

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27846 A1** (51) Cl. internationale : **C07C 259/00**

(43) Date de publication :  
**03.04.2006**

---

(21) N° Dépôt :  
**28633**

(22) Date de Dépôt :  
**01.12.2005**

(30) Données de Priorité :  
**08.05.2003 DE 103 20 453.9**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2004/004902 07.05.2004**

(71) Demandeur(s) :  
**MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE,  
GMUNDER STRASSE 37-37a 81379 MÜNCHEN (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**THORMANN, Michael ; ALMSTETTER, Michael**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

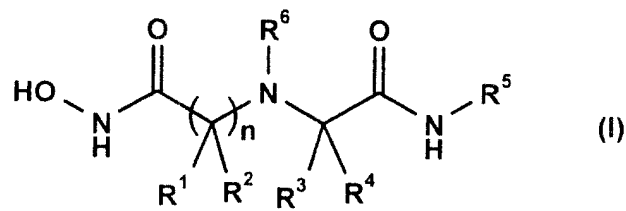
---

(54) Titre : **NOUVEAUX BIOISOSTERES D'ACTINONINE**

(57) Abrégé : Abstrait La présente invention concerne des nouveaux bioisostères de l'antibiotique actinonine de la formule générale (I). Les nouveaux composés sont particulièrement intéressants comme inhibiteurs des métalloprotéinases.

**Abstrait**

La présente invention concerne des nouveaux bioisostères de l'antibiotique actinonine de la formule générale (I). Les nouveaux composés sont particulièrement intéressants comme inhibiteurs des métalloprotéinases.



-1-

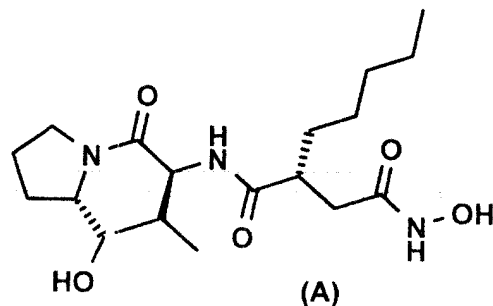
WO 2004/099126

PCT/EP2004/004902

**NOUVEAUX BIOISOSTERES D'ACTINONINE**

La présente invention concerne les nouveaux bioisostères de l'antibiotique actinonine. Les nouveaux composés sont particulièrement intéressants comme inhibiteurs des métalloprotéinases.

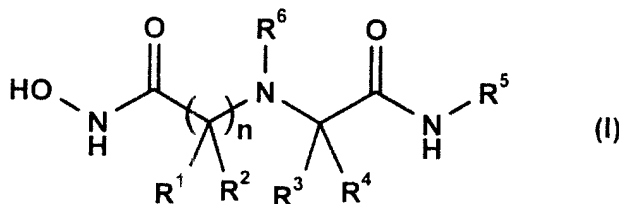
L'actinonine (A) est un antibiotique avec une activité antibactérienne obtenue par la fermentation des actinomycètes (USA 3.240.787).



L'actinonine inhibe plusieurs enzymes, comme, par exemple, les peptidases, les métalloprotéinases, l'encéphaline et ACE. On a récemment décrit que l'actinonine inhibe le deformylatse de peptide (PDF) (C. Giglione, T. Meinel, Objectifs Thérapeutiques Envisageables 2001, 5(1), 41-57).

L'objectif de la présente invention consiste à fournir les nouveaux analogues de l'actinonine qui sont synthétiquement accessibles par une voie simple. Les composés sont particulièrement intéressants spécialement comme inhibiteurs des métalloprotéinases (particulièrement du PDF).

La présente invention concerne des composés de la formule (I)



où

R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, d'aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

ou deux des radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> font partie simultanément d'un anneau cycloalkyl ou hétérocycloalkyl facultativement substitué et

n est 1, 2 ou 3,

ou un sel, solvate ou hydrate pharmaceutique acceptable ou une formulation pharmaceutique acceptable de ces derniers.

Le terme alkyl concerne un groupe saturé, à chaîne droite ou divisée d'hydrocarbure de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, spécialement de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple le groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isobutyle, tert-butyle, n-hexyl, 2,2-diméthylbutyl ou n-octyl.

Le groupe alkényle et alkynyl concerne les groupes insaturés, à chaîne droite ou divisées partiellement d'hydrocarbure de 2 à 20 atomes de carbone, de préférence de 2 à 12 atomes de carbone, spécialement de 2 à 6 atomes de carbone, par exemple les groupes éthényles, allyles, acétylenyles, propargyles,

isoprenyles et hex-2-enyles. De préférence, les groupes alcényles ont un ou deux (spécialement un) liaisons et les groupes alkynyles ont un ou deux (spécialement un) liaison triple.

En outre, les termes alkyl, alkényle et alkynyl concernent les groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par un atome d'halogène (de préférence F ou Cl), comme, par exemple, le groupe 2,2,2-trichloroethyl et le groupe trifluorométhyle.

