

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 20.01.97.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 24.07.98 Bulletin 98/30.

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) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

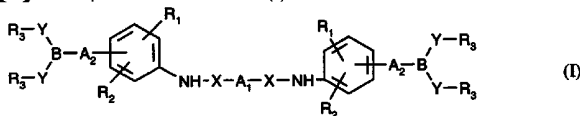
72 Inventeur(s) : CORDI ALEX, DESOS PATRICE, ATASSI GHANEM et PIERRE ALAIN.

73 Titulaire(s) : .

74 Mandataire :

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

57 Composé de formule (I):



dans laquelle: R₁, R₂ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro ou trihalogénométhyle,
X représente CO, SO₂ ou CH₂,

Y représente un atome d'oxygène ou un groupement NR₄,

A₁ représente l'un quelconque des groupements tels que définis dans la description,

A₂ représente -(CH₂)_n ou -CH=CH-,

R₃ est tel que défini dans la description.

Ses isomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments. §.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acide aminophénylboronique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent, utiles en tant qu'inhibiteurs d'angiogénèse et dans les pathologies où l'angiogénèse intervient.

5 L'angiogénèse (ou néovascularisation) est définie comme le développement et la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins capillaires. Le processus d'angiogénèse est essentiel dans de nombreuses situations physiologiques dont le développement de l'embryon, la cicatrisation normale de blessures et le développement de l'endometrium après menstruation. En dehors de ces situations, l'angiogénèse chez l'adulte normal est très rare et la mitose des cellules endothéliales qui génère les parois des vaisseaux sanguins est très lente, avec des temps de renouvellement cellulaire mesurés en années.

10 Une angiogénèse anormale (c'est-à-dire la stimulation de la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins due à un syndrome pathologique) est une caractéristique établie pour de nombreuses maladies, notamment la rétinopathie diabétique, l'arthrite rhumatoïde, les hémangiomes et la croissance de tumeurs solides ainsi que dans le développement des métastases.

15 Dans le domaine de l'oncologie, il a été montré que la croissance de tumeurs solides est tout à fait dépendante du développement constant de nouveaux vaisseaux sanguins et qu'il est corrélé, pour les métastases de certains cancers, avec la taille croissante de la tumeur primaire (J. Folkman, *New Engl. Med.*, 285 (1974), 1182-1185).

20 Un traitement pharmaceutique à l'aide d'un inhibiteur d'angiogénèse peut donc stopper la croissance de tumeurs primaires, empêcher ou réduire la formation de métastases, empêcher l'apparition de tumeurs secondaires. De tels inhibiteurs d'angiogénèse sont également utiles dans le traitement de maladies non-néoplasiques mentionnées précédemment dans lesquelles apparaît une activité angiogénique.

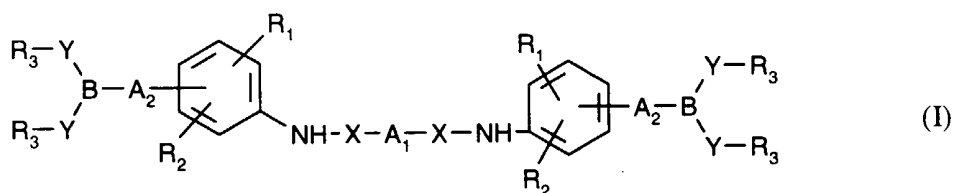
25 Les besoins de la thérapeutique exigent le développement constant de nouveaux composés inhibiteurs d'angiogénèse dans le but d'obtenir des principes actifs à la fois plus actifs, plus spécifiques et moins toxiques.

Parmi les inhibiteurs d'angiogénèse, la suramine est un exemple bien connu. D'autre part, des dérivés de la suramine ont été étudiés dans la littérature, c'est le cas notamment des composés

décrits par K.D. Jentsch et coll (*J. Gen. Virol.*, 68, 2183-2192, 1987) ou dans le brevet WO 90/15816.

Les composés les plus proches de l'art antérieur sont ceux décrits par Burnett et al. (*Biochemical and Biophysical Research Communications*, 96 (1), 157-162, 1980) qui
 5 présentent les propriétés d'agglutination des lectines. Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent l'avantage d'être inhibiteurs sélectifs de la prolifération des cellules endothéliales, à la différence de la suramine et de ses dérivés décrits dans l'Art Antérieur. De plus, les composés de l'invention présentent une activité non négligeable sur le cycle reproductif du virus du SIDA.

10 L'invention concerne plus spécifiquement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

15 R_1, R_2 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement nitro ou un groupement trihalogénométhyle,

X représente CO, SO_2 ou CH_2 ,

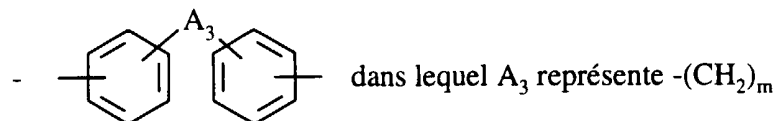
Y représente un atome d'oxygène ou un groupement NR_4 (dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

20 A_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifiée comportant de 0 à 6 doubles liaisons et dans laquelle un ou plusieurs groupements $-CH_2-$ de la chaîne sont éventuellement remplacés par l'un quelconque des groupements suivants :

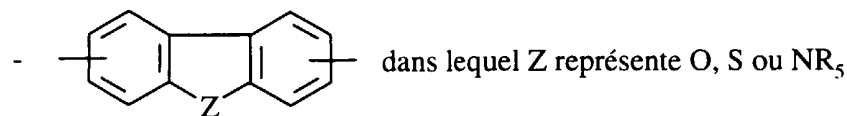
- phénylène substitué ou non,
- naphtylène substitué ou non,

