

EXAMEN EUROPEEN DE QUALIFICATION 2011

Epreuve B(Ch)

Chimie

Cette épreuve contient :

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| * Annexe 1
Demande de brevet | 2011/B(Ch)/FR/1-12 |
| * Annexe 2
Notification | 2011/B(Ch)/FR/13-14 |
| * Annexe 3
Document 1 | 2011/B(Ch)/FR/15-16 |
| * Annexe 4
Document 2 | 2011/B(Ch)/FR/17-20 |
| * Annexe 5
Lettre du demandeur | 2011/B(Ch)/FR/21 |

Annexe 1 (Demande de brevet)

Compositions et utilisation de ces compositions en médecine

[0001] La présente demande concerne de nouveaux composés très utiles dans le traitement des ulcères gastriques appelés aussi ulcères de l'estomac. La demande concerne également les utilisations de ces composés et une méthode pour leur préparation. La demande décrit aussi des compositions dans lesquelles sont utilisés ces composés.

[0002] Entre 10 et 15 pour cent de la population mondiale souffre d'ulcères gastriques, plus communément appelés ulcères de l'estomac. Un ulcère gastrique est une lésion qui se produit principalement dans la muqueuse de l'estomac ou du duodénum (le segment supérieur de l'intestin grêle); il se produit lorsque des facteurs externes réduisent la capacité de la paroi muqueuse de résister aux effets acidifiants du jus gastrique (mélange d'enzymes digestives et d'acide chlorhydrique). Jusqu'il y a peu les facteurs responsables des ulcères gastriques étaient mal connus; on incriminait couramment un mode de vie stressant et un régime alimentaire malsain.

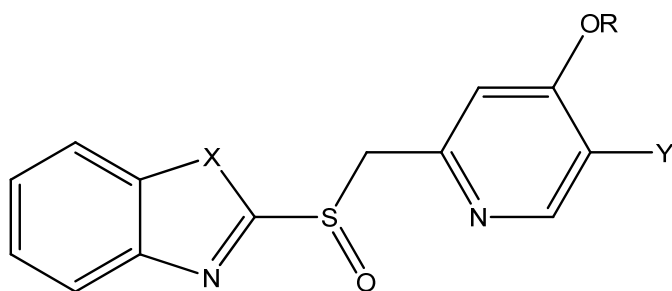
[0003] Le traitement de l'ulcère gastrique a connu d'immenses progrès depuis les années 1970. Auparavant, le traitement classique comportait l'alitement et la prise de composés alcalins (par exemple les sels de calcium, la magnésie et les carbonates).

[0004] Actuellement, les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés. Ils guérissent près de 100% des cas en quatre semaines de traitement en empêchant la formation d'acide dans l'estomac.

[0005] On s'est rendu compte récemment que la bactérie *Helicobacter pylori* influençait défavorablement les troubles liés à l'ulcère gastrique. Le traitement a été amélioré en associant l'inhibiteur de la pompe à protons à des antibiotiques destinés à tuer la bactérie.

[0006] Bien que les médicaments actuellement utilisés pour traiter l'ulcère gastrique donnent des résultats raisonnables, il y a matière à amélioration. A présent, nous proposons une nouvelle classe de composés très utile dans le traitement de l'ulcère gastrique. Ces composés peuvent être utilisés seuls, en mélange les uns avec les autres ou avec, par exemple, des antibiotiques.

[0007] Les nouveaux composés ont la formule générale suivante (formule 1).

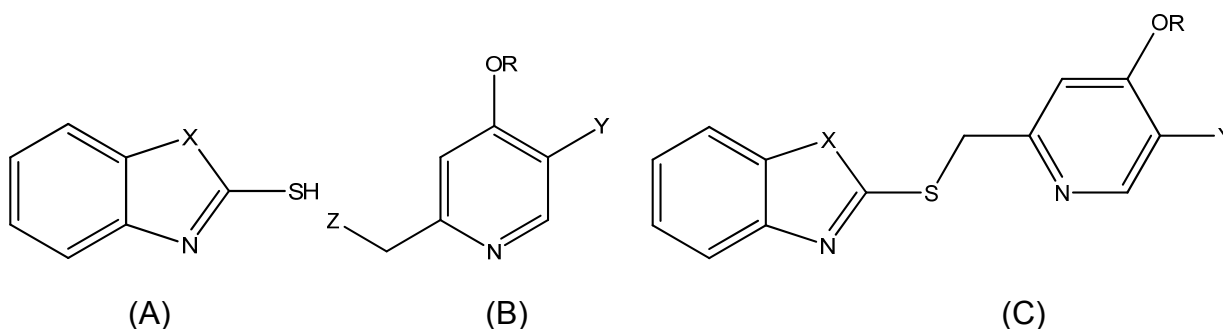


(formule 1)