Le terme hétéroalkyl concerne un groupe alkyle, alkényle ou alkynyle dans lequel un ou plusieurs (de préférence 1, 2 ou 3) atomes de carbone ont été remplacés par un atome de l'oxygène, d'azote, de phosphore, de bore, de sélénium, de silicium ou de soufre (de préférence l'oxygène, le soufre ou l'azote).

Le terme hétéroalkyl se réfère également à un acide carboxylique ou à un groupe dérivé d'un acide carboxylique, comme, par exemple, l'acyle, l'acylalkyl, l'alkoxycarbonyl, l'acyloxy, l'acyloxyalkyl, carboxyalkylamide ou l'alkoxycarbonyloxy.

Les exemples des groupes hétéroalkyl sont es groupes  $R^a-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-Y^a-$ ,  $R^a-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$ ,  $R^a-CS-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-Y^a-$ ,  $R^a-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-Y^a-$ ,  $R^a-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-Y^a-$ ,  $R^a-CS-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-S-Y^a-$ , où le  $R^a$  est un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_1-C_6$ alkyl,  $C_2-C_6$ alkenyl ou  $C_2-C_6$ alkynyl; Le  $R^b$  est un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_1-C_6$ alkyl,  $C_1-C_6$ alkyl ou  $C_2-C_6$ alkynyl;  $R^c$  est un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_1-C_6$ alkyl,  $C_2-C_6$ alkenyl ou  $C_2-C_6$ alkynyl; Le  $R^d$  est un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_1-C_6$ alkyl,  $C_2-C_6$ alkenyl ou  $C_2-C_6$ alkynyl; et  $Y^a$  est une liaison directe ou un groupe  $C_1-C_6$ alkylene,  $C_2-C_6$ alkenylene ou  $C_2-C_6$ alkynylene, où chaque groupe hétéroalkyl contient au moins un atome de carbone et un ou plusieurs atomes d'hydrogène pourrait être remplacés par des atomes de fluor ou de chlore. Les exemples spécifiques des groupes hétéroalkyl sont methoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, tert-butoxy, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, isopropylethylamino, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, diisopropylaminoethyl, enol ether, dimethylaminomethyl, dimethylaminoethyl, acetyl, propionyl, butyryloxy, acetyloxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N-

ethyl-N-methylcarbamoyl et N-methylcarbamoyl. D'autres exemples des groupes hétéroalkyl sont les groupes nitriles, isonitriles, cyanates, sulfocyanates, isocyanates, isothiocyanates et alkylnitriles. Le terme cycloalkyl se réfère à un groupe cyclique saturé ou partiellement insaturé de un ou plusieurs anneaux (de préférence 1 ou 2) qui forment une structure contenant de 3 à 14 atomes de carbones, de préférence de 3 à 10 (spécialement 3, 4, 5, 6 ou 7) atomes de carbone. Le terme cycloalkyl se réfère également aux groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par le fluor, le chlore, les atomes de brome ou d'iode ou les groupes OH, = O, SH, = S, NH<sub>2</sub>, ou NO<sub>2</sub>, c'est-à-dire, par exemple, les cétones cycliques, comme, par exemple, cyclohexanone, 2-cyclohexenone ou cyclopentanone. D'autres exemples spécifiques des groupes de cycloalkyl sont les groupes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, spiro [4,5]decanyl, norbornyl, cyclohexyle, cyclopentenyl, cyclo-hexadienyl, decalinyll, cubanyl, bicyclo[4.3.0]nonyl, tétraline, cyclopentylcyclohexyl, fluorocyclohexyl et cyclohex-2-enyl.

Le terme hétérocycloalkyl se réfère à un groupe cycloalkyl ci-dessus défini où un ou plusieurs (de préférence 1, 2 ou 3) atomes de carbone d'anneau ont été remplacés par un atome de l'oxygène, d'azote, de silicium, de sélénium, de phosphore ou de soufre (de préférence l'oxygène, le soufre ou l'azote). Un groupe hétérocycloalkyl a de préférence 1 ou 2 anneaux avec de 3 à 10 (particulièrement 3, 4, 5, 6 ou 7) atomes d'anneau. Le terme hétérocycloalkyl se réfère également aux groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par le fluor, le chlore, les atomes de brome ou d'iode ou les groupes OH, = O, SH, = S, NH<sub>2</sub>, = NH ou NO<sub>2</sub>. Les exemples sont les groupes piperidyles, morpholinyles, urotropinyles, pyrrolidinyles, tetrahydrothiophenyles, tetrahydropyranyles, tetrahydrofuryles, oxacyclopropyles, azacyclopropyles et 2-pyrazolinyl, aussi bien que les lactames, les lactones, les imides cycliques et les anhydrides cycliques.

Le terme alkylcycloalkyl se rapporte aux groupes qui selon les définitions sus mentionnées contiennent les groupe cycloalkyles et alkyles, alkényles ou alkynyles, par exemple alkylcycloalkyles, alkylcycloalkényles, alkenylcycloalkyles et alkynylcycloalkyles. Un groupe alkylcycloalkyl contient de préférence un groupe cycloalkyl de un ou deux systèmes d'anneau qui forment une structure contenant de 3 à 10 (spécialement 3, 4, 5, 6 ou 7) atomes de carbone et un ou deux groupes alkyls, alkényles ou alkynyles de 1 ou 2 à 6 atomes de carbone.