- anthracénylène substitué ou non,

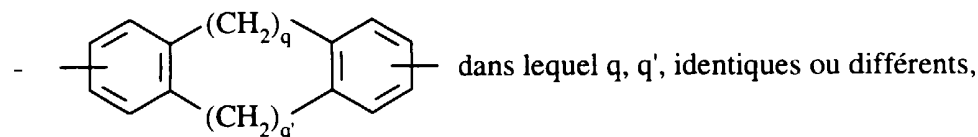
- cycloalkylène (C₃-C₇),



(dans lequel m représente 0, 1 ou 2), -(CH = CH)- ou SO₂,

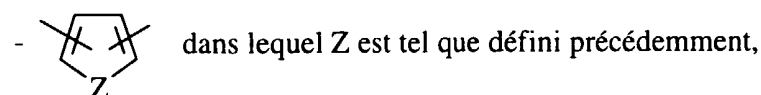


(dans lequel R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),



représentent 0, 1 ou 2,

5

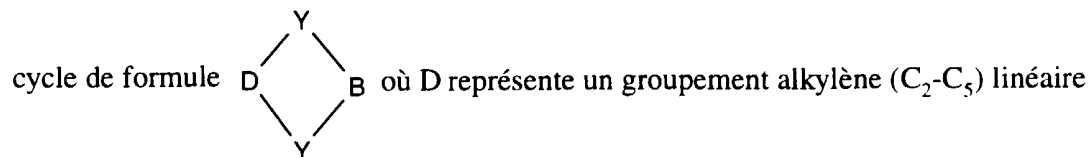


A₂ représente :

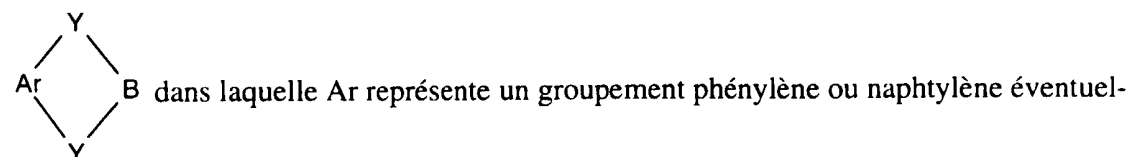
- -(CH₂)_n- dans lequel n est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- ou, -CH=CH-,

10

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements Y-R₃ avec l'atome de bore qui les porte forment un



ou ramifié, et Y a la même signification que précédemment, ou un polycycle de formule



15

lement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆)

linéaire ou ramifié, ou hydroxy, et Y a la même signification que précédemment,

étant entendu que lorsque A_2 représente $(CH_2)_n$ où $n = 0$, $Y-R_3$ représente un groupement OH, R_1 et R_2 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X représente un groupement C=O, alors A_1 ne peut représenter un groupement $(CH_2)_4$.

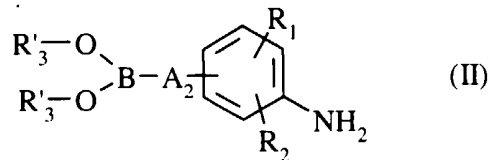
5 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique,
10 ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

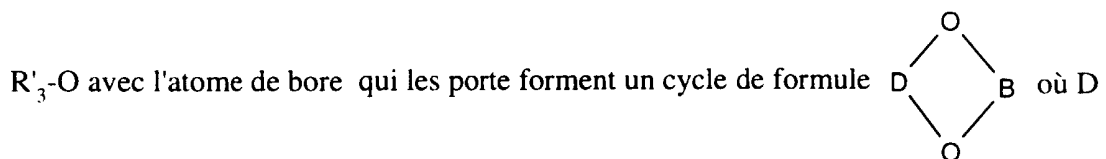
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Par groupement phénylène substitué ou non, naphthylène substitué ou non ou anthracénylène substitué ou non, on entend éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène
15 ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, nitro, cyano ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié).

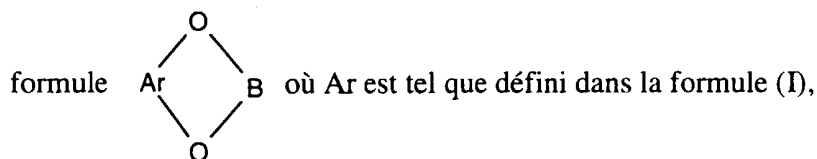
L'invention s'étend également au procédé de préparation du composé de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (II) :



20 dans laquelle R_1 , R_2 et A_2 ont la même signification que dans la formule (I) et R'_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements



représente un groupement alkylène (C₂-C₅) linéaire ou ramifié, ou un polycycle de

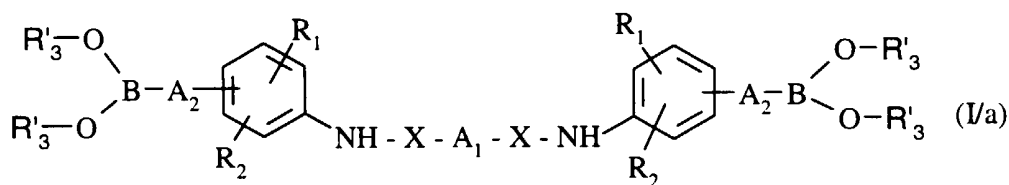


que l'on fait réagir en présence d'une base sur 1/2 équivalent d'halogénure de formule (III) :



- 5 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, X et A₁ ont la même signification que dans la formule (I),

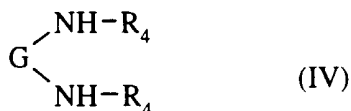
pour conduire au diester de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, X, A₁ et A₂ sont tels que définis précédemment,

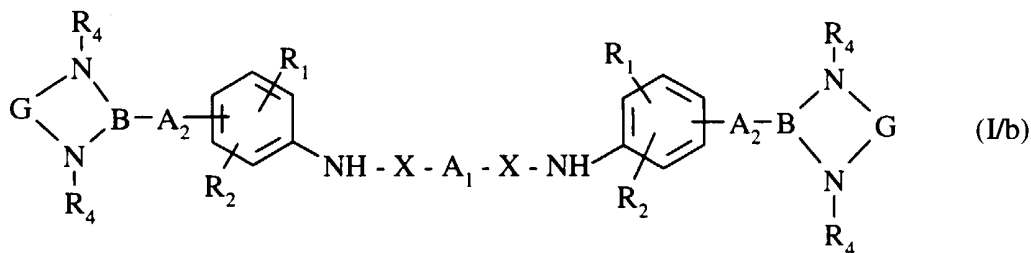
- 10 que l'on hydrolyse en milieu basique en acide boronique correspondant, cas particulier des composés de formule (I),

acide boronique pouvant être monoesterifié par chauffage dans un alcool ou sur lequel on condense les diamines de formule (IV) :