Cette structure générale est désignée par le terme non officiel de belliake. Aussi, par exemple, si X représente NH, R représente dodécyle et Y phényle, le composé s'appellera azo-3-phényle-4-dodécyle-belliake, dans lequel le groupe dodécyle est un groupe alkyle à 12 atomes de carbones. La nature des substituants Y et R a une forte influence sur les propriétés, bien que tous les composés répondant à cette formule générale soient actifs dans le traitement de l'ulcère gastrique. On peut également faire varier X, ce qui influe aussi sur l'activité. Les substituants R et Y peuvent être choisis indépendamment parmi les groupes alkyle, aryle et hydroxyalkyle. La chaîne alkyle du groupe alkyle et du groupe hydroxyalkyle peut comporter de 3 à 20 atomes de carbone, de préférence de 3 à 6. Les groupes aryles peuvent être choisis parmi les groupes phényle, c'est-à-dire $-C_6H_5$; tolyle, c'est-à-dire $-C_6H_4CH_3$ et xilyle, c'est-à-dire $-C_6H_3(CH_3)_2$. Les groupes alkyles peuvent être choisis parmi les groupes méthyle, c'est-à-dire $-CH_3$; propyle, c'est-à-dire $-C_3H_7$; hexyle, c'est-à-dire $-C_6H_{13}$; octyle, c'est-à-dire $-C_8H_{17}$ et dodécyle, c'est-à-dire $-C_{12}H_{25}$. X est choisi parmi NH, S et O.

[0008] Les composés de la présente invention sont préparés par réaction des composés A et B à une température de -78 à 0°C, en présence d'une base ayant un pKa supérieur à 13 telle que le n-butyllithium, le t-butoxyde de potassium, le diisopropylamide de lithium, le diéthylamide de lithium et l'hydruure de sodium, dans un solvant choisi parmi l'éthoxyéthane, le tétrahydrofurane (THF) et le diméthylformamide. Le composé A est disponible dans le commerce, par exemple chez Zetar Inc. La synthèse du composé B est décrite dans la littérature (cf. H. Plieninger and I. Nogradi, Chem. Ber. 88, 1964 (1955)).

[0009] Le composé C, produit de la réaction, est ensuite oxydé à l'aide d'un agent oxydant choisi parmi le t-butylhydroperoxyde, l'acide peracétique, l'acide m-chloroperbenzoïque et le chlorochromate de pyridinium. Comme solvant, on pourra utiliser le dichlorométhane, le chloroforme ou le toluène. Les températures typiques de réaction sont de 0 à 30°C.



A l'aide de différentes combinaisons de X et des groupes R et Y, on peut adapter les propriétés des composés. Z est un groupe partant choisi parmi Br, I, tosylate et mésylate. Ceci ressort clairement des exemples ci-après. Le groupe R est, de préférence, un groupe alkyle ayant de 3 et 20, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone. En ce qui concerne le groupe Y, de très bons résultats sont obtenus si ce groupe est un groupe aryle.

[0010] En fonction de l'activité des composés en tant que tels, on peut ajouter d'autres composants à la composition pour rendre possible un traitement complet de l'ulcère gastrique. Dans le cas où l'inhibition de la pompe à protons n'est pas suffisante, on peut ajouter un autre inhibiteur de la pompe à protons. De tels inhibiteurs de la pompe à protons sont bien connus de l'état de la technique. On peut ajouter un antibiotique lorsque l'élimination de *Helicobacter pylori* est nécessaire. Ces antibiotiques sont également connus et facilement accessibles à l'homme du métier.

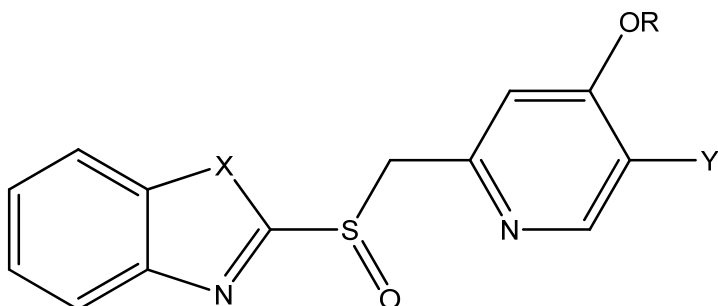
[0011] Des effets secondaires sont souvent présents, comme pour la plupart des médicaments. Pour les composés belliake, ces effets secondaires sont principalement des maux de tête et des vertiges. Ces effets secondaires peuvent toutefois être minimisés par un choix judicieux des groupes R et Y. En particulier, les composés dans lesquels R et Y sont des groupes alkyles présentent des effets secondaires minimaux.

[0012] Les composés ne sont évidemment pas utilisés tels quels, mais sous forme de comprimés. Des méthodes connues de l'état de la technique sont utilisées pour fabriquer ces comprimés, par exemple en mélangeant les ingrédients puis en les comprimant dans une presse à comprimés. Les ingrédients comprennent, avec le ou les agents actifs, un liant, des lubrifiants, des désintégrants (pour faire en sorte que le comprimé se désagrège dans le tube digestif), et des édulcorants ou des arômes. Tous ces ingrédients sont bien connus de l'homme du métier des techniques de production de comprimés.