Le terme hétéroalkylcycloalkyl se réfère aux groupes alkylcycloalkyles, tel qu'il est défini ci-dessus, dans

lesquels un ou plusieurs (de préférence 1, 2 ou 3) atomes de carbone ont été remplacés par un atome de l'oxygène, d'azote, de silicium, de sélénium, de phosphore ou de soufre (de préférence l'oxygène, le soufre ou azote). Un groupe hétéroalkylcycloalkyl a de préférence 1 ou 2 systèmes d'anneau avec 3 à 10 (particulièrement 3, 4, 5, 6 ou 7) atomes d'anneau et un ou deux groupes alkyles, alkényles, alkynyles ou hétéroalkyles de 1 ou 2 à 6 atomes de carbone. Les exemples de ces groupes sont les groupes alkyl-hétérocycloalkyles, alkyl-hétérocycloalkényles, alcényl-hétérocycloalkyles, alkynyl-hétérocycloalkyles, hétéroalkylcycloalkyles, hétéroalkyl-hétérocycloalkyles et hétéroalkyl-hétérocycloalkényles, les groupes cycliques saturés ou mono-, di- ou tri-insaturés.

Le terme aryle ou Ar se rapporte à un groupe aromatique avec un ou plusieurs anneaux et est constitué par une structure contenant 6 à 14 atomes de carbone, de préférence 6 à 10 (spécialement 6) atomes de carbone. Le terme aryle (ou Ar) se réfère également aux groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par le fluor, le chlore, les atomes de brome ou d'iode ou les groupes OH, SH, NH<sub>2</sub> ou NO<sub>2</sub>. Les exemples sont les groupes phényles, naphtyles, diphényles, 2-fluorophenyl, anilinyles, 3-nitrophenyles et 4-hydroxyphenyles.

Le terme hétéroaryl se rapporte à un groupe aromatique avec un ou plusieurs anneaux et est constitué par une structure de 5 à 14 atomes d'anneau, de préférence 5 à 10 (spécialement 5 ou 6) atomes d'anneau et un ou plusieurs (de préférence 1, 2, 3 ou 4) atomes d'anneau de l'oxygène, d'azote, de phosphore ou de soufre (de préférence O, S ou N). Le terme hétéroaryl se réfère également aux groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par le fluor, le chlore, les atomes de brome ou d'iode ou les groupes OH, SH, NH<sub>2</sub> ou NO<sub>2</sub>. Les exemples sont les groupes 4-pyridyl, 2-imidazolyl, 3-phenylpyrrolyl, thiazolyles, oxazolyle, triazolyle, tetrazolyles, isoxazolyle, indazolyle, indolyle, benzimidazolyle, pyridazinyle, quinolinyle, purinyle, carbazolyle, acridinyle, pyrimidyle, 2,3'-bifuryl, 3-pyrazolyl et isoquinolinyle.

Le terme aralkyl entend les groupes qui selon les définitions ci-dessus contiennent le groupe aryle et alkyle, alcényle, alkynyl et/ou cycloalkyl, comme, les groupes arylalkyles, arylalkényles, arylalkynyles, arylcycloalkyles, arylcycloalkényles, alkylarylcycloalkyles et alkylarylcycloalkényles. Les exemples spécifiques des aralkyles sont le toluène, l'xylène, le mésitylène, le styrène, le chlorure benzylique, l'ofluorotoluène, le 1H-indène, la tétraline, le dihydronaphtalènes, l'indanone, le phenylcyclopentyl, le cumène, le cyclohexylphenyl, le fluorene

et l'indane. Un groupe aralkyl contient de préférence un ou deux systèmes aromatiques d'anneau (1 ou 2 anneaux) avec 6 à 10 atomes de carbone et un ou deux groupes alkyles, alkényles et/ou alkynyles de 1 ou 2 à 6 atomes de carbone et/ou un groupe cycloalkyl de 5 ou 6 atomes de carbone d'anneau.

Le terme hétéroaralkyl concerne un groupe aralkyl dont la définition est ci-dessus présentée, dans lequel un ou plusieurs (de préférence 1, 2, 3 ou 4) atomes de carbone ont été remplacés par une atome d'oxygène, azote, silicium, sélénium, phosphore, de bore ou de soufre (de préférence l'oxygène, soufre ou azote), c'est-à-dire les groupes qui selon les définitions ci-dessus contiennent les groupes aryles ou hétéroaryles et alkyles, alcényles, alkynyles et/ou hétéroalkyles et/ou cycloalkyles et/ou hétérocycloalkyles. Un groupe hétéroaralkyl contient de préférence un ou deux systèmes aromatiques d'anneau (1 ou 2 anneaux) de 5 ou 6 à 10 atomes de carbone et un ou deux groupes alkyles, alkényles et/ou alkynyles de 1 ou 2 à 6 atomes de carbone et/ou un groupe cycloalkyle de 5 ou 6 atomes de carbone d'anneau, avec 1, 2, 3 ou 4 d'atomes de carbone remplacé par des atomes de l'oxygène, de soufre ou d'azote.