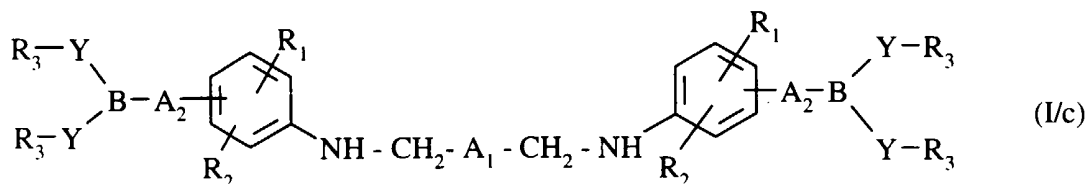
- 15 dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I) et G représente un groupement D tel que défini précédemment ou un groupement Ar tel que défini dans la formule (I),

pour obtenir les composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle G, R₄, A₂, R₁, R₂, X et A₁ sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés (I/a), (I/b) monoesters et acides correspondants pouvant subir, lorsque X représente un groupement CO, une réduction pour obtenir les composés aminés correspondants (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



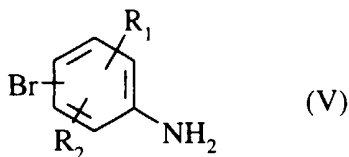
dans laquelle R₁, R₂, R₃, A₁ et A₂ sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés I/a, I/b et I/c, monoester ou acide boronique correspondants, formant l'ensemble des composés de l'invention :

- 10
- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
 - que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutique acceptable.

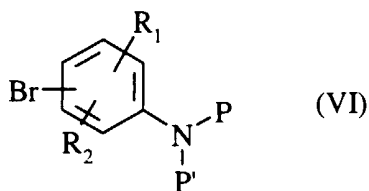
Les composés de formule (II) sont obtenus :

- 15
- soit à partir de l'amine de formule (V) :



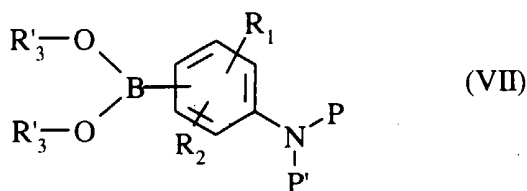
dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

dont on protège la fonction amine à l'aide d'un groupement protecteur tel que le bromure de benzyle en milieu basique, pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), P représente un groupement protecteur, et P' représente un groupement protecteur P ou un atome d'hydrogène,

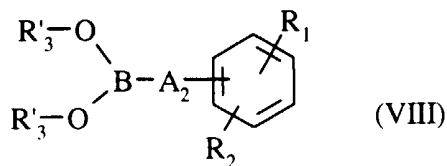
- 5 que l'on soumet successivement à l'action d'un dialkylborate en présence d'un système basique, puis d'un alcool, pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 P et P' ont la même signification que dans la formule (VI) et R'_3 a la même signification que dans la formule (II),

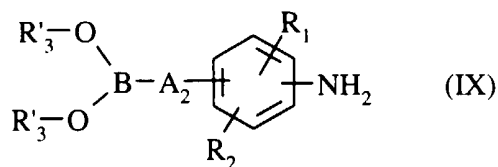
- 10 dont on déprotège la fonction amine, pour conduire au composé de formule (II) correspondant,

- soit à partir du composé de formule (VIII) :



dans laquelle R_1 , R_2 et A_2 sont tels que définis dans la formule (I) et R'_3 est tel que défini dans la formule (II),

- 15 sur lequel on effectue une nitration puis une réduction pour obtenir le composé de formule (IX) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et A_2 sont tels que définis précédemment, et le groupement NH_2 est situé en ortho ou para du groupement $A_2-B(O-R'_3)_2$, les deux isomères étant

séparables par une technique classique de chromatographie.

5 Les substituants R_1 , R_2 du composé de formule (I) sont obtenus soit en utilisant comme produit de départ les composés de formule (II) ou (VIII) convenablement substitués, soit par introduction du substituant choisi à la fin de la synthèse selon les techniques classiques de substitution du noyau aromatique.

Les composés de formule (I) comportant en A une double liaison peuvent subir, le cas échéant, une réduction pour conduire aux composés correspondants hydrogénés de formule (I).

10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

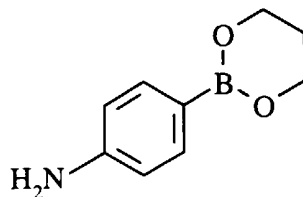
15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, topique, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 1 mg et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

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

Les préparations suivantes (Préparations A-D) conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

25 Les structures des composés de l'invention ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles (résonance magnétique nucléaire, infrarouge, spectrométrie de masse, ...).

Préparation A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4-aminophénylboronique**Stade A: 4-Bromophényldibenzylamine**

On agite au reflux pendant 3 h une suspension de 4-bromoaniline (40 g, 232 mmol), K₂CO₃ (96,2 g, 696 mmol), KI (15 g, 90 mmol) et de bromure de benzyle (78 ml, 650 mmol) dans
 5 750 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est concentré et est partagé dans un mélange dichlorométhane/eau. La phase organique est décantée, lavée (eau puis solution saturée de NaCl), séchée (MgSO₄). Après évaporation le résidu est repris dans de l'éther isopropylique et le précipité est filtré pour donner le produit attendu.

10 Point de fusion : 123 °C

Stade B: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4-dibenzylaminophénylboronique

A une solution de THF (400 ml) refroidie à -65 °C contenant 40 g (114 mmol) du produit isolé au stade A et 52 ml (342 mmol) de TMEDA on additionne goutte à goutte une solution de butyl lithium 2,5 M dans l'hexane (137 ml, 342 mmol). Après 15 min supplémentaires
 15 d'agitation, on ajoute goutte à goutte 87 ml (513 mmol) de triéthylborate. La température est ramenée à 0 °C (2h 15 min) et le milieu réactionnel est hydrolysé par addition goutte à goutte d'HCl 1N (450 ml). On extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de NaCl, sèche (MgSO₄) et évapore sous vide. Le résidu huileux (acide 4-dibenzylaminophénylboronique) est dissout dans 400 ml de THF anhydre auxquels sont rajoutés 2-3 g de
 20 tamis moléculaire 4Å et 14 ml (193 mmol) de 1,3-propanediol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h. Après filtration du tamis, la réaction est évaporée à sec. Le résidu est repris dans de l'éther isopropylique et le précipité est filtré pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 128 °C

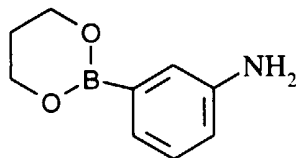
Stade C: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4-aminophénylboronique

Le produit obtenu au stade B précédent (32,8 g, 91,8 mmol) est mis en suspension dans 350 ml d'éthanol. On ajoute 1,7 g de Pd 10% /C et 6 gouttes d'HCl concentré et le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique et température ambiante pendant 24 h. Le catalyseur est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le solide obtenu est repris dans un mélange heptane/éther isopropylique et est filtré pour donner le produit attendu pur.

