(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/000817 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D 213/55, 213/56, 413/12, 401/12, 401/06, A61K 31/4418

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/001581

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2004 (24.06.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/07757 26 juin 2003 (26.06.2003) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BARTH, Francis** [FR/FR]; 65 rue Jacques Brel, F-34070 Montpellier (FR). **HORTALA, Laurent** [FR/FR]; 2 rue de l'Hôtel de Ville, Appt. 21, F-34830 Jacou (FR). **RINALDI-CARMONA, Murielle** [FR/FR]; 2 rue des Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : **VARADY, Peter**; Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

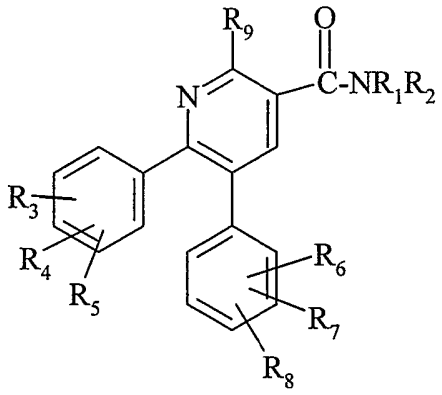
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** DIPHENYLPYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) **Titre :** DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to 5,6-diphenylpyridine-3-carboxamide derivatives of general formula (I), where R_1 = H, or (C_1-C_4) alkyl, R_2 = a monoazo saturated heterocycle of 5 to 7 atoms, the nitrogen atom being substituted with a (C_1 -C_4)alkanoyl, $NR_{10}R_{11}$, a non-aromatic (C_3-C_{10}) carbocycle more than tri-substituted with (C_1-C_4) alkyl, a non-aromatic (C_{11}-C_{12}) carbocycle unsubstituted or mono- or poly-substituted with (C_1-C_4) alkyl, a monooxygenated saturated heterocycle with 5 to 7 atoms, more than tri-substituted with (C_1-C_4) alkyl, or R_1 and R_2, together with the nitrogen atom to which the above are bonded, form a 4-disubstituted piperidin-1-yl group, the salts, solvates and hydrates thereof. The invention further relates to a method for production and therapeutic application thereof.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne des dérivés de 5,6-diphénylpyridine-3-carboxamide, de formule générale (I) dans laquelle - R_1 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ; - R_2 représente un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C_1 -C_4)alcanoyle ; un groupe $NR_{10}R_{11}$; un radical carbocyclique non aromatique en C_3-C_{10} substitué plus de trois fois par un groupe (C_1 -C_4)alkyle ; .un radical carbocyclique non aromatique en C_{11}-C_{12}, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1C_4)alkyle ; un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C_1 -C_4)alkyle ; ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- ; ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/000817 A2

DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

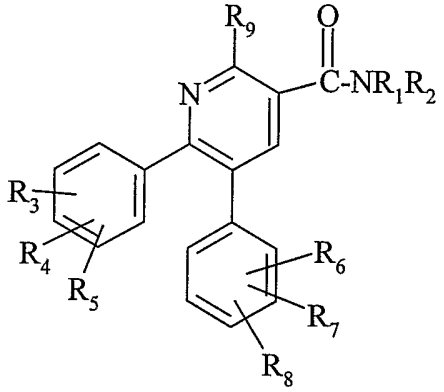
La présente invention a pour objet des dérivés de 5,6-diphénylpyridine-3-carboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine sont décrits dans la demande de brevet internationale publiée sous le n° WO 92/02513. Ces composés sont présentés comme ayant une activité antithrombotique, vasodilatatrice, antiinflammatoire.

Des dérivés de 2,3-diphénylpyridine antagonistes ou agonistes inverses des récepteurs aux cannabinoides CB_1 sont décrits dans la demande de brevet internationales WO 2003/082191.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de 5,6-diphényl-3-pyridine carboxamide qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB_1.

Ainsi la présente invention a pour objet des composés de formule :



(I)

dans laquelle :

- R_1 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_2 représente :
  - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C_1-C_4)alcanoyle ;
  - . un groupe $NR_{10}R_{11}$;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C_3-C_{10} substitué plus de trois fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C_{11}-C_{12}, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
  - . un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;

- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C_1-C_4)alkyle, (C_1-C_4)alcoxy, cyano, aminocarbonyle, (C_1-C_4)alkylaminocarbonyle, di(C_1-C_4)alkylaminocarbonyle, (C_1-C_3)alcanoyle ou (C_1-C_3)alcanoylamino ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle et/ou trifluorométhyle ;
- R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R_9 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou cyano ou un groupement CH_2OH, CH_2CN, ou CH_2O(C_1-C_4)alkyle ;
- R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 7 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant un deuxième atome d'azote, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant ou non un atome d'oxygène, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour

la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I), on distingue les composés dans lesquels :

- R_1 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_2 représente :
  - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C_1-C_4)alcanoyle ;
  - . un groupe $NR_{10}R_{11}$;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C_{11}-C_{12}, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
  - . un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C_1-C_4)alkyle ou (C_1-C_3)alcanoyle ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
- R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R_9 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou cyano ou un groupement CH_2OH ou CH_2O(C_1-C_4)alkyle ;
- R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 7 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, ou (C_1-C_4)alcoxy, méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant un deuxième atome d'azote, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant ou non un

atome d'oxygène, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C_1-C_4)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préférés pour un (C_3-C_7)alkyle.