Les exemples sont les suivants : les groupes aryle-hétéroalkyles, aryle-hétérocycloalkyles, aryle-hétérocycloalkényles, arylalkyl-hétérocycloalkyles, arylalkynyl-hétérocycloalkyles, arylalkyl-hétérocycloalkényles, hétéroarylalkyles, hétéroarylalkényles, hétéroarylalkynyles, hétéroaryl-hétéroalkyles, hétéroarylcycloalkyles, hétéroaryl-hétérocycloalkyles, hétéroaryl-hétérocycloalkényles, hétéroarylalkylcycloalkyles, hétéroarylalkyl-hétérocycloalkényles, hétéroaryl-hétéroalkylcycloalkyles, hétéroaryl-hétéroalkyl-hétérocycloalkyl, les groupes cycliques saturés ou mono -, di-- ou tri insaturés. Les exemples spécifiques sont les groupes tetrahydroisoquinolinyles, benzoyles, 2- ou 3-ethylindolyles, 4-methylpyridinos, 2 -, 3- ou 4-methoxyphenyles, 4-ethoxyphenyles et 2-, 3-, 4-carboxylphenylalkyles.

Les termes cycloalkyl, le hétérocycloalkyl, l'alkylcycloalkyl, le hétéroalkylcycloalkyl, l'aryle, le hétéroaryl, l'aralkyl et le hétéroaralkyl entendent également les groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène de ces groupes ont été remplacés par le fluor, le chlore, les atomes de brome ou d'iode ou les groupes OH, = O, SH, = S, NH<sub>2</sub>, = NH ou NO<sub>2</sub>.

L'expression "facultativement substitués" concerne les groupes dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par le fluor, le chlore, les atomes de brome ou



d'iode ou les groupes OH, = O, SH, = S, NH<sub>2</sub>, = NH ou NO<sub>2</sub>. L'expression se réfère également aux groupes substitués par les groupes non substitués C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>hétéroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>hétérocycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>hétéroaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>aralkyl or C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-hétéroaralkyl.

Les composés de la formule (I) peuvent en raison de leur substitution contenir un ou plusieurs centres de chiralité. La présente invention inclut donc tous les énantiomères purs et tous les diastéréoisomères purs aussi bien que des mixtures de ces derniers de toute proportion. La présente invention inclut également toutes les formes tautomériques des composés de la formule (I).

Les composés de la formule (I) où R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène sont préférables. Les composés de la formule (I) où R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène sont préférables.

Les composés de la formule (I) où R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène sont également préférables.

Les composés de la formule (I) où n est 1 sont autrement préférables.

De plus, les composés de la formule (I) où R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène sont souhaitables.

Les composés de la formule (I) où R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène sont autrement souhaitables.

Les exemples des sels pharmacologiques acceptables des composés de la formule (I) sont des sels des acides minéraux physiologiques acceptables, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique ; ou les sels des acides organiques, tels que l'acide methanesulphonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide lactique, l'acide formique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide maléique et l'acide salicylique. Les composés de la formule (I) peuvent être sous forme soluble, essentiellement sous forme hydratée. La forme hydratée peut se constituer, par exemple, pendant le processus de la préparation ou occasionnée par la nature hygroscopique des composés anhydres au début de la formule (I).

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention comportent au moins un composé de la formule (I) en tant que substance active et facultativement les porteurs et/ou adjuvants.

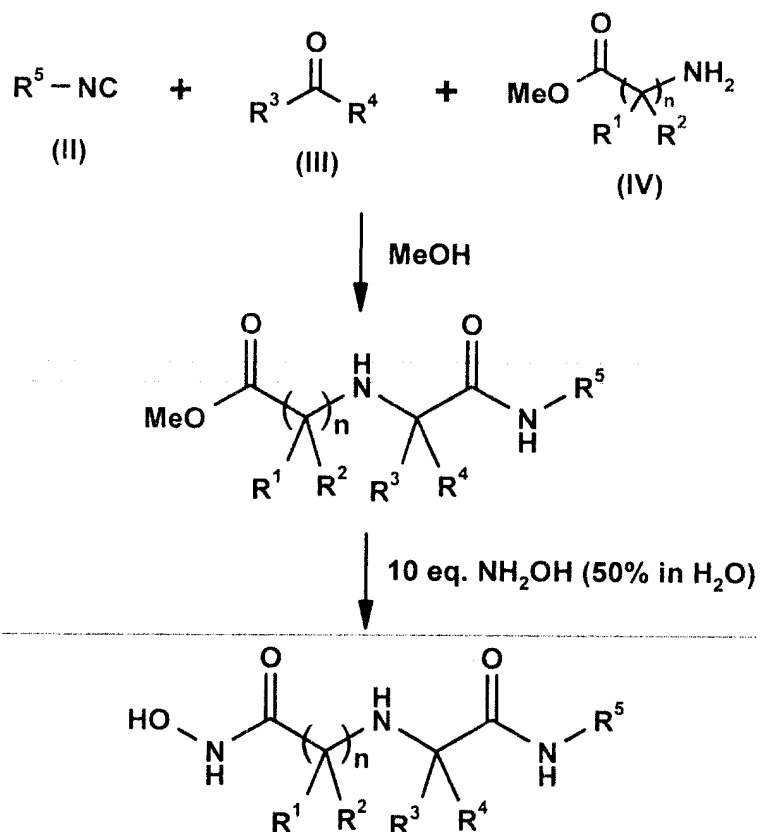
Les pro médicaments (par exemple R.B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, chapitre 8, page 361 FF), auxquels la présente invention se relie également, se forment d'un composé de la formule (I) ou (II) et au moins un groupe protecteur pharmacologique acceptable enlevé dans des conditions physiologiques, par exemple un groupe hydroxy, alcoxy, aralkyloxy, acyle ou acyloxy, tel que, par exemple, un groupe méthoxy, ethoxy, benzyloxy, acétyle ou acetyloxy.