[0013] Pour optimiser l'efficacité du traitement de l'ulcère gastrique, il peut s'avérer nécessaire d'ajouter un inhibiteur de la pompe à protons et/ou un ou plusieurs antibiotiques. N'importe quel inhibiteur de la pompe à protons connu de l'état de la technique peut être utilisé, par exemple le rabéprazole. De même, l'antibiotique pouvant s'avérer utile à être utilisé avec les composés de la présente invention n'est pas limité, pour autant qu'il soit actif contre *Helicobacter pylori*. Des exemples d'antibiotiques appropriés sont l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. Les antibiotiques peuvent être utilisés seuls ou en mélange. Si l'un quelconque de ces composants est ajouté, c'est dans le même comprimé que le composé selon l'invention.

Exemples :

[0014] Plusieurs composés répondant à la formule (1) ont été synthétisés dans les exemples suivants. On a fait varier X, Y et R afin d'étudier les variations dans les activités de ces composés.



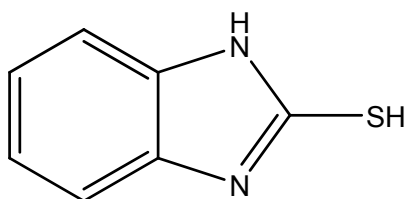
(formule 1)

Le procédé décrit ci-dessus a été utilisé pour synthétiser ces composés. Le même procédé a été utilisé pour tous les composés. Il est illustré dans l'exemple préparatif suivant :

EXEMPLE DE PREPARATION

Préparation du 2-[4-pentyloxy-5-phényle-pyrid-2-yle]-méthylthiobenzimidazole, ci-après dénommé "désoxy-azo-3-phényle-4-pentyle-belliake"

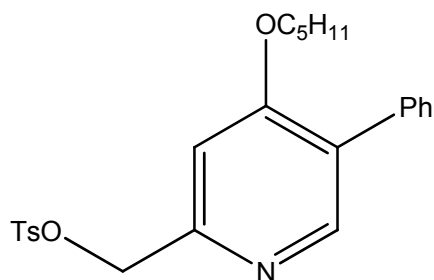
15 g (0,1 mol) de 1H-benzimidazole-2-thiol (formule A1) (obtenu chez Zetar Inc.)



(formule A1)

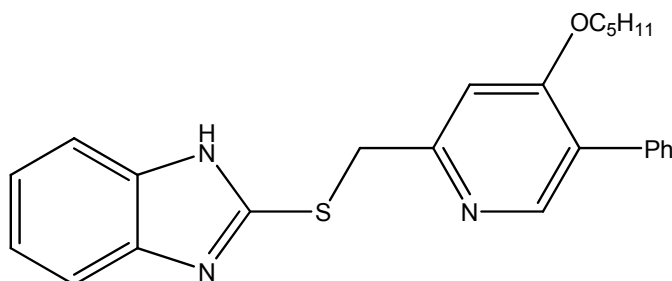
ont été dissous dans du THF sec (200 ml) à 0°C sous azote. On a ajouté au goutte à goutte et sous agitation du n-butyllithium 0,1 mol (50 ml de solution 2 M) dans du THF.

On a ajouté 42,5 g (0,1 mol) de 2-tosyloxyméthyle-4-pentyloxy-5-phénylpyridine (formule B1) (obtenu chez Zetar Inc.)



(formule B1)

dissous dans du THF (100 ml) au goutte à goutte et sous agitation. Après agitation pendant une heure, le mélange est versé dans de l'eau (500 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 2 500 ml). Les extraits à l'acétate d'éthyle sont séchés sur du sulfate de magnésium. On fait évaporer l'acétate d'éthyle, et le résidu solide est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/hexane (60/40) pour donner du 2-[4-pentyloxy-5-phényle-pyrid-2-yl]-méthylthiobenzimidazole ou "désoxy-azo-3-phényle-4-pentyle-belliaké" (formule C1).



(Formule C1)

20,3 g sous la forme de paillettes incolores; point de fusion de 146-147°C.

Analyse élémentaire : Calculé : C 71,4%, H 6,2%, N 10,4%, S 7,9%

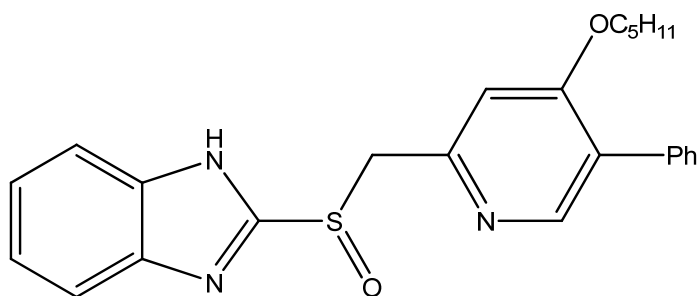
Trouvé : C 71,3%, H 6,2%, N 10,5%, S 8,0%

Préparation du azo-3-phényle-4-pentyle-belliaké

À une solution de 20,2 g (0,05 mol) de "désoxy-azo-3-phényle-4-pentyle-belliaké" (formule C1) dans le chloroforme (200 ml) à 0°C, on a ajouté au goutte à goutte une solution de 9,5 g (0,055 mol) d'acide m-chloroperbenzoïque dissous dans le chloroforme.

