

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11.01.01.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.07.02 Bulletin 02/28.

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) : LES LABORATOIRES SERVIER
Société anonyme — FR.

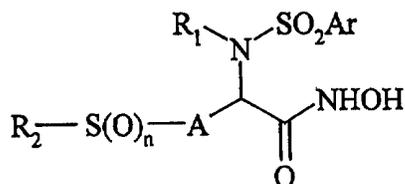
72 Inventeur(s) : HANESSIAN STEPHEN, MOITES-
SIER NICOLAS, GAUCHET CECILE, HICKMAN
JOHN, TUCKER GORDON, CAIGNARD DANIEL
HENRI et RENARD PIERRE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 NOUVEAUX DERIVES D'ACIDE HYDROXAMIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57 Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- . n représente zéro, 1 ou 2,
- . R₁ représente un groupement R_{1a} lorsque n représente zéro, et un groupement R_{1b} lorsque n représente 1 ou 2,
- R_{1a} représente un groupement de formule -Ak(CO) - NR'_{1a} R''_{1a}, dans laquelle:
 - * Ak représente une chaîne alkylène,
 - * R'_{1a} représente un atome d'hydrogène,
 - R''_{1a} représente soit un groupement cycloalkyle, soit un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs groupe-

ments hétéroaryle,

ou bien R'_{1a} et R''_{1a} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

- R_{1b} représente un groupement alkyle ou un groupement de formule -Ak(CO) - NR'_{1b} R''_{1b}, dans laquelle :

* Ak représente une chaîne alkylène,

* R'_{1b} et R''_{1b}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi cycloalkyle et alkyle éventuellement substitué, ou bien R'_{1b} et R''_{1b} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

. R₂ représente un groupement arylalkyle ou hétéroarylalkyle,

. A représente une chaîne alkylène,

. et Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle, leurs isomères optiques ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acide hydroxamique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Ces nouveaux composés constituent de nouveaux inhibiteurs de métalloprotéases.

5 Le remodelage de la matrice extracellulaire est impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques, tels que, par exemple : développement embryonnaire, cicatrisation, angiogenèse normale et pathologique, dégénérescence des tissus conjonctifs et articulaires, cancers invasifs et métastatiques et neuropathologies dégénératives aiguës ou chroniques.

10 Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire ('matrix metalloproteinases' ou MMPs), des enzymes décrites initialement comme impliquées dans la régulation de la formation et de la destruction du matériel extracellulaire, sont surexprimées au cours de tels événements et associées à la progression pathologique. Cette famille de protéases à zinc comporte au moins quatorze membres. Les principaux membres dont on connaît les substrats sont : les collagénases (MMP-1 interstitielle, MMP-8 neutrophilique et la collagénase-3 ou
15 MMP-13), les gélatinases (collagénases de type IV MMP-2 et MMP-9, ou gélatinases A et B), la métalloélastase MMP-12, les stromélysines (dont la stromélysine-1 ou MMP-3) et les activateurs de la gélatinase A (MT-MMPs, seules MMPs possédant un domaine transmembranaire).

20 Dans la pathologie tumorale, ces enzymes, sécrétées par les cellules cancéreuses et les cellules normales du stroma péri-tumoral, participent directement à l'ouverture de voies de migration dans le tissu interstitiel pour les cellules endothéliales et tumorales, et indirectement au relargage et à la maturation de facteurs membranaires ou séquestrés dans la matrice extracellulaire (facteurs angiogéniques ou de croissance, médiateurs de l'inflammation comme le 'tumour necrosis factor'-alpha ou TNF-alpha,...), contribuant
25 ainsi à toutes les étapes de la progression tumorale (croissance de la tumeur primaire, angiogenèse, invasion locale et établissement de métastases).

Des inhibiteurs de métalloprotéases sont donc particulièrement efficaces comme nouvelles entités pharmacologiques susceptibles d'enrayer la progression du cancer.

* Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

* R'_{1a} représente un atome d'hydrogène,

R''_{1a} représente soit un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), soit un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements hétéroaryle,

ou bien R'_{1a} et R''_{1a} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

– R_{1b} représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule –Ak-(CO)-NR'_{1b}R''_{1b}, dans laquelle :

* Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

* R'_{1b} et R''_{1b}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi cycloalkyle (C₃-C₈) et alkyle (C₁-C₆) linéaire et ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi aryle, hétéroaryle et cycloalkyle (C₃-C₈),

ou bien R'_{1b} et R''_{1b} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

◇ R₂ représente un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

◇ A représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

◇ et Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

leurs isomères optiques ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique,

lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc.

- 5 Par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle, indényle ou naphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), alkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié
10 (éventuellement substitué par un groupement phényle), phénoxy, nitro, cyano, carboxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) et alkylènedioxy (C_1-C_2).

- Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement monocyclique aromatique ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou
15 différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que, dans le cas d'un groupement bicyclique, l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et étant également entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6)
20 linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié). Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle,
25 pyrimidinyle.