La présente invention se relie également à l'utilisation thérapeutique des composés de la formule (I), leurs sels et solvates pharmacologiques acceptables et hydrates aussi bien que les formulations et les compositions pharmaceutiques.

La présente invention concerne également l'utilisation de ces substances actives dans la fabrication des médicaments ayant pour objectif d'inhiber et/ou de traiter les maladies, particulièrement les maladies modifiées par le PDF. Les composés de la formule (I) sont généralement administrés à travers les méthodes connues et acceptables, seuls ou en association avec d'autres agents thérapeutiques souhaitables. L'administration peut être effectuée, par exemple : par voie orale, sous forme de gélules, comprimés dragéifiés, pilules, préparations semi solides, gélules douces ou dures, solutions, émulsions ou suspensions ; par voie parentérale, sous forme de solution injectable ; par voie rectale, sous forme de suppositoires ; par inhalation, sous forme de formulation ou de pulvérisateur en poudre ; par voie transcutanée ou intranasale. Pour la fabrication de ces comprimés, pilules, préparations semi solides, comprimés dragéifiés, gélules douces de gélatine, le produit thérapeutique acceptable peut être mélangé avec les substances pharmacologiques inertes, inorganiques ou organiques pharmaceutiques, par exemple avec du lactose, du sucrose, du glucose, de la gélatine, du malt, du gel de silice, de l'amidon ou des dérivés de ces derniers, du talc, de l'acide stéarique ou des sels de ces derniers, le lait écrémé en poudre et autres substances similaires. Pour la préparation des gélules douces, les porteurs pharmaceutiques tels que, par exemple, les huiles végétales, la vaseline, les huiles animales ou synthétiques, la cire, la graisse et les polyols peuvent être utilisés. Pour la préparation des solutions et des sirops liquides, les porteurs pharmaceutiques tels que, par exemple, l'eau, les alcools, la solution saline aqueuse, le dextrose aqueux, les polyols, les huiles de glycérol et végétales, la vaseline et les vaselines synthétiques peuvent être utilisés. Pour les suppositoires, les porteurs pharmaceutiques comme, par exemple, les huiles végétales, la vaseline, ou les huiles animales ou synthétiques, la cire, la graisse et les polyols peuvent être utilisés. Pour des formulations d'aérosol, les gaz comprimés appropriés dans ce but peuvent être utilisés, comme, par

exemple, l'oxygène, l'azote et l'anhydride carbonique. Les préparations pharmaceutiques acceptables peuvent également contenir des additifs pour la préservation, des stabilisateurs, des émulsifiants, des édulcorants, des assaisonnements, des sels pour changer la pression osmotique, des tampons, des additifs et des antioxydants.

Les composés de la formule (I) peuvent être préparés à travers une réaction du composé Ugi 3- (par exemple A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. 2000, 112, 3300-3344) avec la conversion suivante de l'ester utilisé en acide hydroxamique :



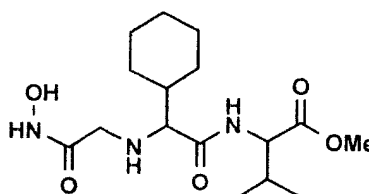
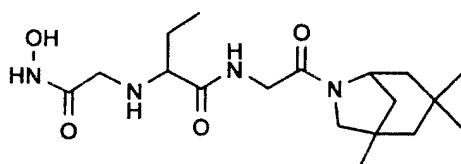
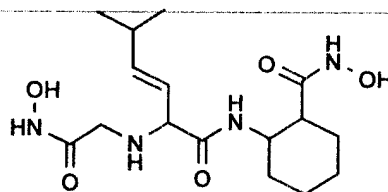
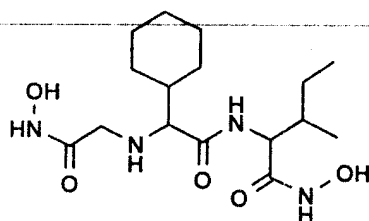
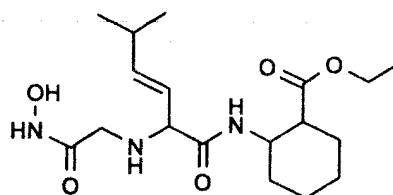
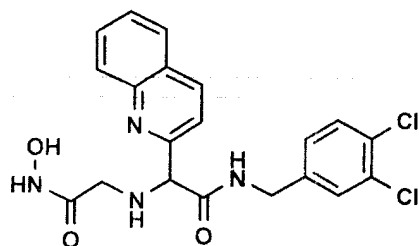
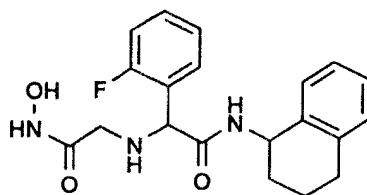
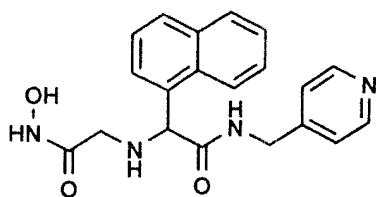
### Exemples