Après agitation pendant 30 minutes, la solution est lavée à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (100 ml), séchée sur du sulfate de magnésium, puis concentrée.

Le résidu est recristallisé dans un mélange d'acétone/éther isopropylique pour donner du "azo-3-phényle-4-pentyle-belliake" (formule 1a).



(Formule 1a)

18,9 g sous la forme d'aiguilles jaune pâle; point de fusion de 170-171°C.

Analyse élémentaire : Calculé : C 68,7%, H 6,0%, N 10,0%, S 7,6%

Trouvé : C 68,9%, H 5,9%, N 10,0%, S 7,6%

[0015] Les composés sont mis sous forme de comprimés en vue de tester l'activité. Les activités indiquées dans les tableaux sont exprimées par le facteur bien connu d'inhibition de la pompe à protons (ppif) et du facteur de décroissance pylorique (pdf) c'est-à-dire le degré d'élimination de la bactérie *Helicobacter pylori*. Conçus et mis au point par Rennie Gaviscon, ces deux facteurs sont largement acceptés dans le métier et sont décrits dans le Journal of Microbiology and Biotechnology 2, 106-114, (1978). Les deux facteurs sont des grandeurs sans dimensions et varient de zéro à 100, le chiffre 100 correspondant respectivement à une inhibition totale de la pompe à protons et à une élimination totale de *H. pylori*.

Exemples 1 à 17 :

[0016] Dans les exemples 1 à 11, on a synthétisé un grand nombre de composés dans lesquels le groupe X est NH. Ces composés sont testés du point de vue de leur efficacité dans le traitement de l'ulcère gastrique.

Tableau 1 : Composés belliakes azotés testés du point de vue de l'inhibition de la pompe à protons et le degré d'élimination de *Helicobacter pylori*.

	X	Y	R	Facteur d'inhibition de la pompe à protons (ppif)	Degré d'élimination de pylori (pdf)
exemple 1	NH	méthyle-	propyle-	12	83
exemple 2	NH	méthyle-	phényle-	65	10
exemple 3	NH	octyle-	dodécyle-	60	10
exemple 4	NH	octyle-	phényle-	60	9
exemple 5	NH	phényle-	propyle-	85	79
exemple 6	NH	phényle-	dodécyle-	89	18
exemple 7	NH	phényle-	phényle-	55	5
exemple 8	NH	xylyle-	propyle-	81	82
exemple 9	NH	xylyle-	dodécyle-	85	20
exemple 10	NH	tolyle-	propyle-	76	70
exemple 11	NH	tolyle-	hexyle-	80	75

[0017] Comme on le voit, certains belliakes sont d'excellents inhibiteurs de la pompe à protons, tandis que d'autres sont de très bons éliminateurs de *H. pylori*. Certains belliakes ont une bonne activité sur les deux plans.

[0018] Des tests similaires, mais moins extensifs, ont été effectués sur des belliakes dans lesquels le groupe X est O et S. Les résultats de ces expériences figurent aux tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Composés belliakes oxygénés testés du point de vue de l'inhibition de la pompe à protons et le degré d'élimination de *Helicobacter pylori*

	X	Y	R	Facteur d'inhibition de la pompe à protons (ppif)	Degré d'élimination de pylori (pdf)
exemple 12	O	méthyle-	propyle-	15	69
exemple 13	O	octyle-	dodécyle-	50	8
exemple 14	O	phényle-	propyle-	79	68

Tableau 3 : Composés belliakes soufrés testés du point de vue de l'inhibition de la pompe à protons et le degré d'élimination de *Helicobacter pylori*

	X	Y	R	Facteur d'inhibition de la pompe à protons (ppif)	Degré d'élimination de pylori (pdf)
exemple 15	S	méthyle-	propyle-	9	70
exemple 16	S	octyle-	dodécyle-	40	7
exemple 17	S	phényle-	propyle-	88	76

Exemple 18 :

[0019] Dans l'exemple suivant, on teste des compositions qui contiennent des combinaisons de belliake et d'un antibiotique en vue d'optimiser les propriétés.

Amoxicilline et/ou métronidazole sont utilisés comme antibiotique.

L'azo-3-phényle-4-dodécyle-belliake est utilisé comme composé selon l'invention. Ce composé a été choisi parce qu'il présente le facteur d'inhibition de la pompe à protons le plus élevé. Différentes quantités d'antibiotique ont été utilisées. On fait varier également le rapport entre ces antibiotiques.