Par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome d'azote,

et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre. Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle ou pipérazinyle.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels n

5 représente zéro et R_1 représente un groupement de formule $-Ak-(CO)-NR'_{1a}R''_{1a}$, dans laquelle :

- * Ak représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,
- * R'_{1a} représente un atome d'hydrogène,
- R''_{1a} représente soit un groupement cycloalkyle (C_3-C_8), soit un groupement alkyle

10 (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements hétéroaryle, ou bien R'_{1a} et R''_{1a} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté.

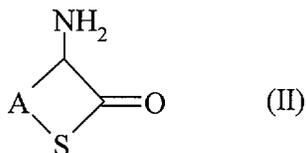
Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels n représente 1 ou 2 et R_1 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou

15 ramifié ou un groupement de formule $-Ak-(CO)-NR'_{1b}R''_{1b}$, dans laquelle :

- * Ak représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,
- * R'_{1b} et R''_{1b} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi cycloalkyle (C_3-C_8) et alkyle (C_1-C_6) linéaire et ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents,

20 choisis parmi aryle, hétéroaryle et cycloalkyle (C_3-C_8), ou bien R'_{1b} et R''_{1b} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (II) :



25

dans laquelle A est tel que défini dans la formule (I), dont on substitue, selon des

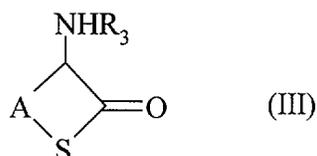
conditions classiques de synthèse organique, la fonction amine primaire, par un composé de formule (II') :



dans laquelle Y représente un groupement libérable usuel de la chimie organique, et R₃ représente, soit un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, soit un groupement de

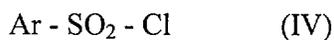
formule $Ak \overset{O}{\parallel} OR_4$ dans laquelle Ak est tel que défini dans la formule (I) et R₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié tel que, par exemple, le groupement tert-butyle,

pour conduire au composé de formule (III) :



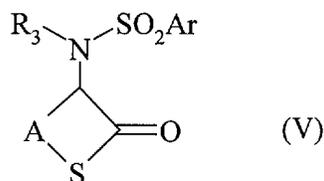
dans laquelle R₃ et A ont la même signification que précédemment,

composé de formule (III), que l'on traite en condition basique, avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

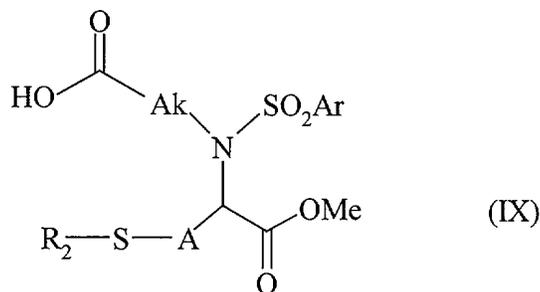
pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle A, R₃ et Ar sont tels que définis précédemment,

que l'on traite, en présence de méthanol et de sodium, par un composé de formule (VI) :





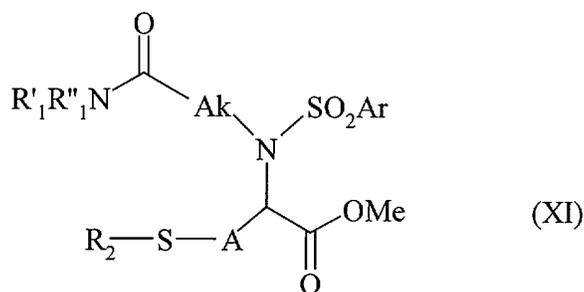
dans laquelle A, R₂, Ar et Ak ont la même signification que précédemment,

que l'on traite ensuite, dans des conditions classiques de la chimie organique, par un composé de formule (X) :



dans laquelle R'₁ représente un groupement de formule R'_{1a} ou R'_{1b} tels que définis dans la formule (I), et R''₁ représente un groupement de formule R''_{1a} ou R''_{1b} tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (XI) :



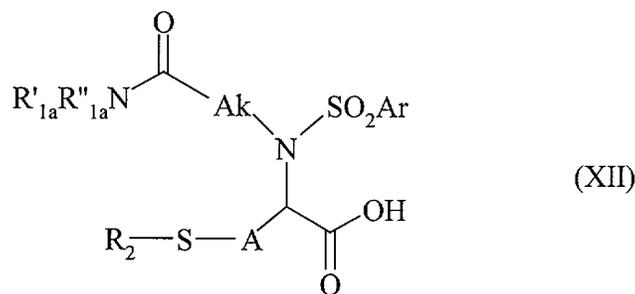
10

dans laquelle A, R₂, Ar, Ak, R'₁ et R''₁ sont tels que définis précédemment,

que l'on traite,

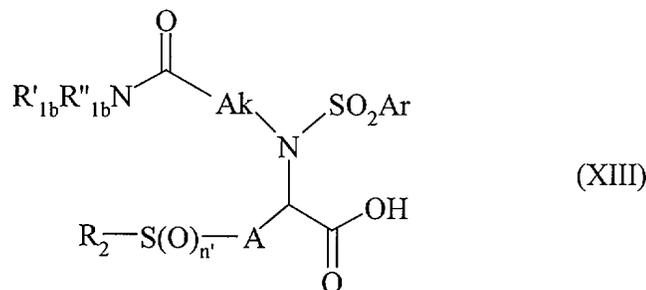
* soit, lorsque R'₁ représente R'_{1a} et R''₁ représente R''_{1a} tels que définis dans la formule (I), par un agent d'hydrolyse des esters méthyliques, pour conduire au composé de formule (XII) :