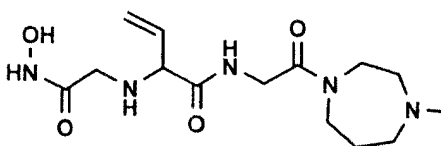
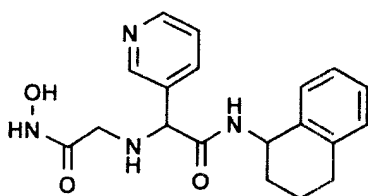
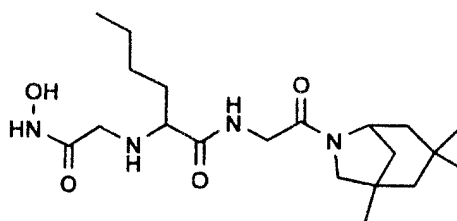
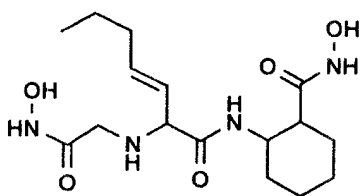
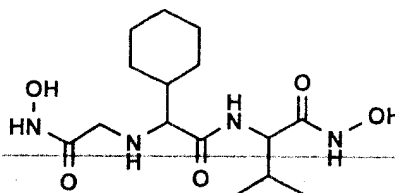
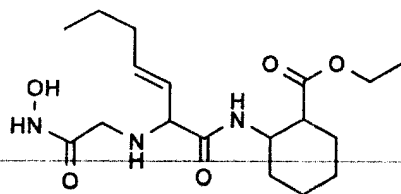
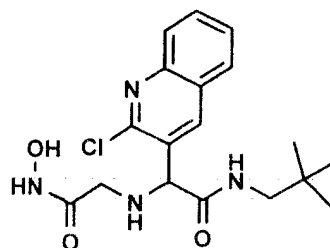
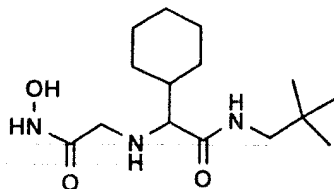
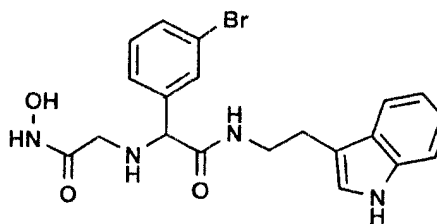
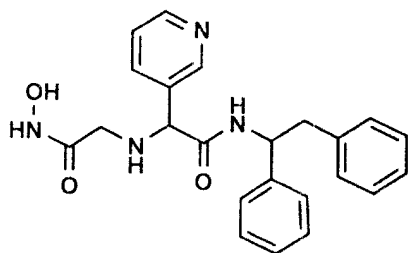
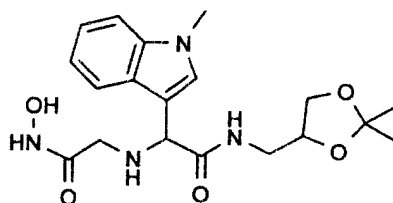
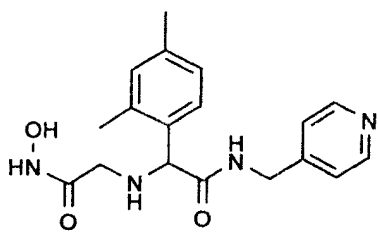
La procédure générale:

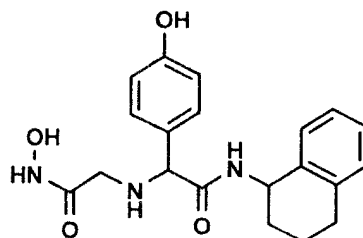
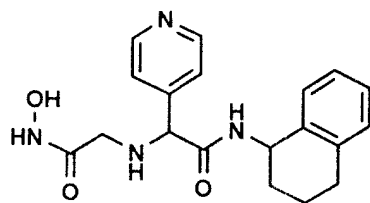
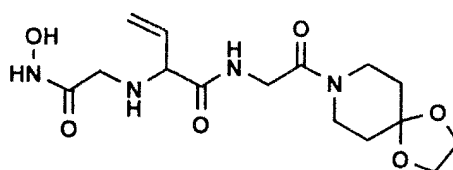
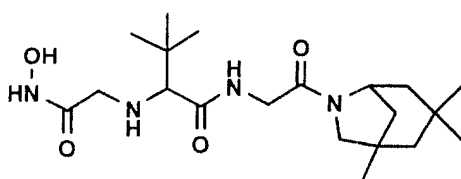
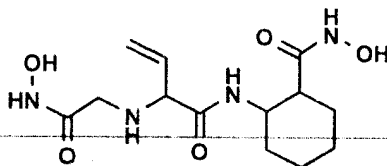
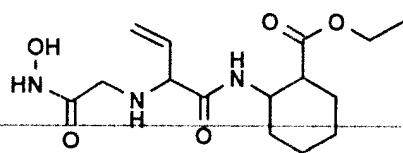
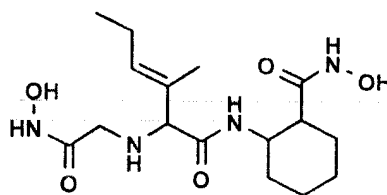
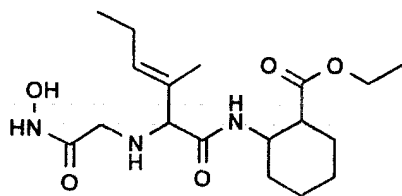
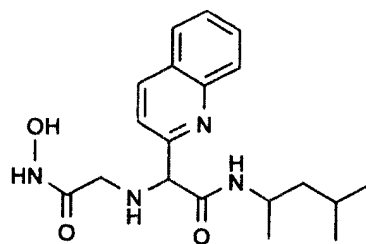
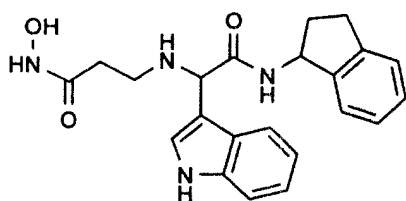
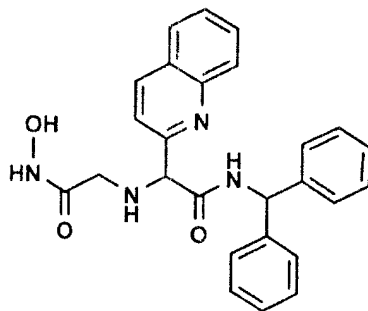
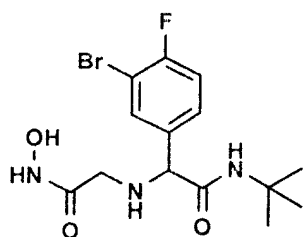
1 mmol de l'isonitrile (II), 1 mmol du composé carbonyle (III) et 1 mmol du dérivé de l'acide aminé (IV) sont dissous en 5 ml de méthanol et remués à une température ambiante pendant 24 heures. La réaction peut être effectuée, selon le