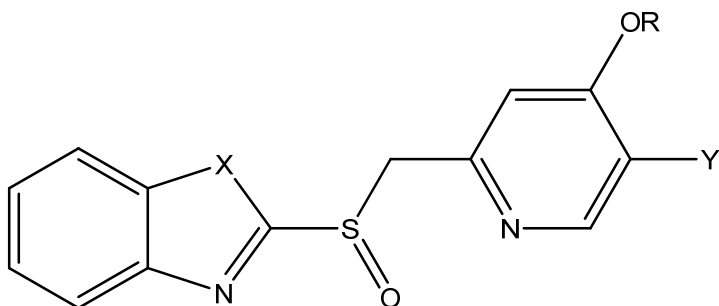
Tableau 4 : Compositions d'azo-3-phényle-4-dodécyle-belliake (NPDB) avec différentes quantités d'amoxicilline et/ou de métronidazole

	NPDB (% en poids)	Amoxicilline (% en poids)	Métronidazole (% en poids)	ppif	pdf
composition A	50	50	0	89	79
composition B	50	0	50	88	67
composition C	50	25	25	89	86
composition D	33,3	33,3	33,3	77	90

[0020] Il ressort de ce tableau que le mélange de NPDB avec un ou deux antibiotiques permet d'obtenir des compositions ayant une bonne inhibition de la pompe à protons et un bon degré d'élimination de *Helicobacter pylori*. Le NPDB ne semble pas influencer l'activité des antibiotiques, pas plus que les antibiotiques ne semblent influencer l'activité du NPDB.

Revendications

1. Composé de formule (1)



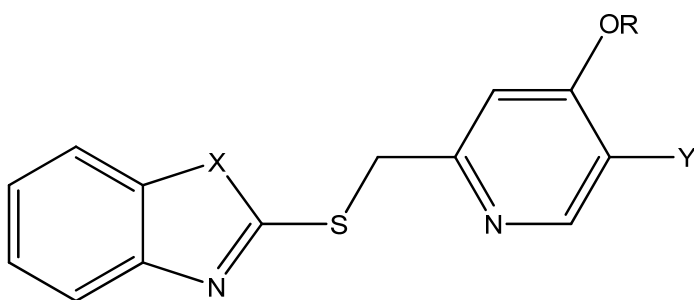
dans lequel X est choisi parmi NH, O et S

R est choisi parmi les groupes aryle, alkyle ou hydroxyalkyle

Y est choisi parmi les groupes aryle, alkyle ou hydroxyalkyle.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel les groupes alkyle et hydroxyalkyle ont de 3 à 20 atomes de carbones, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone.
3. Composé selon la revendication 1, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes phényle, xylyle et tolyle.
4. Composé selon la revendication 2, dans lequel les deux groupes R et Y sont des alkyles.
5. Composé selon la revendication 1 pour son utilisation en médecine.
6. Composé selon la revendication 1 pour son utilisation dans le traitement des ulcères gastriques.
7. Composition comprenant le composé des revendications 1 à 4 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Comprimé comprenant la composition de la revendication 7.

9. Composé de formule (C) :

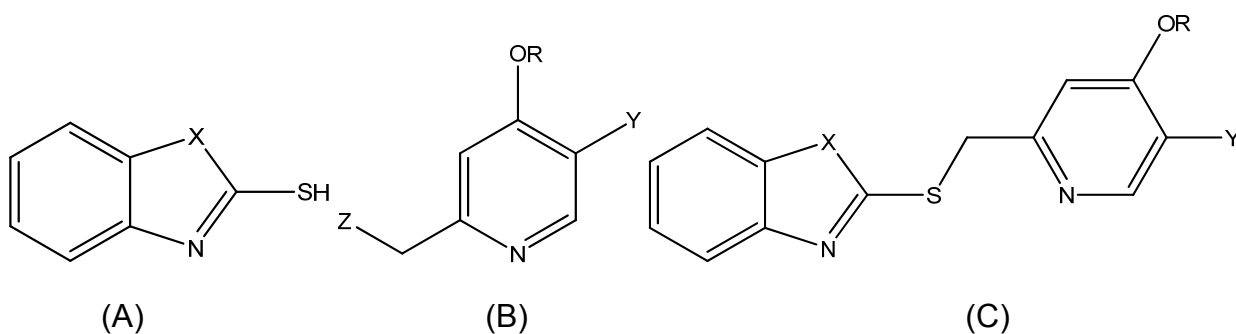


dans lequel X est choisi parmi NH, O et S

R est choisi parmi les groupes aryle, alkyle ou hydroxyalkyle

Y est choisi parmi les groupes aryle, alkyle ou hydroxyalkyle

10. Procédé de préparation du composé de la revendication 1, comprenant les étapes suivantes: (1) de réaction du composé A avec le composé B à une température de -78 à 0°C, en présence d'une base ayant un pKa supérieur à 13 telle que le n-butyllithium, le t-butoxyde de potassium, le diisopropylamide de lithium, le diéthylamide de lithium et l'hydruire de sodium, dans un solvant choisi parmi l'éthoxyéthane, le tétrahydrofurane et le diméthylformamide pour former le composé C; et (2) d'oxydation du composé C avec un agent oxydant choisi parmi le t-butylhydroperoxyde, l'acide peracétique, l'acide m-chloroperbenzoïque et le chlorochromate de pyridinium, dans un solvant choisi parmi le dichlorométhane, le chloroforme ou le toluène, les composés A, B et C étant définis comme suit :



dans lequel Z est un groupe partant choisi parmi Br, I, tosylate et mésylate.