15



dans laquelle A, R₂, Ar, Ak, R'_{1a} et R''_{1a} sont tels que définis précédemment,

- * soit, lorsque R'₁ représente R'_{1b} et R''₁ représente R''_{1b} tels que définis dans la formule (I), par un agent oxydant tel que, par exemple, le peroxyde d'hydrogène, puis pas un agent d'hydrolyse des esters méthyliques, pour conduire au composé de formule (XIII) :



dans laquelle A, R₂, Ar, Ak, n', R'_{1b} et R''_{1b} sont tels que définis précédemment,

composés de formule (VIII), (XII) et (XIII) que l'on traite ensuite, soit directement par de l'hydrochlorure d'hydroxylamine, soit par une hydroxylamine O-substituée que l'on déprotège par la suite selon des conditions opératoires classiques, pour conduire au composé de formule (I) tel que défini précédemment,

composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), (II'), (IV) et (VI) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un composé de formule (I), ses isomères optiques ou un de ses sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 1 à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les différents stades de synthèse conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples et les stades de synthèse ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectromètre de masse...).

EXEMPLE 1 : Acide 4-benzylthio-2-[[4-méthoxyphényl)sulfonyl][2-(3-pyridyl-méthylamino)-2-oxoéthyl]amino}butanhydroxamique

Stade A : 2-[(2-Oxotétrahydro-3-thiényl)amino]acétate de tert-butyle

A une solution de 5 mmoles de DL-homocystéine-thiolactone dans 10 ml d'acétonitrile sont additionnés à 0°C, 5,5 mmol de diisopropyléthylamine puis 5,5 mmoles de bromoacétate de tert-butyle. Après 30 minutes d'agitation, la réaction est ramenée à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite, puis chromatographié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97/3), permettant d'isoler le produit attendu.

Stade B : 2-[[4-Méthoxyphényl)sulfonyl](2-oxotétrahydro-3-thiényl)amino}acétate de tert-butyle

A une solution de 2,5 mmoles du composé obtenu dans le stade A dans 15 ml de dichlorométhane sont additionnées, à 0°C, 5 mmoles de N-méthylmorpholine et 2,5 mmoles de chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyl. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé dans l'eau puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 2N, puis par une solution à 5 % de NaHCO₃, puis par de l'eau. Après séchage, filtration et évaporation, une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 20/1) permet d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : FAB⁺ : [M⁺ + 1] : m/z = 402

Stade C : 4-Benzylthio-2-[[2-(tert-butoxy)-2-oxoéthyl][4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}butanoate de méthyle

A une solution de 1,26 mmole de sodium dans 3 ml de méthanol sont additionnées, à température ambiante, 1,1 mmole du composé obtenu dans le stade B. Après 15 minutes d'agitation, 1,1 mmole de bromure de benzyle est additionnée et l'agitation est maintenue pendant deux heures. Après évaporation du méthanol, on obtient un solide qui est trituré

dans l'acétate d'éthyle et filtré. Une évaporation du filtrat permet d'obtenir un résidu qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 20/1), permettant d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : FAB^+ : $[M^+ + 1]$: $m/z = 524$

5 ***Stade D*** : ***Acide 2-{{3-benzylthio-1(méthoxycarbonyl)propyl}}(4-méthoxyphényl)sulfonylamino}acétique***

Une solution de 0,8 mmole du composé obtenu dans le stade C dans 2 ml de dichlorométhane et de 3 ml d'acide trifluoroacétique est agitée 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, puis le résidu
10 est chromatographié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), permettant d'isoler le produit attendu.

Spectre de masse : FAB^+ : $[M^+ + 1]$: $m/z = 468$

Stade E : ***4-Benzylthio-2-{{(4-méthoxyphényl)sulfonyl}}2-((3-pyridyl-méthyl)amino)-2-oxoéthylamino}butanoate de méthyle***

15 A une solution de 0,9 mmole du composé décrit dans le stade D dans 8 ml de dichlorométhane sont ajoutés 1,3 mmole de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 1,3 mmole de 1-hydroxybenzotriazole et 1,7 mmol de N-méthylmorpholine, puis l'ensemble est agité pendant 20 minutes. 1,8 mmole de (3-pyridyl-méthyl)amine sont ajoutés et l'ensemble est agité pendant 15 heures à température
20 ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué par du dichlorométhane puis lavé par une solution à 5 % de $NaHCO_3$, une solution d'acide chlorhydrique 1N et une solution saturée de NaCl. La solution est séchée, filtrée puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 1/0 puis 3/2) pour conduire au produit attendu.