Point de fusion : 103 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
10 calculé	61,07	6,83	7,91
trouvé	60,91	6,84	8,06

Préparation B: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3-aminophénylboronique

Le produit attendu est préparé par estérification de l'acide 3-aminophénylboronique commercial correspondant avec le 1,3-propanediol.

15 Point de fusion : 69 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	61,07	6,83	7,91
trouvé	61,09	7,04	7,34

20 Préparation C: Ester 1,3-propanediol de l'acide 2-aminophénylboroniqueStade A: 2-Bromophénylbenzylamine

Les conditions réactionnelles sont identiques à celles du stade A de la préparation A mais en prenant comme produit de départ la 2-bromoaniline et en utilisant un seul équivalent de

bromure de benzyle. Après une purification par chromatographie sur silice (cyclohexane 100%), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile.

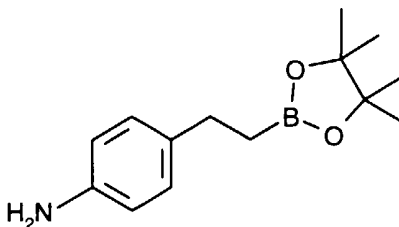
Stade B: Ester 1,3-propanediol de l'acide 2-benzylaminophénylboronique

5 A une solution du produit obtenu au stade A (7,8 g, 29,7 mmol) dans 80 ml de THF anhydre à -60 °C, on ajoute 13,5 ml de tétraméthyléthylènediamine (90 mmol). A cette solution on ajoute goutte à goutte une solution de butyl lithium 2,5 M dans l'hexane (36 ml, 90 mmol) . On laisse remonter la température jusqu'à 0°C, on refroidit à nouveau à -60 °C et 23 ml (134 mmol) de triéthyl borate sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à -60 °C puis est ramené à température ambiante et agité à cette température pendant 3 heures.
10 Le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de 180 ml d'HCl 1N et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées (MgSO₄) et évaporées pour donner l'acide boronique correspondant qui est directement estérifié par 3 ml de 1,3-propanediol (42 mmol) dans 100 ml de THF anhydre en présence de tamis moléculaire 4 Å. Après une nuit d'agitation à
15 température ambiante, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé et chromatographié sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Stade C: Ester 1,3-propanediol de l'acide 2-aminophénylboronique

20 On procède à une hydrogénation dans les conditions du stade C de la préparation A sur le composé obtenu au stade B. Après une purification par chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 50/50), on obtient une huile.

Préparation D: Ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique



Stade A: Ester pinacol de l'acide 2-phényléthylboronique

A température ambiante sous atmosphère inerte on ajoute (via seringue) 10 ml de catécholborane (11,25 g, 94 mmol) à 9,2 ml de styrène (8,88 g, 85 mmol). La réaction est chauffée à 100 °C pendant 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante. Cette solution est additionnée à une solution à 0 °C de pinacol (11,3g ,95 mmol) dans 150 ml de THF et on agite à température ambiante une nuit. Le THF est évaporé sous vide et le résidu est repris dans de l'éther. On lave la phase organique (Na₂CO₃ 5 % puis NaCl saturé) et on purifie le produit attendu par chromatographie sur silice (cyclohexane/éther 20/1).

Point de fusion : 31 °C (semi-solide)

10 Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H
calculé	72,44	9,12
trouvé	72,64	9,25

15 Stade B: Mélange 50/50 de l'ester pinacol de l'acide 2-(4-nitrophényl)-éthylboronique et ester pinacol de l'acide 2-(2-nitrophényl)-éthylboronique

A une solution du produit obtenu au stade A (2,32 g, 10 mmol) dans 20 ml d'anhydride acétique à -10 °C, on additionne goutte à goutte 0,65 ml d'acide nitrique 100 % en contrôlant la température de réaction qui doit rester inférieure à 0 °C. On agite à -10 °C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. La réaction est diluée dans 150 ml d'éther et la solution est versée sur 150 ml de Na₂CO₃ 5 %. Après agitation des 2 phases, la phase organique est décantée, lavée (NaCl saturé), séchée (MgSO₄) et après évaporation le résidu huileux (mélange 50/50 ortho/para nitro) est directement engagé dans le stade C.

25 Stade C: Ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique et ester pinacol de l'acide 2-(2-aminophényl)-éthylboronique

Le mélange des 2 isomères nitro de l'étape précédente (2,33 g, 8,4 mmol) est hydrogéné à pression atmosphérique sur Pd/C dans 80 ml d'acétate d'éthyle à température ambiante pendant 3 heures. On filtre le catalyseur et l'éthanol est évaporé sous vide. Les 2 isomères amino sont séparés par chromatographie sur silice en éluant d'abord par un mélange

cyclohexane/éther 17/3 pour obtenir l'isomère 4-amino, puis acétate d'éthyle 100 % pour éluer l'isomère 2-amino.

• Ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique

Point de fusion : 65 °C

5 Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	68,04	8,97	5,67
trouvé	68,19	9,01	5,56

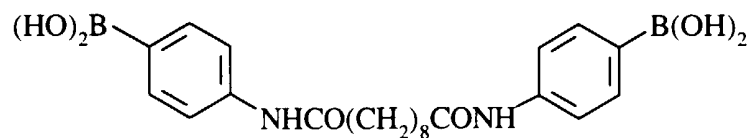
• Ester pinacol de l'acide 2-(2-aminophényl)-éthylboronique

10 Huile jaune.

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	68,04	8,97	5,67
trouvé	68,10	8,44	6,05

15 Exemple 1 : Acide 4,4'-[1,8-Octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)



Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,8-Octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

A une solution du chlorure de sebacoyl (1,81 ml, 8,47 mmoles) dans 30 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte la pyridine (1,51 ml, 18,65 mmoles) puis l'ester 1,3-propanediol de l'acide 4-aminophénylboronique (3,0 g, 16,95 mmoles) de la préparation A. Il se forme
20 immédiatement un précipité que l'on continue à agiter pendant 3 heures. Le précipité est filtré, rincé avec de l'acétonitrile et séché sous vide à température ambiante.