Annexe 2 (Notification)

1. Le document 1 divulgue l'azo-3-phényle-4-dodécyle-belliacke (NPDB), le même composé que celui utilisé dans l'exemple 6 de la présente demande. Le NPDB est décrit comme inhibiteur de la pompe à protons, tout comme dans la présente demande. Le composé est également mélangé avec jusqu'à trois antibiotiques, tout comme dans la demande. Le mélange avec des antibiotiques donne un produit complet pour traiter l'ulcère gastrique. Les revendications 1-3 et 5-8 manquent donc de nouveauté par rapport au document 1 (articles 52(1), 54(1) et (2) CBE).
2. Le document 2 divulgue des composés similaires à ceux divulgués dans le document 1. X peut être O, S ou NH. En outre, Y et R peuvent, indépendamment l'un de l'autre, être alkyle, hydroxyalkyle, nitro, amine, aryle ou halogène. Les composés sont utilisés en médecine. L'utilisation comme inhibiteur de la pompe à protons est spécifiquement mentionnée. Les revendications 1-10 manquent donc de nouveauté par rapport au document 2 (articles 52(1), 54(1) et (2) CBE).
3. *Prima facie*, la revendication 9 ne semble pas unitaire avec les revendications 1 à 8, contrairement à l'article 82 CBE. Les revendications 1 à 8 portent sur des composés et des compositions ayant une activité biologique (pour traiter les ulcères gastriques), tandis que le composé de la revendication 9 ne présente pas cette activité. Aucun concept inventif général ne relie donc ces deux inventions.
4. S'il souhaite maintenir sa demande, le demandeur est prié de déposer de nouvelles revendications qui prennent en considération les objections qui précèdent. Il devra veiller à ce que les nouvelles revendications satisfassent aux exigences de la CBE du point de vue de la clarté, de la nouveauté et de l'activité inventive et si nécessaire de l'unité d'invention (articles 84, 54, 56 et 82 CBE). L'attention est également attirée sur le fait que les modifications ne doivent pas introduire des éléments allant au-delà du contenu de la demande telle que déposée initialement (article 123(2) CBE).

5. La lettre de réponse doit indiquer la différence entre les nouvelles revendications et l'art antérieur divulgué dans les documents 1 et 2 et sa signification. Le problème technique à la base de l'invention compte tenu de l'art antérieur le plus proche et la solution apportée à ce problème doivent découler des déclarations du demandeur (règle 42(1)c) CBE et Directives de l'OEB, C-IV, 11.5).
6. Pour faciliter l'examen de la question de savoir si les nouvelles revendications contiennent des éléments allant au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée, il est demandé au déposant d'indiquer de façon précise les passages des pièces de la demande sur lesquels se fondent les modifications proposées (article 123(2) CBE et règle 137(4) CBE).

Annexe 3 (Document 1)

Journal of internal medicine 8(11), pages 112-113, (2008)

[0001] L'ulcère gastrique est une maladie très courante de par le monde. Beaucoup de recherches ont été effectuées afin de trouver des traitements pour cette maladie. Il est désormais certain que pour traiter efficacement cette maladie, on doit empêcher la production d'acide en utilisant un inhibiteur de la pompe à protons et on doit éliminer la bactérie *Helicobacter pylori*.

[0002] Dans nos laboratoires, nous avons synthétisé un nouveau composé qui s'est révélé très utile comme inhibiteur de la pompe à protons. Ce composé est un membre particulier de la famille des composés belliake, qui ont déjà été décrits dans une demande de brevet (document 2). Ce composé belliake spécifique, l'azo-3-phényle-4-dodécyle-belliake (NPDB), a une activité d'inhibition de la pompe à protons bien plus élevée que celle de n'importe lequel des autres composés de la même famille.

[0003] Cet article montre l'utilité de ce composé dans l'inhibition de la pompe à protons, y compris sous forme de comprimés pour un traitement complet de l'ulcère gastrique. Dans ces comprimés, le NPDB est mélangé avec un groupe d'antibiotiques. De cette façon, on obtient un médicament capable d'agir sur tous les symptômes de l'ulcère gastrique.

[0004] Des tests ont été effectués dans lesquels le composé NPDB a été combiné à trois antibiotiques différents, séparément ou en mélange. Les trois antibiotiques sont l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole, bien connus pour leur efficacité contre *Helicobacter pylori*. Ces tests montrent que certaines combinaisons peuvent traiter très efficacement les deux symptômes de l'ulcère gastrique. Dans ces tests, on utilise les paramètres Rennie bien connus, à savoir le ppif (facteur d'inhibition de la pompe à protons) et le pdf (facteur de décroissance pylorique).