Stade F : Acide 4-benzylthio-2-{{(4-méthoxyphényl)sulfonyl}}2-((3-pyridyl-méthyl)amino)-2-oxoéthyl]amino}butanoïque

A une solution de 0,45 mmole du composé obtenu dans le stade E dans 6 ml de pyridine sont ajoutés 2.0 mmol d'iodure de lithium. L'ensemble est agité à reflux pendant 7 heures, puis concentré. Le résidu est repris dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1N puis extrait avec du chloroforme. La phase organique est séchée puis concentrée. Une purification sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol, 1/0 puis 19/1) permet d'obtenir le produit attendu.

Stade G : N-Triphénylméthoxy-4-(benzylthio)-2-{{(4-méthoxyphényl)sulfonyl}}2-((3-pyridyl-méthyl)amino)-2-oxoéthyl]amino}butanamide

A une solution de 0,19 mmole du composé obtenu dans le stade F dans 6 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés 0,24 mmole de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,24 mmole de 1-hydroxybenzotriazole et 0,31 mmole de N-méthylmorpholine. Après 20 minutes d'agitation, 0,31 mmole de O-trityl hydroxylamine sont ajoutés. La solution est agitée pendant 15 heures, diluée par de l'éther, lavée par une solution de NaHCO₃ 1N, par une solution d'acide chlorhydrique 1N et par une solution saturée de NaCl, séchée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle, 1/0 puis 3/2) pour fournir le produit attendu.

Stade H : Acide 4-benzylthio-2-{{(4-méthoxyphényl)sulfonyl}}2-(3-pyridyl-méthylamino)-2-oxoéthyl]amino}butanhydroxamique

A une solution de 0,13 mmole du composé obtenu dans le stade G dans 2 ml de dichlorométhane est ajouté 1 ml d'une solution d'acide trifluoroacétique à 10 % dans le dichlorométhane. La solution est agitée pendant 1 heure, diluée par du dichlorométhane, lavée par une solution de NaHCO₃ 0,5N, par une solution saturée de NaCl, séchée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol, 1/0 puis 19/1) pour fournir le produit attendu.

EXEMPLE 2 : Acide 4-benzylthio-2-[[2-[(di-(2-pyridyl)-méthyl)amino]-2-oxoéthyl] [(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]butanhydroxamique

Stade A : 4-Benzylthio-2-[[2-(di-(2-pyridyl)méthyl)amino]-2-oxoéthyl][(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]butanoate de méthyle

5 Le produit est obtenu selon le procédé décrit dans le stade E de l'exemple 1 à partir de di-(2-pyridyl)-méthylamine et du composé obtenu au stade D de l'exemple 1.

Stade B : Acide 4-benzylthio-2-[[2-[(di-(2-pyridyl)-méthyl)amino]-2-oxoéthyl][(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]butanoïque

10 A 0,65 mmole d'une solution de composé obtenu au stade A dans 10 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés 1,3 mmole d'hydroxyde de lithium dans 0,5 ml d'eau. La solution est agitée pendant 15 heures, acidifiée à pH 3 avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol, 1/0 puis 49/1) pour fournir le composé attendu.

15 **Stade C : Acide 4-benzylthio-2-[[2-[(di-(2-pyridyl)-méthyl)amino]-2-oxoéthyl] [(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]butanhydroxamique**

Le produit est obtenu selon le procédé décrit dans les stades G et H de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

EXEMPLE 3 : Acide 4-benzylthio-2-[[2-cyclohexylamino-2-oxoéthyl][(4-méthoxyphényl)-sulfonyl]amino]butanhydroxamique

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir de cyclohexylamine et du composé obtenu au stade D de l'exemple 1.

EXEMPLE 4 : Acide 4-benzylthio-2-{[2-morpholino-2-oxoéthyl][(4-méthoxyphényl)-sulfonyl]amino}butanhydroxamique

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir de morpholine et du composé obtenu au stade D de l'exemple 1.

5 **EXEMPLE 5 : Acide 4-benzylsulfonyl-2-{isobutyl-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}butanhydroxamique**

Stade A : 3-(Isobutylamino)tétrahydro-2-thiophénone

A une solution de 4,23 mmoles d'hydrochlorure de DL-homocystéine thiolactone et 8,46 mmoles d'isobutyraldéhyde dans 20 ml de méthanol sont ajoutées, à 0°C, sous
10 atmosphère inerte, 4,6 mmoles de triéthylamine. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est refroidie à 0°C et 8,8 mmoles de NaCNBH₃ sont ajoutées lentement en 40 minutes. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, la réaction est hydrolysée, puis extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées par une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous
15 pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 99/1) permet d'isoler le produit attendu sous forme de sirop.