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	64,64	7,36	5,38
trouvé	64,61	7,50	5,33

5 **Stade B: Acide 4,4'-[1,8-Octanediy]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

L'ester du stade A (4,0 g, 7,68 mmoles) est agité pendant 4 heures à température ambiante dans un mélange THF/NaOH 0,5N (30 ml/30 ml). Le milieu réactionnel (suspension) est acidifié avec HCl 1N, la suspension est filtrée, rincée avec HCl 0,1N et séchée sous vide à température ambiante.

10 Point de fusion : 189 °CMicroanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	60,04	6,87	6,37
trouvé	60,26	7,30	6,13

15 Les composés décrits dans les exemples suivants (exemples 2-18) sont obtenus selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir des produits de départ mentionnés. Les chlorures d'acides sont obtenus classiquement par traitement de l'acide correspondant avec le chlorure de thionyle. Les acides sont quant-à-eux des produits commerciaux ou des produits décrits dans la littérature.

20 **Exemple 2: Acide 4,4'-[1,13-tridécanediyl]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,15-pentadécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,13-tridécanediyl]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

25 Point de fusion : 181 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	67,14	8,19	4,74
trouvé	67,24	8,32	4,44

5 **Stade B : Acide 4,4'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Point de fusion : > 260 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	63,56	7,90	5,49
10 trouvé	62,77	8,03	4,97

Exemple 3 : Acide 4,4'-[1,16-hexadécanediylbis (carbonylamino)] bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,18-octadécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

15 **Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,16-hexadécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Point de fusion : 179-184 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	68,37	8,61	4,43
20 trouvé	68,18	8,75	4,28

Stade B : Acide 4,4'-[1,16-hexadécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 192-194 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	65,24	8,39	5,07
trouvé	64,97	8,21	5,00

5 **Exemple 4 : Acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(sulfonylamino)]bis(phénylboronique)**

Produits de départ : chlorure de l'acide 1,18-octadécane-disulfonique et composé décrit dans la préparation A.

Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(sulfonylamino)]bis(phénylboronique)

10 **Stade B : Acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(sulfonylamino)]bis(phénylboronique)****Exemple 5 : Acide 4,4'-[1,4-divinylènebenzène-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Produits de départ: Chlorure de l'acide benzène-1,4-diacrylique et composé décrit dans la préparation A.

Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,4-divinylènebenzène-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

15

Point de fusion : 283 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
théorique	67,20	5,64	5,22
20 trouvé	66,75	5,82	5,58

Stade B: Acide 4,4'-[1,4-divinylènebenzènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)Point de fusion : 298-300 °CMicroanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
5 théorique	63,21	4,86	6,14
trouvé	63,31	4,98	6,04

Exemple 6 : Acide 4,4'-[1,10-décanediylbis (carbonylamino)] bis(phénylboronique)Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,12-dodécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.10 **Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**Point de fusion : 187-197°CMicroanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
15 calculé	65,72	7,72	5,11
trouvé	65,47	7,80	5,31

Stade B: Acide 4,4'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)Point de fusion : 197-203°CMicroanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
20 calculé	61,57	7,32	5,98
trouvé	61,53	7,29	5,98

Exemple 7 : Acide 3,3'-[1,13-tridécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,15-pentadécane-dioïque et composé décrit dans la préparation B.

5

Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,13-tridécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 124-128 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	67,14	8,19	4,74
10 trouvé	67,27	8,22	4,73

Stade B : Acide 3,3'-[1,13-tridécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 207-210 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
15 calculé	63,56	7,90	5,49
trouvé	63,95	8,18	5,28

Exemple 8 : Acide 3,3'-(1,15-pentadécane-diylbisamino)bis(phénylboronique)

Produit de départ : Stade A de l'exemple 7.

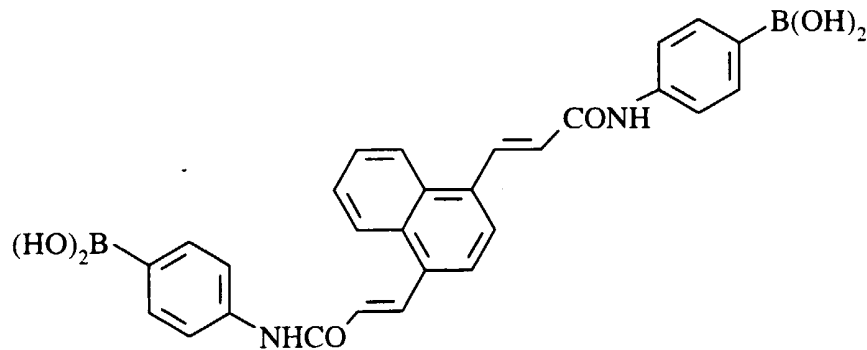
20

Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-(1,15-pentadécane-diylbisamino)bis(phénylboronique)

Le produit du titre est obtenu par traitement du composé obtenu au stade A de l'exemple 7 avec BH₃.

Stade B : Acide 3,3'-(1,15-pentadécane-diylbisamino)bis(phénylboronique)

Exemple 9 : Acide 4,4'-[1,4-divinylènenaphtalènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)



Produits de départ: Chlorure de l'acide naphthalène-1,4-diacrylique et composé décrit dans la préparation A.

5 **Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,4-divinylènenaphtalènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Point de fusion : 261-266 °C

Stade B: Acide 4,4'-[1,4-divinylènenaphtalènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

10 Point de fusion : 272-276°C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
théorique	66,45	4,78	5,53
trouvé	66,37	4,70	5,64

15 **Exemple 10: Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)**

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,11-undécanedioïque et ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique décrit dans la préparation D.