Par groupe alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C_3-C_{12} comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyle, bicyclo[2.2.1]heptanyle ; l'adamantyle étant préférés.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydropyridin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, les radicaux pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

Par radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3yle, le radical pipéridin-4-yle étant préféré.

Par radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrofuranyle, tétrahydro-2*H*-pyranyle, oxepanyle : le tétrahydrofuranyle étant préféré.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente l'hydrogène ;
- R_2 représente : . un groupe $NR_{10}R_{11}$,
  . un radical carbocyclique non aromatique en C_{11}-C_{12}, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C_1-C_4)alkyle ou (C_1-C_3)alcanoyle ;
- et/ou R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- et/ou R_9 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, méthoxyméthylène ou cyano ;
- R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un atome d'oxygène, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

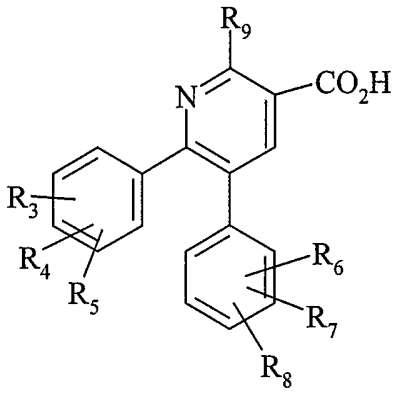
Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ;
- et R_2 représente le groupe 3-amino-2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofurane ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représentent un groupe 4-acétyl-4-phénylpipéridin-1-yle ;
- et/ou au moins l'un des substituants R_3, R_4, R_5 représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome ou un groupe méthoxy ;
- et/ou au moins l'un des substituants R_6, R_7, R_8 représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome ;
- et/ou R_9 représente un groupe méthyle ou méthoxyméthyle.

Tout particulièrement, les composés suivants sont préférés : le 1-(1-(6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthylpyridin-3-yl)-4-phénylpipéridin-4-yl) éthanone, le 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl-N-(2,2,5,5-tetraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide, le -5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydofuran-3-yl)pyridine-3-carboxamide, le 1-(1-(5-(4-bromophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthylpyridin-3-yl)carbonyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone, le 6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide).

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

Ce procédé est caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-2-pyridinecarboxylique de formule :



(II)

dans laquelle R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 et R_9 sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