Stade B : N-Isobutyl-N-(2-oxotétrahydro-3-thiényl)-4-méthoxy-1-benzènesulfonamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

20 **Point de fusion** : 92°C

Stade C : 4-Benzylthio-2-{isobutyl-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}-butanoate de méthyle

A une solution de 0,4 mmole du composé obtenu au stade B dans 3 ml de méthanol est ajoutée 0,6 mmole de méthanolate de sodium en solution dans le méthanol. L'ensemble est

agité pendant 30 minutes puis 0,8 mmole de bromure de benzyle est ajoutée. Le mélange est agité pendant 16 heures puis concentré, repris dans l'acétate d'éthyle, filtré puis concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 1/0 puis 3/2) pour conduire au produit attendu.

5 Spectre de masse : FAB^+ : $[M^+ + 1]$: $m/z = 466$

Stade D : 4-Benzylsulfonyl-2-*isobutyl*[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}-butanoate de méthyle

A une solution de 0,08 mmole du composé obtenu dans le stade C dans 5 ml d'acide acétique est ajoutée 0,42 mmole de peroxyde d'hydrogène en solution aqueuse à 30 %. Le mélange est agité à 40°C pendant 7 heures et à température ambiante pendant 16 heures. La solution est ensuite neutralisée par une solution de $NaHCO_3$, lavée par de l'eau, extraite au dichlorométhane, séchée et concentrée pour fournir le produit attendu.

10 Spectre de masse : FAB^+ : $[M^+ + 1]$: $m/z = 498$

Stade E : Acide 4-benzylsulfonyl-2-*isobutyl*-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}butanhydroxamique

15

0,48 mmole d'hydroxylamine est solubilisée dans 2,5 ml par chauffage à reflux. La solution est refroidie à une température entre 30 et 40°C, et une solution de 10 mmoles d'hydroxyde de potassium dans 1,5 ml de méthanol est ajoutée. La suspension résultante est refroidie à température ambiante avant utilisation. 2 ml de cette suspension sont ajoutés à 0,06 mmole du composé obtenu au stade D et l'ensemble est agité pendant 3 jours, repris dans une solution diluée d'acide chlorhydrique (pH = 3), extrait par de l'acétate d'éthyle, séché et purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 2/3 puis acétate d'éthyle) pour conduire au produit attendu.

20

Spectre de masse : FAB^+ : $[M^+ + 1]$: $m/z = 499$

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 6 : Inhibition enzymatique des métalloprotéases

Les tests enzymatiques de criblage des composés sont réalisés en solution sur tout ou partie des cinq enzymes humaines purifiées suivantes : collagénases MMP-1 et MMP-13, 5 gélatinases MMP-2 et MMP-9, stromélysine-1 MMP-3. L'activité est révélée par une méthode fluorométrique adaptée à un format de plaque 96 puits.

Activation des métalloprotéases

Cette étape permet de convertir les proformes des métalloenzymes en formes activées capables de cliver les substrats utilisés. Les enzymes commerciales, aliquotées et 10 conservées à -80°C, sont diluées dans un tampon 50 mM Tris, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0,1% Brij35, pH 7,7 à raison de 355 µg/ml (MMP-1), 444 µg/ml (MMP-2), 187 µg/ml (MMP-3), 500 µg/ml (MMP-9) et 300 µg/ml (MMP-13) d'enzyme en présence de 2 mM d'APMA (4-aminophenylmercuric acetate) à 37°C pendant 30 minutes (MMP-2 et MMP-9) ou 1 heure (MMP-1, MMP-3 et MMP-13).

Test fluorogénique

Le principe repose sur l'apparition d'une fluorescence après clivage d'un peptide pseudosubstrat en présence de l'enzyme activée. Le peptide Dnp-Pro-β-cyclohexyl-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(N-Me-Abz)-NH₂ (Bachem, Suisse) est clivé entre la glycine et la cystéine (Anal. Biochem. 1993, 212, 58-64) par les enzymes activées MMP-1, MMP-2 et MMP-9. Le peptide (7- 20 méthoxycoumarine-4-yl)-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH₂ (Bachem) est clivé entre Ala et Nva (Anal. Biochem. 1993, 212, 58-64) par l'enzyme activée MMP-3 (Biochemistry 1992, 31, 12618-12623). Les tests sont réalisés dans le tampon 50 mM Tris, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% Brij35, pH 7.7 contenant les enzymes purifiées diluées (aux concentrations finales : 1,25, 2, 1,25, 1 et 1,9 µg/ml pour les enzymes MMP-1, MMP-2, 25 MMP-3, MMP-9 et MM-13, respectivement). Après préincubation des enzymes avec ou sans les produits testés (minimum de cinq doses par dilutions de dix en dix), les réactions de clivage sont initiées en ajoutant 20 µM (concentration finale) du peptide pseudosubstrat approprié dans un volume final total de 100 µl (format plaques de 96 puits). Après six heures d'incubation à

37°C en atmosphère humide, les plaques contenant les échantillons sont lues dans un cytofluorimètre (Cytofluor 2350, Millipore PerSeptive Systems, France) équipé d'une combinaison de filtres d'excitation et d'émission de 340 et 440 nm, respectivement. Chaque condition est réalisée en triplicat. La concentration inhibant 50% de la réaction (IC₅₀) est alors déterminée à partir des courbes représentant l'intensité de fluorescence des produits de clivage en fonction des doses testées. Chaque expérience est réalisée au moins deux fois.

