6 variant de 0 à 4 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3, un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou un groupe OH.

– R^8 et R^9 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle, un groupe alkyle inférieur et un groupe acéthylthioalkylène inférieur.

– R^{10} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe —$(CH_2)_{n7}$—Ph, n_7 variant de 1 à 6 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3, un alkyl inférieur ou un alcoxy inférieur.

– R^{11} représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle.

ainsi que leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères et leurs sels thérapeutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^2 et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que R^2 et R^3 représentent un atome d'hydrogène.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^2 et/ou R^3 est différent de l'hydrogène.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que n_1 et n_3 est égal à 0.

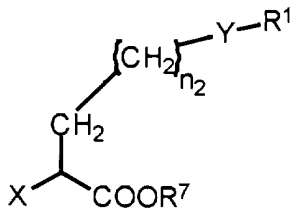
6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que n_1 et/ou n_3 sont différents de 0.

7. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que X représente NH_2.

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que X représente NH_2 et/ou Z représente COOH.

9. Composés selon la revendication 8, caractérisés en ce que X représente NH_2 et Z représente COOH.

10. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (II) suivante :

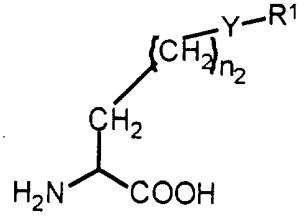


(II)

X, n_2, Y, R^1 et R^7 ont la signification donnée à la revendication 1.

11. Composés selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que R^7 est un atome d'hydrogène.

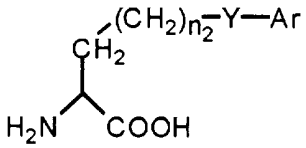
12. Composés selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (III) suivante :



(III)

Y, n_2 et R^1 ont la signification indiquée à la revendication 1.

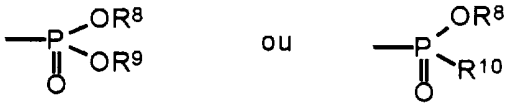
13. Composés selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IV) suivante :



(IV)

où Y et n_2 ont la signification donnée précédemment et Ar symbolise le groupe R^1 représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1 ou R^1 représentant un groupe vii) $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1.

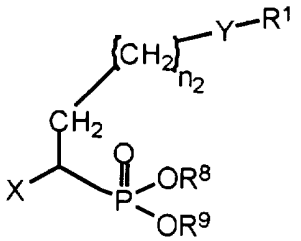
14. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que X représente NH_2 et/ou Z représente



R^8, R^9 étant un atome d'hydrogène et R^{10} ayant la signification donnée à la revendication 1.

15. Composés selon la revendication 14, caractérisés en ce que X représente NH_2 et Z représente $-PO(OH)_2$.

16. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 14 et 15, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) suivante :

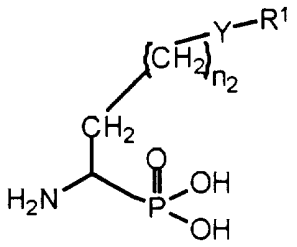


(V)

X, n_2, Y, R^1, R^8 et R^9 ont la signification donnée à la revendication 1.

17. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 14 à 16, caractérisés en ce que R^8 et R^9 sont un atome d'hydrogène.

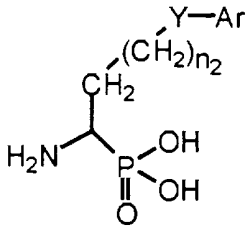
18. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 14 à 17, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VI) suivante :



(VI)

Y, n_2 et R^1 ont la signification indiquée à la revendication 1.

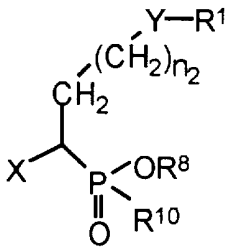
19. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 14 à 18, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VII) suivante :



(VII)

où Y et n_2 sont tels que définis précédemment, et Ar symbolise R^1 représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1 ou R^1 représentant un groupe vii) $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini en revendication 1.

20. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VIII) suivante :



(VIII)

où X, Y, n_2, R^1, R^8 et R^{10} ont la signification indiquée à la revendication 1.

21. Composés selon l'une des revendications 1 à 20, caractérisés en ce que n_2 est égal à 0.

22. Composés selon l'une des revendications 1 à 20, caractérisés en ce que n_2 varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5.

23. Composés selon la revendication 22, caractérisés en ce que n_2 est égal à 3.

24. Composés selon l'une des revendications 1 à 20, caractérisés en ce que n_2 est supérieur à 5.

25. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène.

26. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce que Y représente —CH_2—.

27. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce que Y représente un atome de soufre.

28. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce que Y représente —NH—.

29. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce que Y représente -OCH_2-.

30. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle non substitué.

31. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle substitué, de préférence monosubstitué.

32. Composés selon l'une des revendications 1 à 12 et 21 à 29 et 31, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle mono- ou polysubstitué par un groupe choisi parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, OPh et OCH_2Ph, de préférence OPh.

33. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 14 à 29 et 31, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle mono- ou polysubstitué par un groupe choisi parmi les atomes d'halogènes, les groupes CF_3, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, NO_2, CN, NH_2, CO_2H, OPh, OCH_2Ph et $NHCOR^6$, R^6 ayant la signification donnée à la revendication 1, de préférence les atomes d'halogène et les groupes alcoxy inférieur.

34. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente un motif -A^2-$(CH_2)_{n4}$-A^1.

35. Composés selon la revendication 34, caractérisés en ce que A^2 représente un groupe phényle, de préférence non substitué.

36. Composés selon l'une des revendications 34 et 35, caractérisés en ce que n_4 est égal à 0 ou 1.

37. Composés selon l'une des revendications 1 à 13, 21 à 29 et 34 à 36, caractérisés en ce que A^1 est un groupe phényle, cycloalkyle ou cycloalcène.

38. Composés selon l'une des revendications 34 à 37, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle substitué par un groupe Ph, CH_2Ph, CH_2-cycloalkyle ou CH_2-cycloalcène, de préférence CH_2Ph ou CH_2-cycloalkyle.

39. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 14 à 29 et 34 à 36, caractérisés en ce que A^1 est un groupe phényle.

40. Composés selon l'une des revendications 34 à 36 et 39, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle substitué par un groupe Ph ou CH_2Ph, de préférence CH_2Ph.

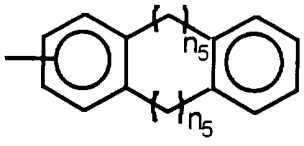
41. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

42. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 est un groupe cycloalkyle.

43. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe α- ou β-naphtyle, ou un groupe anthracène.

44. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiényle et 2- ou 3-furyle.

45. Composés selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisés en ce que R^1 représente



n_5 étant tel que défini à la revendication 1.

46. Composés selon l'une des revendications 1 à 13 et 21 à 45, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les :

1) Chlorhydrate de la –(S)-O-4-benzyl phénoxy sérine

2) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 benzyl phénoxy) hexanoique

3) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4 benzyl phénoxy) pentanoique

4) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4-phénoxy-phénoxy) pentanoique

5) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy) heptanoique

6) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phényl-phénoxy)-hexanoïque

7) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-hexyloxy-phénoxy)-hexanoïque

8) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-8-(4-benzyl-phénoxy)-octanoïque

9) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phénoxy-phénoxy)-hexanoïque

10) Acide 2-(RS)-aminométhyl-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque

16) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 cyclohexylméthyl-phénoxy)-hexanoïque

17) Acide 3-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)-heptanoïque

18) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-2-méthyl-6(4-benzyl-phénoxy)hexanoïque.

47. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 14 à 45, caractérisés en ce qu'ils sont choisis par les :

11) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(phénoxy)-pentyl-phosphonique

12) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-6-(phénoxy)-hexyl-phosphonique

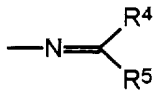
13) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(4-benzyl-phénoxy)-pentyl-phosphonique

14) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-4-(phénoxy)-butyl-phosphonique

15) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-7-(phénoxy)-heptyl-phosphonique.

19) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-tridécanyl phosphonique.

48. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 20 à 45, caractérisés en ce que X représente



R^4 et R^5 ayant la signification donnée à la revendication 1.

49. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 10, 21 à 45 et 48, caractérisés en ce que R^7 est différent de l'hydrogène.

50. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 14, 16, 20 à 45 et 48, caractérisés en ce que R^8 et/ou R^9 sont indépendants et différents de l'hydrogène.

51. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 20 à 45 et 48, caractérisés en ce que R^8 et/ou R^{10} sont indépendants et R^8 différent de l'hydrogène.

52. Composés selon l'une quelconque des revendications 48 à 51, caractérisés en qu'ils sont choisis parmi

20) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-7-(4 benzyl phénoxy) heptanoate d'éthyle

21) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy) hexanoate d'éthyle

22) bromhydrate du diphényl 1-amino-5-phénoxy-pentyl-phosphonate

23) bromhydrate de l'éthyl-hydrogène-1-amino-5 phénoxy-pentyl-phosphonate.

53. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

54. Médicament agissant comme inhibiteur de l'activité de la LTA_4 hydrolase, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

55. Médicament destiné à un traitement anti-inflammatoire, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

56. Médicament destiné à un traitement anti-arthritique, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

57. Médicament destiné à un traitement anti-psoriasique, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

58. Médicament destiné à un traitement hépato-protecteur, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

59. Médicament destiné à un traitement antimitotique, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

60. Médicament destiné au traitement d'une surproduction de LTB_4, induite notamment par des inhibiteurs de cyclooxygénase, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 52.

61. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber l'activité de la LTA_4 hydrolase.

62. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-inflammatoire.

63. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-arthritique.

64. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-psoriasique.

65. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement hépato-protecteur.

66. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement antimitotique.

67. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 52, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une surproduction de LTB_4 induite notamment par un inhibiteur de cyclooxygénase.

68. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 52 et une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de cyclooxygénase, éventuellement en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

2791982

N° d'enregistrement national

FA 573859
FR 9904271

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
X	US 4 071 552 A (LALIBERTE REAL ET AL) 31 janvier 1978 (1978-01-31) * colonne 3, ligne 56 - colonne 60; exemples *	1-13,17, 22,25, 37, 49-51, 53-60
X	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 avril 1998 (1998-04-30) * revendications; exemple 1 *	1-4,6-8, 26,37, 49-51, 53-60
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 23, 5 décembre 1983 (1983-12-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 195369, WITCZUK, BARBARA ET AL: "Resolution of racemic 2-amino-4-(aryloxy)butanoic acids into enantiomers and determination of their absolute configuration" XP002130916 * abrégé * & POL. J. CHEM. (1981), 55(7-8), 1511-18 ,	1-13,17, 22,25, 37, 49-51, 53-60
X	TINLAND, B.: "Structure-activity relations for homoserine derivatives as inhibitors of the enzymic synthesis of S-adenosyl-L-methionine" FARMACO, ED. SCI. (1976), 31(8), 596-8 , XP000876749 * page 597 *	1-13,17, 22,25, 37, 49-51, 53-60

-/--

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)

C07C
A61K
C07F

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
18 février 2000	Sánchez García, J.M.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
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

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2791982

N° d'enregistrement national

INSTITUT NATIONAL de la PROPRIETE INDUSTRIELLE

FA 573859
FR 9904271

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
X	HULBERT, PETER B.: "Multiple regression analyses of the relations between structure and inhibitory effects of a series of substituted O-phenyl-DL-homoserines on adenosine triphosphate:L-methionine S-adenosyltransferase. Addendum" MOL. PHARMACOL. (1974), 10(2), 315-18 , XP000879018 * page 316 *	1-13,17, 22,25, 37, 49-51, 53-60
X	COULTER, A. W. ET AL: "Structural and conformational analogs of L-methionine as inhibitors of the enzymic synthesis of S-adenosyl-L-methionine. II. Aromatic amino acids" MOL. PHARMACOL. (1974), 10(2), 305-14 , XP000879197 * page 307 *	1-13,17, 22,25, 37, 49-51, 53-60
X	SARDA, N. ET AL: "New synthesis of 3-aminochroman. Synthesis and absolute configuration of its enantiomers" TETRAHEDRON LETT. (1976), (4), 271-2 , XP000867682 * page 272 *	1-13,17, 22,25, 37, 49-51, 53-60
X	AMBLARD, MURIEL ET AL: "Synthesis and biological evaluation of cholecystokinin analogs in which the Asp-Phe-NH2 moiety has been replaced by a 3-amino-7-phenylheptanoic acid or a 3-amino-6-(phenyloxy)hexanoic acid" J. MED. CHEM. (1993), 36(20), 3021-8 , XP000876721 * page 3022 *	1-4,6-8, 26,37, 49-51, 53-60

-/--

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
18 février 2000	Sánchez García, J.M.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
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

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

2791982

N° d'enregistrement national

FA 573859
FR 9904271

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A,D	WO 98 40364 A (MIYASHIRO JULIE M ;SEARLE & CO (US); CHEN BARBARA B (US); CHEN HEL) 17 septembre 1998 (1998-09-17) * revendications; exemples *	1-68
A,D	WO 94 00420 A (SCRIPPS RESEARCH INST) 6 janvier 1994 (1994-01-06) * revendications; exemples *	1-68

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)

Date d'achèvement de la recherche: 18 février 2000

Examinateur: Sánchez García, J.M.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
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

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)