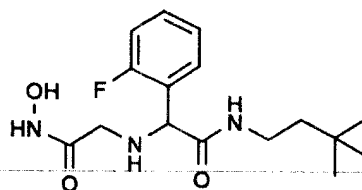
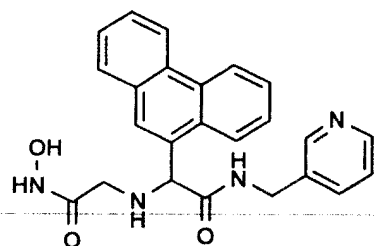
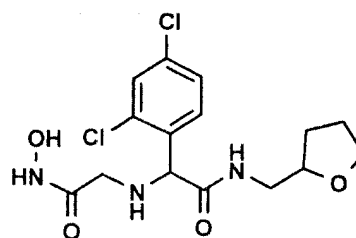
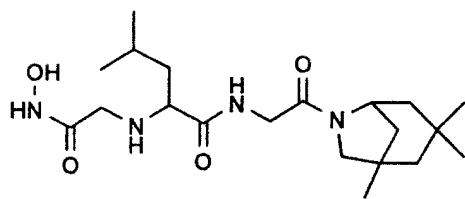
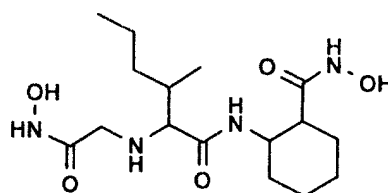
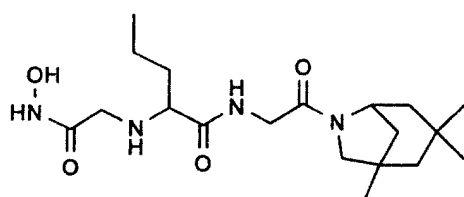
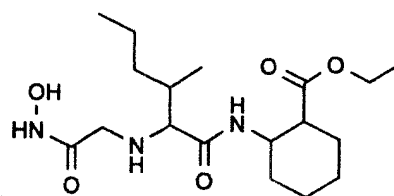
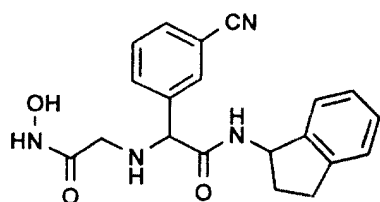
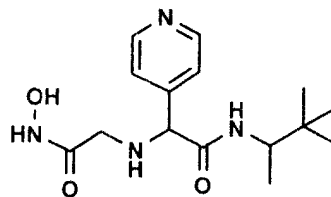
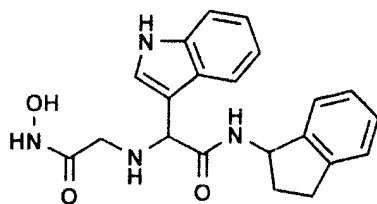
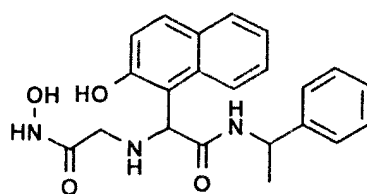
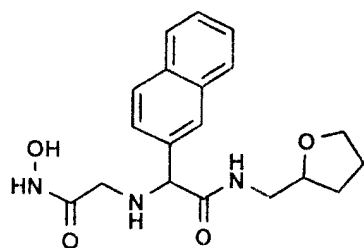
besoin, en présence d'un catalyseur, comme, par exemple, l'acide p-toluenesulphonique ou le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Ensuite, 10 équivalents de l'hydroxylamine (50 % dans  $\text{H}_2\text{O}$ ) sont ajoutés et l'on remue pendant 12 heures. Après avoir enlevé le dissolvant, les groupes protecteurs présents sont enlevés et le produit désiré est alors épuré par la HPLC (CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE SOUS HAUTE PRESSION).

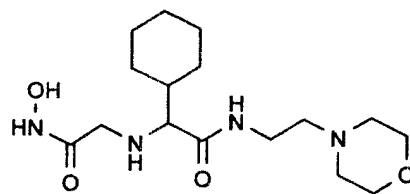
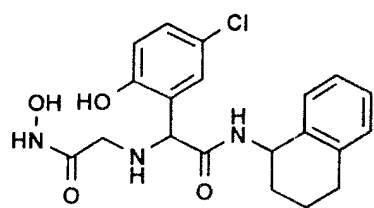
Les composés suivants ont été préparés conformément à la procédure générale et ont été caractérisés au moyen de HPLC-MS et LCMS-CLND.







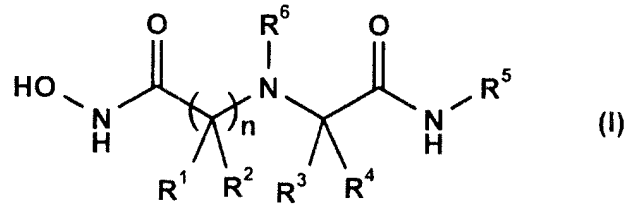






## REVENDEICATIONS

1. Les composés de la formule (I)



où

R1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R2 est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R5 est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

R6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkylique, alcényl, alkynyl, hétéroalkyl, aryle, hétéroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, hétéroalkylcycloalkyl, hétérocycloalkyl, aralkyl ou hétéroaralkyl ;

ou deux des radicaux R1, R2, R3, R4 et R6 font partie simultanément d'un anneau facultativement substitué de cycloalkyl ou de hétérocycloalkyl et

n est 1, 2 ou 3,

ou un sel pharmaceutique acceptable, solvate ou hydrate ou une formulation pharmaceutique acceptable de ces derniers.

2. Des composés selon la revendication 1, où R1 est un atome d'hydrogène.

3. Des composés selon la revendication 2, où R2 est un atome d'hydrogène.
4. Des composés selon les revendications de 1 à 3, où n est 1.
5. Des composés selon les revendications de 1 à 4, où R3 est un atome d'hydrogène.
6. Des composés selon les revendications de 1 à 5, où R6 est un atome d'hydrogène.
7. Une composition pharmaceutique comportant un composé selon les revendications de 1 à 6 et facultativement des porteurs et/ou adjuvants.
8. L'utilisation des composés ou de la composition pharmaceutique selon les revendications de 1 à 8 dans l'inhibition des métalloprotéinases.
9. L'utilisation des composés ou de la composition pharmaceutique selon les revendications de 1 à 8 dans l'inhibition du deformylase de peptide (PDF).
10. L'utilisation des composés ou de la composition pharmaceutique selon les revendications de 1 à 8 dans le traitement et/ou l'inhibition des maladies modifiées par l'activité de métalloprotéinases.
11. L'utilisation des composés ou de la composition pharmaceutique selon les revendications de 1 à 8 dans le traitement et/ou l'inhibition des maladies modifiées par l'activité du deformylase de peptide (PDF).