Lors de ce test, les composés de l'invention ont présenté des IC₅₀ comprises entre 10 et 200 nM pour l'enzyme MMP-1, entre 0,2 et 50 nM pour les enzymes MMP-2, MMP-3, MMP-9 et MMP-13.

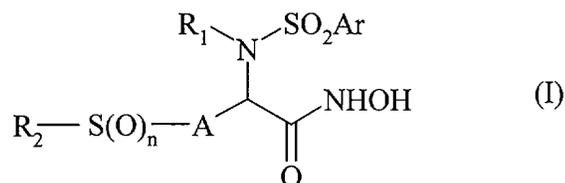
10 **EXEMPLE 7 : Composition pharmaceutique : comprimés**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 20 mg

	Composé de l'exemple 2	20g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g
	Amidon de blé	10 g
15	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 ◇ n représente zéro, 1 ou 2,
- ◇ R₁ représente un groupement R_{1a} lorsque n représente zéro, et un groupement R_{1b} lorsque n représente 1 ou 2,
- R_{1a} représente un groupement de formule –Ak-(CO)-NR'_{1a}R''_{1a}, dans laquelle :
- * Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,
- 10 * R'_{1a} représente un atome d'hydrogène,
- R''_{1a} représente soit un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), soit un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements hétéroaryle,
- ou bien R'_{1a} et R''_{1a} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un
- 15 hétérocycle azoté,
- R_{1b} représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule –Ak-(CO)-NR'_{1b}R''_{1b}, dans laquelle :
- * Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,
- 20 * R'_{1b} et R''_{1b}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi cycloalkyle (C₃-C₈) et alkyle (C₁-C₆) linéaire et

ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi aryle, hétéroaryle et cycloalkyle (C_3-C_8),
ou bien R'_{1b} et R''_{1b} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

5 ◇ R_2 représente un groupement arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

◇ A représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,

◇ et Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

leurs isomères optiques ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base
10 pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle, indényle ou naphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement
15 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), alkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), phénoxy, nitro, cyano, carboxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) et alkylènedioxy (C_1-C_2),

20 par groupement hétéroaryle, on entend un groupement monocyclique aromatique ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre,

étant entendu que, dans le cas d'un groupement bicyclique, l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique,

25 et étant également entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou

plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

5 et par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que n représente
10 zéro et R₁ représente un groupement de formule -Ak-(CO)-NR'_{1a}R''_{1a}, dans laquelle :

* Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

* R'_{1a} représente un atome d'hydrogène,

R''_{1a} représente soit un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), soit un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements hétéroaryle,

15 ou bien R'_{1a} et R''_{1a} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que n représente 1
20 ou 2 et R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule -Ak-(CO)-NR'_{1b}R''_{1b}, dans laquelle :

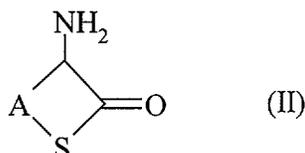
* Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

* R'_{1b} et R''_{1b}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi cycloalkyle (C₃-C₈) et alkyle (C₁-C₆) linéaire et ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou
25 différents, choisis parmi aryle, hétéroaryle et cycloalkyle (C₃-C₈),

ou bien R'_{1b} et R''_{1b} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (II) :



5

dans laquelle A est tel que défini dans la formule (I), dont on substitue, selon des conditions classiques de synthèse organique, la fonction amine primaire, par un composé de formule (II') :



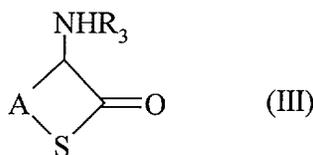
10

dans laquelle Y représente un groupement libérable usuel de la chimie organique, et R₃ représente, soit un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, soit un groupement de

formule $\text{Ak} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \end{array} \text{OR}_4$ dans laquelle Ak est tel que défini dans la formule (I) et R₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié tel que, par exemple, le groupement tert-butyle,

15

pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R₃ et A ont la même signification que précédemment,

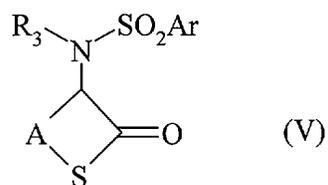
composé de formule (III), que l'on traite en condition basique, avec un composé de formule (IV) :

20



dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (V) :