Stade A : Ester pinacol de l'acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]-bis(2-phényl-éthylboronique)

Point de fusion : 158 °C

Microanalyse Élémentaire :

5	% C	% H	% N
calculé	69,44	8,97	4,15
trouvé	69,53	8,91	4,30

Stade B : Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

Point de fusion : 152 °C

Microanalyse Élémentaire :

10	% C	% H	% N
calculé	63,56	7,90	5,49
trouvé	63,78	7,93	5,48

Exemple 11 : Acide 4,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

Produits de départ: Chlorure de sebacoyl et ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique décrit dans la préparation D.

Stade A : Ester pinacol de l'acide 4,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

15

Point de fusion : 181 °C

Microanalyse Élémentaire :

20	% C	% H	% N
calculé	69,10	8,85	4,24
trouvé	68,80	8,82	4,19

Stade B: Acide 4,4'-[1,8-octanediy]bis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

Point de fusion : 161 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
5 calculé	62,93	7,72	5,65
trouvé	62,91	7,77	5,64

Exemple 12 : Acide 3,3'-[1,12-dodécanediy]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,14-tétradécanedioïque et ester 1,3-propanediol de l'acide 3-aminophénylboronique décrit dans la préparation B.

Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,12-dodécanediy]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

10 Point de fusion : 141-143 °C

Stade B: Acide 3,3'-[1,12-dodécanediy]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 206-210 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
15 calculé	62,93	7,72	5,65
trouvé	62,36	7,71	5,43

Exemple 13 : Acide 3,3'-[1,14-tétradécanediy]bis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,16-hexadécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,14-tétradécanediylbis-(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 125-132 °C

Stade B: Acide 3,3'-[1,14-tétradécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

5 Point de fusion : 210-214 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	64,15	8,07	5,34
trouvé	63,43	7,77	5,18

Exemple 14 : Acide 3,3'-[1,11-undécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

10 Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,13-tridécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,11-undécanediylbis-(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 134-141 °C

15 Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	66,22	7,89	4,98
trouvé	66,16	7,74	5,00

Stade B: Acide 3,3'-[1,11-undécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

20 Point de fusion : 210-215 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	62,27	7,52	5,81
trouvé	61,82	7,56	5,69

5 **Exemple 15 : Acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Produits de départ: Chlorure de sebacoyl et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 156 °C

10 Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	64,64	7,36	5,38
trouvé	64,36	7,29	5,47

Stade B: Acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

15 Point de fusion : 200 °CMicroanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	60,04	6,87	6,37
trouvé	59,60	6,69	6,32

20 **Exemple 16 : Acide 3,3'-[1,10-décanediylbis (carbonylamino)] bis(phénylboronique)**

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,12-dodécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 137-140 °C

Microanalyse Élémentaire :

5	% C	% H	% N
calculé	65,72	7,72	5,11
trouvé	66,06	7,71	5,34

Stade B: Acide 3,3'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 190 °C

10 Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	61,57	7,32	5,98
trouvé	61,39	7,35	6,06

Exemple 17 : Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

15 Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,11-undécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 180-186 °C

20 Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	65,20	7,55	5,24
trouvé	65,03	7,51	5,45

Stade B: Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 203-208 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
5 calculé	60,83	7,10	6,17
trouvé	60,37	7,27	6,20

Exemple 18 : Acide 3,3'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,11-undécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

10 **Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)**

Point de fusion : 138-144°C

Microanalyse Élémentaire :

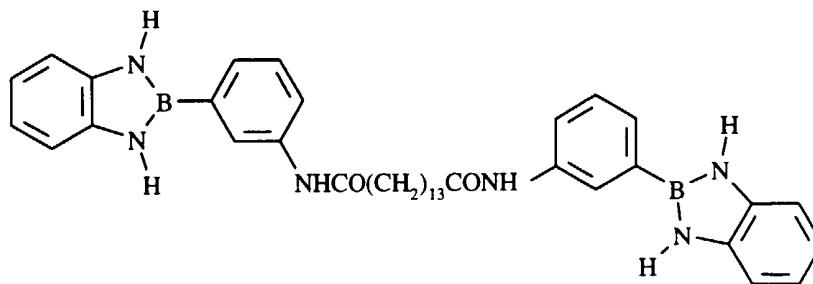
	% C	% H	% N
15 calculé	65,20	7,55	5,24
trouvé	65,29	7,56	5,53

Stade B: Acide 3,3'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 203-208 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
20 calculé	60,83	7,10	6,17
trouvé	60,58	7,24	6,19

Exemple 19 : acide pentadécanedioïque bis-([1,3,2]-benzo[d]diazaborolin-2-yl)-amide

On agite 1 nuit 200 mg (0,392 mmol) du produit du stade B de l'exemple 7 et 102 mg (0,94 mmol) d'orthophénylènediamine au reflux du benzène en éliminant l'eau formée par un système Dean-Stark. On filtre le précipité à température ambiante.

5 Point de fusion : 229 °C

Microanalyse Élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	71,57	7,39	12,84
trouvé	71,86	7,45	12,37

10

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

Exemple A : Cytotoxicité des composés de l'invention

Quatre lignées cellulaires ont été utilisées :

- 1 leucémie murine, L 1210,
- 1 carcinome épidermoïde humain, A 431,
- 15 - 1 culture primaire de cellules endothéliales d'aorte de porc, CEAP,
- 1 sarcome murin réticulaire M 5076.

Les cellules sont cultivées dans un milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'HEPES (pH = 7,4).

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés de l'invention. Les cellules sont ensuite incubées pendant deux jours (L 1210), 3 jours (CEAP), et 4 jours (A 431, M 5076). Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (Carmichael J., DeGraff W. G., Gazdar A.F., Minna J.D. and Mitchell J.R., Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay : assessment of chemosensitivity testing, Cancer Res., 47, 936-942, (1987)).

Ce test a montré que les composés de l'invention sont démunis de pouvoir cytotoxique sur les trois lignées tumorales étudiées (L 1210, M 5076, A 431). Les IC50 : concentrations en produit testé qui inhibent à 50% la prolifération des cellules traitées sont comprises entre 100 et 750 µM.

Par contre, ils sont particulièrement puissants pour inhiber la prolifération des cellules endothéliales.