Tableau 1 : Compositions d'azo-3-phényle-4-dodécyle-belliaké (NPDB) avec différentes quantités d'amoxicilline, de clarithromycine et de métronidazole.

	NPDB (% en poids)	AMOX (% en poids)	CLAR (% en poids)	METR (% en poids)	ppif	pdf
Mélange A	50	50	0	0	89	79
Mélange B	50	0	50	0	87	75
Mélange C	50	0	0	50	88	67
Mélange D	50	25	25	0	90	88
Mélange E	50	25	0	25	89	86
Mélange F	50	0	25	25	88	70
Mélange G	50	16,7	16,7	16,6	90	93

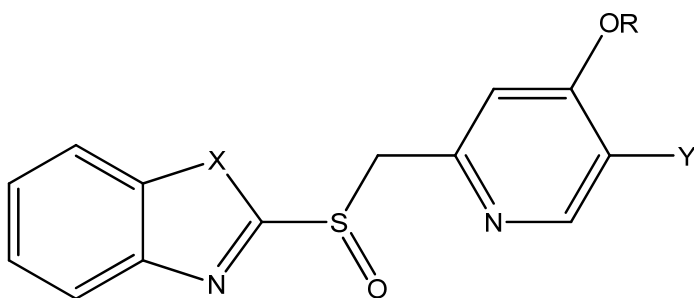
[0005] Comme le montre ce tableau, tous les mélanges présentent une bonne inhibition de la pompe à protons. L'inhibition élevée de la pompe à protons est à peine influencée par la présence d'antibiotiques. La présence de plusieurs antibiotiques a clairement un effet sur l'élimination de *Helicobacter pylori*. Le produit le plus efficace est obtenu avec un mélange des trois antibiotiques.

Conclusions

[0006] Nous avons trouvé que l'azo-3-phényle-4-dodécyle-belliaké (NPDB) est un inhibiteur de la pompe à protons extrêmement utile pour l'utilisation dans le traitement de l'ulcère gastrique. De très bons produits sont obtenus pour le traitement de l'ulcère gastrique à l'aide d'un mélange de le dernier avec les antibiotiques amoxicilline, clarithromycine et métronidazole.

Annexe 4 (Document 2)

[0001] La présente demande concerne une classe de composés entièrement nouvelle qui semble très utile dans un grand nombre d'applications principalement médicales. Ces composés présentent la formule générale suivante :

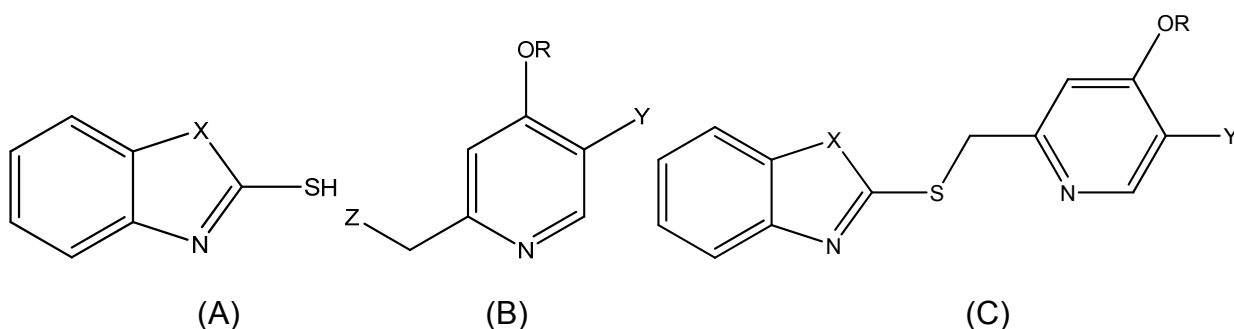


[0002] Les variables dans ces composés sont X et les groupes R et Y. X peut être NH, S ou O. Les groupes R et Y peuvent être identiques ou différents, et peuvent être choisis parmi un grand nombre de substituants : alkyle, hydroxyalkyle, nitro, amine, aryle ou halogène. Les groupes alkyle et hydroxyalkyle doivent avoir une longueur de 3 à 30 atomes de carbone, de préférence de 6 à 10 atomes de carbone. Ils peuvent être ramifiés ou linéaires. Les groupes aryle sont de préférence des groupes phényle, xyle et tolyle.

[0003] Les composés préférés sont ceux dans lesquels à la fois R et Y sont des groupes alkyles, particulièrement ceux ayant de 6 à 10 atomes de carbone.

[0004] Nous proposons le terme belliake pour désigner la structure générale de ces composés. Cela signifie que si, par exemple, X est NH et que R et Y sont des phényles, le composé s'appellera azo-3,4-diphényle-belliake.