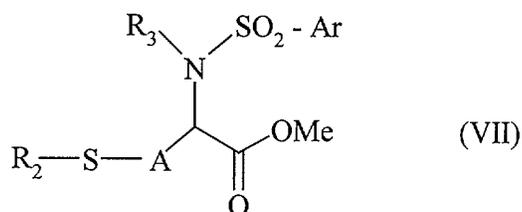
dans laquelle A, R₃ et Ar sont tels que définis précédemment,

que l'on traite, en présence de méthanol et de sodium, par un composé de formule (VI) :



dans laquelle R₂ est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

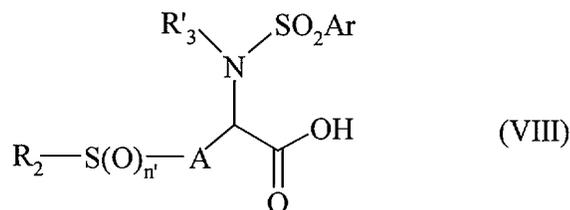
pour conduire au composé de formule (VII) :



10 dans laquelle A, R₂, R₃ et Ar sont tels que définis précédemment,

que l'on traite,

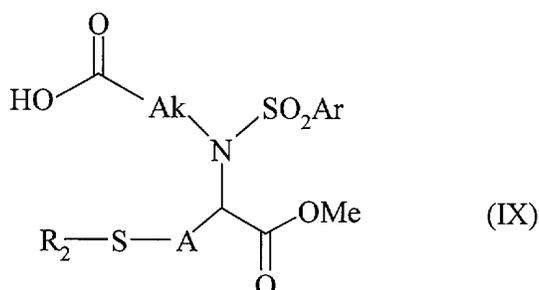
- soit, lorsque R₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, par un agent oxydant tel que, par exemple, le peroxyde d'hydrogène, puis par une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



15

dans laquelle A, R₁, R₂ et Ar sont tels que définis précédemment, n' représente 1 ou 2 et R'₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- soit, lorsque R_3 représente un groupement de formule $-\text{Ak}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_4$ dans laquelle Ak et R_4 sont tels que définis précédemment, par un acide, pour conduire au composé de formule (IX) :



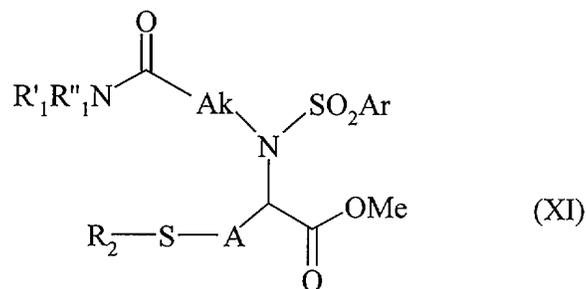
5 dans laquelle A, R_2 , Ar et Ak ont la même signification que précédemment,

que l'on traite ensuite, dans des conditions classiques de la chimie organique, par un composé de formule (X) :



10 dans laquelle R'_1 représente un groupement de formule R'_{1a} ou R'_{1b} tels que définis dans la formule (I), et R''_1 représente un groupement de formule R''_{1a} ou R''_{1b} tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (XI) :

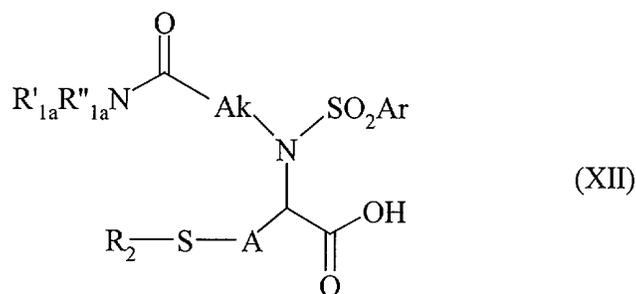


dans laquelle A, R_2 , Ar, Ak, R'_1 et R''_1 sont tels que définis précédemment,

15 que l'on traite,

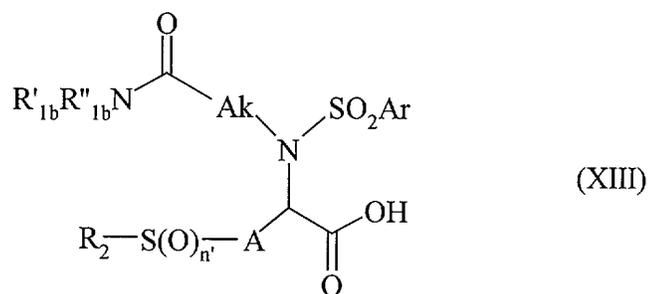
- * soit, lorsque R'_1 représente R'_{1a} et R''_1 représente R''_{1a} tels que définis dans la formule (I), par un agent d'hydrolyse des esters méthyliques, pour conduire au

composé de formule (XII) :



dans laquelle A, R₂, Ar, Ak, R'_{1a} et R''_{1a} sont tels que définis précédemment,

- * soit, lorsque R'₁ représente R'_{1b} et R''₁ représente R''_{1b} tels que définis dans la
 5 formule (I), par un agent oxydant tel que, par exemple, le peroxyde d'hydrogène, puis
 par un agent d'hydrolyse des esters méthyliques, pour conduire au composé de
 formule (XIII) :



dans laquelle A, R₂, Ar, Ak, n', R'_{1b} et R''_{1b} sont tels que définis précédemment,