Exemple B : Inhibition de la croissance tumorale in vivo dans le sarcome M 5076 chez la souris

Les cellules malignes (10⁶ / souris) sont inoculées au jour 0 par voie sous-cutanée pour former un nodule tumoral. Les souris sont ensuite distribuées au hasard en groupes traités/témoin (12 souris/groupe). Les composés de l'invention sont administrés par voie intrapéritonéale du jour 1 au jour 12. L'inhibition de la croissance tumorale (I_{CT}) est évaluée le 13ème jour selon le calcul suivant :

$$\% I_{CT} = 100 - \left(\frac{\text{Volume tumoral médian des souris traitées}}{\text{Volume tumoral médian des souris témoins}} \times 100 \right)$$

Les composés de l'invention ont montré une excellente inhibition de la croissance tumorale sans effet toxique associé.

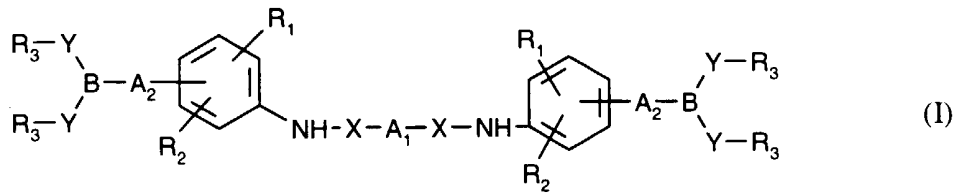
Exemple C : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg

	Composé de l'exemple 7	10 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
5	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

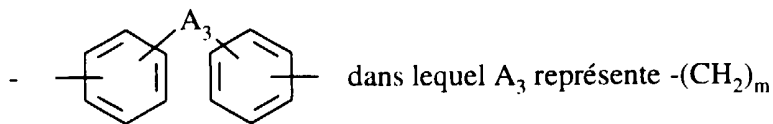
5 R_1, R_2 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement nitro ou un groupement trihalogénométhyle,

X représente CO, SO_2 ou CH_2 ,

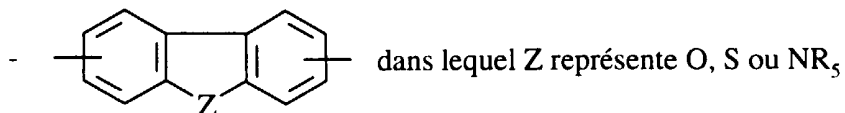
10 Y représente un atome d'oxygène ou un groupement NR_4 (dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

A_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifiée comportant de 0 à 6 doubles liaisons et dans laquelle un ou plusieurs groupements $-CH_2-$ de la chaîne sont éventuellement remplacés par l'un quelconque des groupements suivants :

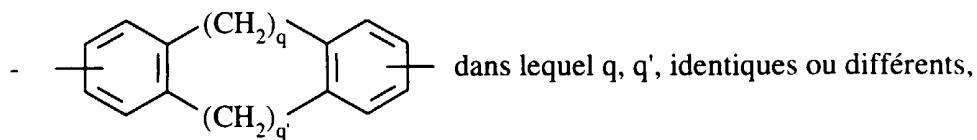
- 15
- phénylène substitué ou non,
 - naphtylène substitué ou non,
 - anthracénylène substitué ou non,
 - cycloalkylène (C_3-C_7),



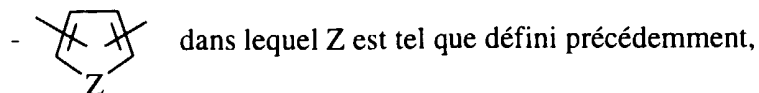
(dans lequel m représente 0, 1 ou 2), $-(CH=CH)-$ ou SO_2 ,



(dans lequel R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),



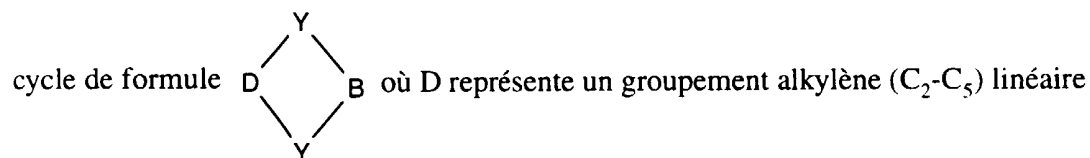
représentent 0, 1 ou 2,



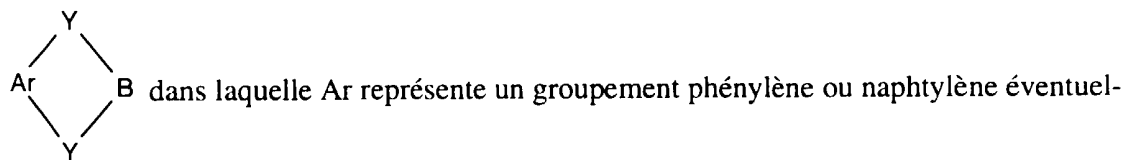
A₂ représente :

- 5
- -(CH₂)_n- dans lequel n est égal à 0, 1, 2 ou 3,
 - ou, -CH=CH-,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements Y-R₃ avec l'atome de bore qui les porte forment un



ou ramifié, et Y a la même signification que précédemment, ou un polycycle de formule



10

lement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou hydroxy, et Y a la même signification que précédemment,

15

étant entendu que lorsque A₂ représente (CH₂)_n où n = 0, Y-R₃ représente un groupement OH, R₁ et R₂ représentent simultanément un atome d'hydrogène, X représente un groupement C=O, alors A₁ ne peut représenter un groupement (CH₂)₄,

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


2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente CO.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente SO₂.

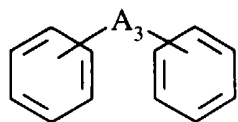
5 4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente CH₂.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que A₁ représente un groupement alkylène (C₁-C₂₀) linéaire ou ramifié.

10 6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A₁ représente une chaîne alkylène (C₁-C₂₀) linéaire ou ramifiée comportant 0 à 6 doubles liaisons et dans laquelle un ou plusieurs groupements -CH₂- de la chaîne sont remplacés par un groupement phénylène, naphtylène, cycloalkylène (C₃-C₇),

ou  (dans lequel Z est tel que défini dans la revendication 1).