[0005] Ces composés peuvent être synthétisés par le procédé suivant. On fait réagir les composés A et B à une température de -78 à 0°C, en présence d'une base ayant un pKa supérieur à 13 telle que le n-butyllithium, le t-butoxyde de potassium, le diisopropylamide de lithium, le diéthylamide de lithium et l'hydrure de sodium, dans un solvant choisi parmi l'éthoxyéthane, le tétrahydrofurane et le diméthylformamide. Z est un groupe partant choisi parmi Br, I, tosylate et mésylate. Le produit C de la réaction de A avec B est ensuite oxydé dans un solvant avec un agent oxydant choisi parmi le peroxyde d'hydrogène, l'acide m-chloroperbenzoïque, l'acide peracétique et l'hypochlorite de sodium. Comme solvant, on peut utiliser le chloroforme, le benzène, le toluène ou les alcools inférieurs. Le procédé d'oxydation peut être effectué à des températures de -50 à 25°C. La plupart des différents composés A et B envisageables sont disponibles sur le marché. Sinon, ils peuvent facilement être synthétisés par l'homme du métier à partir de composés disponibles.



[0006] Les composés ont été testés pour plusieurs applications médicales. L'application la plus prometteuse semble être liée au fait que certains de ces composés peuvent faire office d'inhibiteurs de la pompe à protons dans le traitement de l'ulcère gastrique. Un inhibiteur de la pompe à protons est un composé qui empêche la production de protons, et constitue un des traitements importants de l'ulcère gastrique. Ces composés sont également prometteurs pour le traitement de l'angine de poitrine et de la dysfonction érectile.

Exemple :

[0007] Les composés ont été mis sous forme de comprimés en vue de tester leurs activités. Certains des composés ont été testés pour leur efficacité comme inhibiteurs de la pompe à protons. Le ppif (facteur d'inhibition de la pompe à protons) a été déterminé pour ces composés.

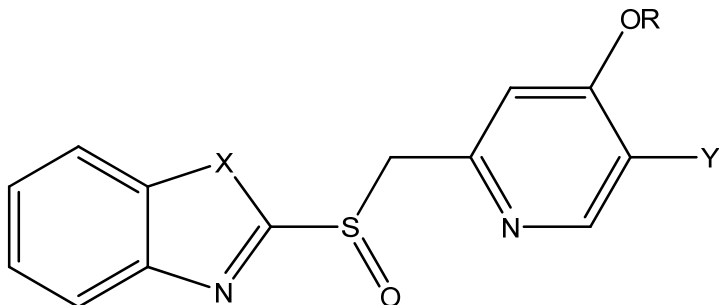
Tableau 1 : Inhibition de la pompe à protons par quelques composés selon la présente invention.

	X	Y	R	Inhibition de la pompe à protons (ppif)
exemple 1	NH	hexyle-	propyle-	45
exemple 2	NH	octyle-	dodécyle-	60
exemple 3	NH	octyle-	octyle-	73
exemple 4	NH	dodécyle-	dodécyle-	65

Il ressort du tableau 1 que certains de ces composés sont très utiles comme inhibiteurs de la pompe à protons.

Revendications

1. Composé de formule :



dans lequel X est choisi parmi NH, O et S

R est choisi parmi les groupes alkyle, hydroxyalkyle, nitro, amine, aryle ou halogène

Y est choisi parmi les groupes alkyle, hydroxyalkyle, nitro, amine, aryle ou halogène.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R et Y sont tous deux des groupes alkyles ayant de 3 à 30 atomes de carbone.
3. Composé selon les revendications 1 et 2 pour son utilisation en médecine.
4. Composé selon les revendications 1 et 2 pour son utilisation comme inhibiteur de la pompe à protons.
5. Composé selon les revendications 1 et 2 pour son utilisation dans le traitement de l'angine de poitrine.
6. Composé selon les revendications 1 et 2 pour son utilisation dans le traitement de la dysfonction érectile.

Annexe 5 (Lettre du demandeur)

Cher M. Avocat,

Suite à notre entretien du 21 février 2011, nous vous communiquons ci-joint les commentaires et instructions concernant la notification de l'OEB en date du 23 août 2010. Comme vous l'avez expliqué, c'est le dernier jour aujourd'hui pour répondre. Aujourd'hui a lieu le voyage annuel de notre société à Honolulu et ainsi, il sera impossible de nous joindre pour obtenir des instructions supplémentaires.

Nous attirons votre attention sur le fait que l'Office des brevets et des marques des États-Unis (USPTO) est sur le point d'accorder la demande équivalente. Devant l'USPTO, nous avons limité nos revendications à Y étant un aryle ayant de 6 à 8 atomes de carbones, et à R étant un alkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone. Nous sommes conscients du fait qu'il existe des différences substantielles entre le système de brevet américain et le système de brevet européen. Néanmoins, nous vous saurions gré de tenter d'obtenir également en Europe au moins une protection pour ce mode de réalisation. Nous tenons à vous informer que nous attachons également beaucoup d'importance à une protection pour l'objet de la revendication 9.

Veuillez utiliser les éléments qui précèdent pour préparer et déposer aujourd'hui même une réponse adéquate. Comme vous le savez, nous ne sommes pas disposés à payer des taxes de revendication lors de la délivrance.

Sincères salutations,

R. de Medici,
Ulceron PLC