- 10 composés de formule (VIII), (XII) et (XIII) que l'on traite ensuite, soit directement par de
 l'hydrochlorure d'hydroxylamine, soit par une hydroxylamine O-substituée que l'on
 déprotège par la suite selon des conditions opératoires classiques, pour conduire au
 composé de formule (I) tel que défini précédemment,

- 15 composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de
 purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de
 séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à
 une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 utile en tant que médicament pour traiter les maladies associées à la surexpression des métalloprotéases.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile en tant que médicament pour traiter le cancer.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile en tant que médicament pour traiter les maladies rhumatismales.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile en tant que médicament pour traiter les neuropathologies dégénératives aiguës ou chroniques telles que, par exemple, l'ischémie cérébrale, la maladie d'Alzheimer, les démences cérébrovasculaires, l'épilepsie, la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Parkinson.

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	L J MACPHERSON ET AL: "Discovery of CGS 27023A, a non-peptidic, potent, and orally active stromelysin inhibitor that blocks cartilage degradation in rabbits" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, no. 16, 1997, pages 2525-2532, XP002099324 ISSN: 0022-2623 * exemple 60 * ---	1-9	C07D213/06 C07D265/28 A61P35/00 A61P19/00 A61P25/00 C07C311/15 A61K31/145 A61K31/44 A61K31/537
Y	EP 0 979 816 A (ADIR) 16 février 2000 (2000-02-16) * le document en entier * ---	1-9	
Y,D	EP 0 606 046 A (CIBA GEIGY AG) 13 juillet 1994 (1994-07-13) * le document en entier * ---	1-9	
Y,D	WO 96 40101 A (CIBA GEIGY AG ; MACPHERSON LAWRENCE JOSEPH (US); PARKER DAVID THOMA) 19 décembre 1996 (1996-12-19) * abrégé; revendications * ---	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A,D	TAMURA Y ET AL: "HIGHLY SELECTIVE AND ORALLY ACTIVE INHIBITORS OF TYPE IV COLLAGENASE (MMP-9 AND MMP-2): N-SULFONYLAMINO ACID DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 4, 1998, pages 640-649, XP002072052 ISSN: 0022-2623 * le document en entier * --- -/--	1-9	C07D C07C A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 juillet 2001		Frelon, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

3

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	WO 97 27174 A (TSUZUKI HIROSHIGE ;WATANABE FUMIHIKO (JP); SHIONOGI & CO (JP); OHT) 31 juillet 1997 (1997-07-31) * page 95 * -----	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		2 juillet 2001	Frelon, D
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p>			

3

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0100313 FA 597844**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-07-2001

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0979816 A	16-02-2000	FR 2782080 A	11-02-2000
		AU 4346699 A	02-03-2000
		BR 9903568 A	19-09-2000
		CN 1245798 A	01-03-2000
		HU 9902700 A	28-05-2000
		JP 2000086618 A	28-03-2000
		NO 993829 A	11-02-2000
		PL 334831 A	14-02-2000
		US 6063816 A	16-05-2000
		EP 0606046 A	13-07-1994
AT 159012 T	15-10-1997		
AU 684255 B	11-12-1997		
AU 5265593 A	04-05-1995		
BR 1100131 A	14-03-2000		
CA 2112779 A	07-07-1994		
DE 69314456 D	13-11-1997		
DE 69314456 T	26-02-1998		
DK 606046 T	04-05-1998		
ES 2107648 T	01-12-1997		
FI 940012 A	07-07-1994		
GR 3025611 T	31-03-1998		
HK 1002633 A	04-09-1998		
HU 70536 A	30-10-1995		
IL 108229 A	30-10-1998		
JP 2951527 B	20-09-1999		
JP 6256293 A	13-09-1994		
MX 9400276 A	29-07-1994		
NO 940038 A, B,	07-07-1994		
NZ 250517 A	26-10-1995		
SG 42933 A	17-10-1997		
US 5506242 A	09-04-1996		
US 5552419 A	03-09-1996		
US 5646167 A	08-07-1997		
US 5672615 A	30-09-1997		
ZA 9400048 A	11-08-1994		
WO 9640101 A	19-12-1996	US 5646167 A	08-07-1997
		AU 6124996 A	30-12-1996
		US 5817822 A	06-10-1998
WO 9727174 A	31-07-1997	AU 715764 B	10-02-2000
		AU 1319597 A	20-08-1997
		BR 9707010 A	20-07-1999
		CA 2242416 A	31-07-1997
		CN 1214041 A	14-04-1999

EPO FORM P0465

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

2819253

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0100313 FA 597844

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-07-2001
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9727174 A		CZ 9802252 A	16-12-1998
		EP 0950656 A	20-10-1999
		HU 9903687 A	28-03-2000
		NO 983376 A	14-09-1998
		PL 328270 A	18-01-1999
		SK 98498 A	13-04-1999
		TR 9801419 T	21-10-1998
		US 6207698 B	27-03-2001
		US 6150394 A	21-11-2000
		US 6235768 B	22-05-2001

EPO FORM P0465

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