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A₁ représente une chaîne alkylène (C₁-C₂₀) dans laquelle un groupement -CH₂- de la chaîne est remplacé par un

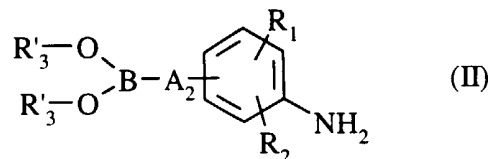
15 groupement  (dans lequel A₃ est tel que défini dans la revendication 1).

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A₂ représente -(CH₂)_n- dans lequel n est égal à 0, 1, 2 ou 3.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A₂ représente -CH=CH-.

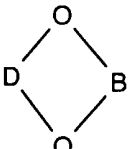
10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide 3,3'-[1,13-tridécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique), ainsi que ses sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation du composé de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (II) :

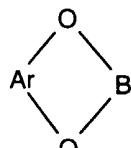


5

dans laquelle R_1 , R_2 et A_2 ont la même signification que dans la formule (I) et R'_3 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements

R'_3 -O avec l'atome de bore qui les porte forment un cycle de formule  où D

représente un groupement alkylène (C_2 - C_5) linéaire ou ramifié, ou un polycycle de

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

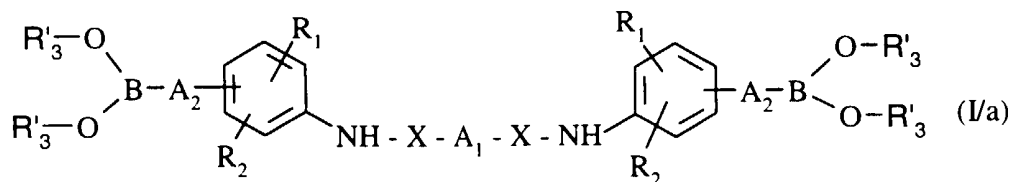
que l'on fait réagir en présence d'une base sur 1/2 équivalent d'halogénure de formule (III) :



10

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, X et A_1 ont la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au diester de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

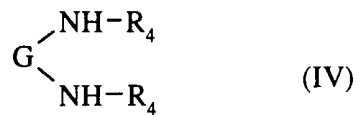


dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 , X, A_1 et A_2 sont tels que définis précédemment,

15

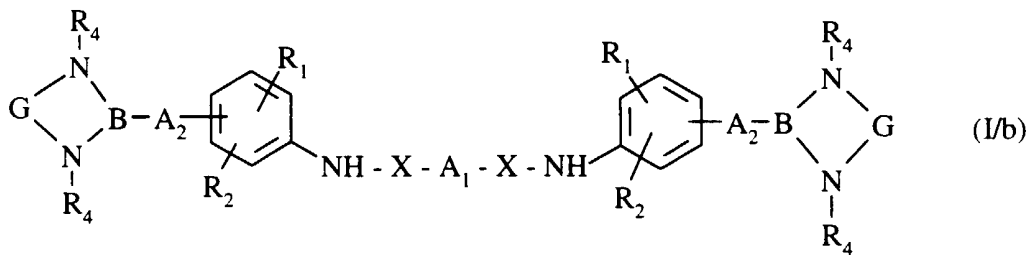
que l'on hydrolyse en milieu basique en acide boronique correspondant, cas particulier des composés de formule (I),

acide boronique pouvant être monoesterifié par chauffage dans un alcool ou sur lequel on condense les diamines de formule (IV) :



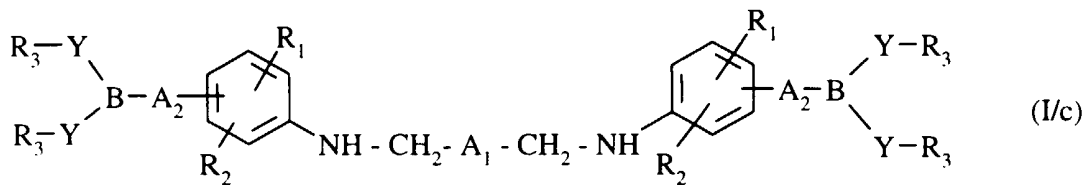
5 dans laquelle R_4 a la même définition que dans la formule (I) et G représente un groupement D tel que défini précédemment ou un groupement Ar tel que défini dans la formule (I),

pour obtenir les composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle G, R_4 , A_2 , R_1 , R_2 , X et A_1 sont tels que définis précédemment,

10 l'ensemble des composés (I/a), (I/b) monoesters et acides correspondants pouvant subir, lorsque X représente un groupement CO, une réduction pour obtenir les composés aminés correspondants (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A_1 et A_2 sont tels que définis précédemment,

15 l'ensemble des composés I/a, I/b et I/c, monoester ou acide boronique correspondants, formant l'ensemble des composés de l'invention :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutique acceptable.

20

12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
- 5 13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles en tant qu'inhibiteurs d'angiogénèse dans la croissance des tumeurs solides, lors du développement des métastases ainsi que dans les rétinopathies diabétiques.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 537839
FR 9700525

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 95 20591 A (PROLINX, INC.) * revendications 2 et 8, composés de formule XVI *	1,2,5,8
D,A	--- BURNETT T J ET AL: "Synthesis of a fluorescent boronic acid which reversibly binds to cell walls and a diboronic acid which agglutinates erythrocytes" BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. (BBRCA9,0006291X);80; VOL.96 (1); PP.157-62, NEW MEXICO STATE UNIV.;DEP. CHEM.; LAS CRUCES; 88003; NM; USA, XP002040043 * le document en entier *	1-11
A	--- WESTMARK P R ET AL: "Photoregulation of enzyme activity. Photochromic, transition-state-analog inhibitors of cysteine and serine proteases" J. AM. CHEM. SOC. (JACSAT,00027863);93; VOL.115 (9); PP.3416-19, UNIV. NOTRE DAME;DEP. CHEM. BIOCHEM.; NOTRE DAME; 46556; IN; USA (US), XP002040042 * le document en entier *	1-13
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)		
C07F A61K		
A	WO 95 23806 A (PHARMACIA SPA) * le document en entier *	1-13
A	--- FIRSCHING A ET AL: "ANTIPROLIFERATIVE AND ANGIOSTATIC ACTIVITY OF SURAMIN ANALOGUES" CANCER RESEARCH, vol. 55, no. 21, 1 novembre 1995, pages 4957-4961, XP000602092 * le document en entier *	1-13

Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 septembre 1997		Beslier, L
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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</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>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)