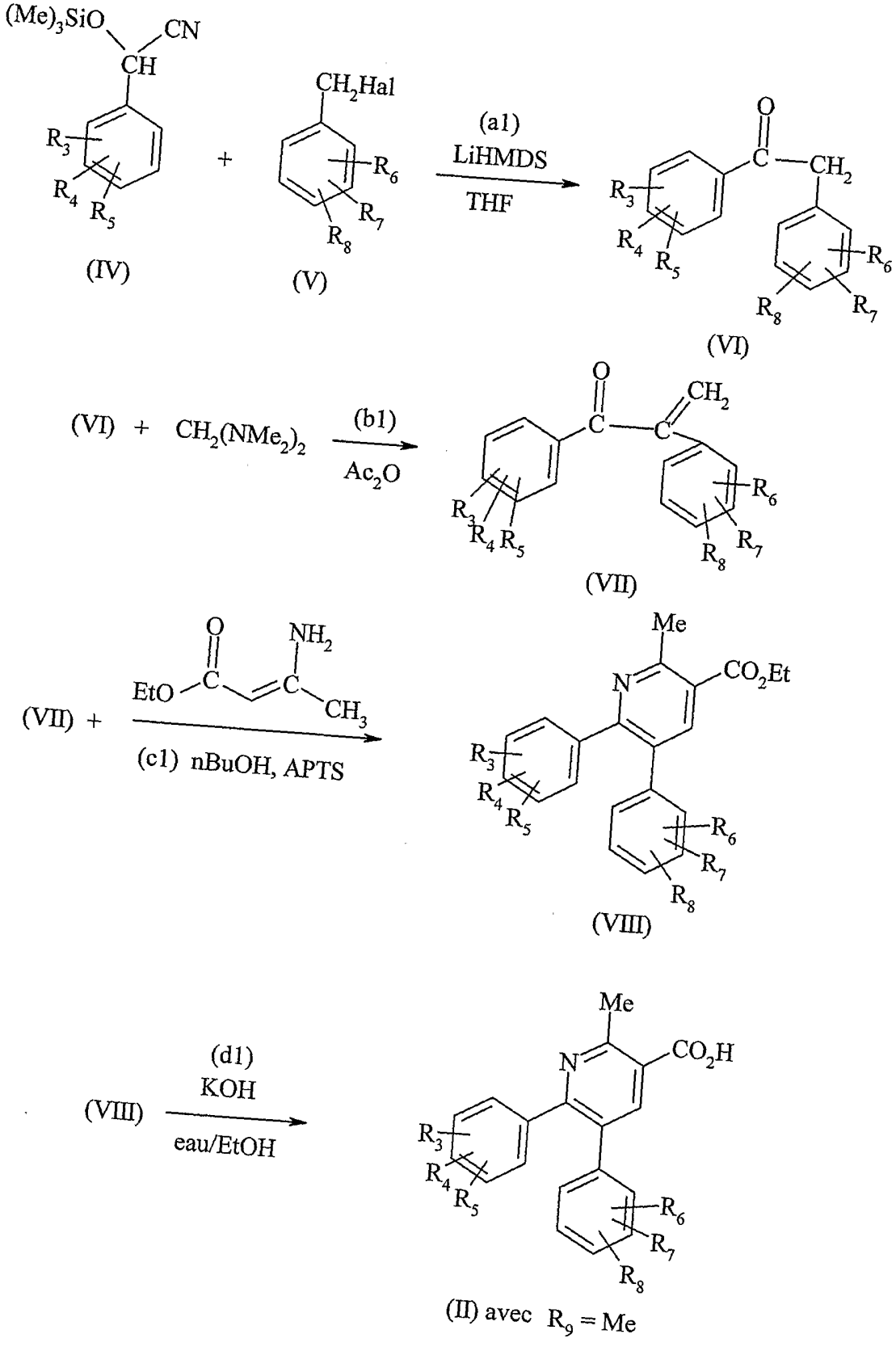
Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C_1-C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP) ou hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR_1R_2, dans un solvant inerte, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

Une variante consiste à préprarer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR_1R_2, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par différents procédés selon la valeur du substituant R_9.

SCHEMA 1


(Me)3SiO
CN
CH
R3
R4
R5
(IV)
+
CH2Hal
R6
R7
R8
(V)
(a1)
LiHMDS
THF
O
C
CH2
(VI)
(VI) + CH2(NMe2)2
(b1)
Ac2O
(VII)
(VII) +
EtO
NH2
CH3
(c1) nBuOH, APTS
Me
N
CO2Et
(VIII)
(VIII)
(d1)
KOH
eau/EtOH
CO2H
(II) avec R9 = Me

5

THF : tétrahydrofurane

LiHMDS : lithium hexaméthyldisilazide

APTS : acide paratoluènesulfonique.

Le schéma 1 explicite un mode de préparation des composés de formule (II) dans laquelle $R_9 = (C_1\text{-}C_4)$alkyle, plus spécifiquement R_9 = Me.

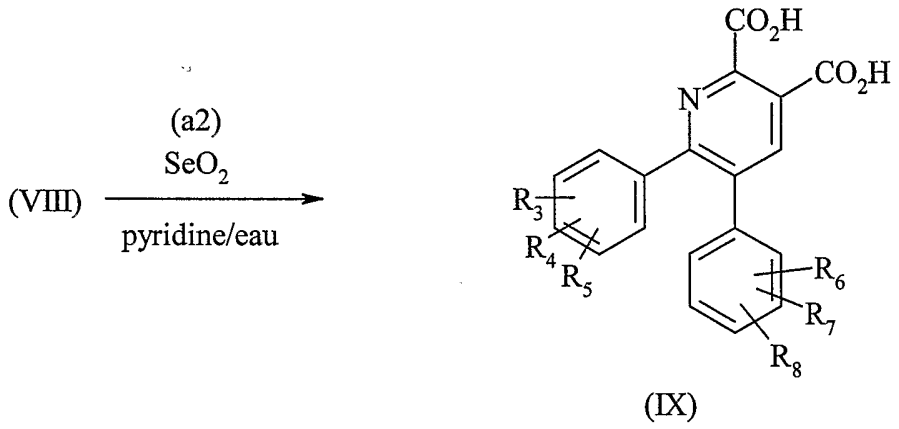
L'étape a1) est effectuée dans un solvant anhydre tel que le THF, elle est initiée à basse température (-78°C) puis on laisse la température revenir à température ambiante (TA).

L'étape b1) est effectuée en présence d'anhydride acétique, à une température comprise entre TA et 100°C.

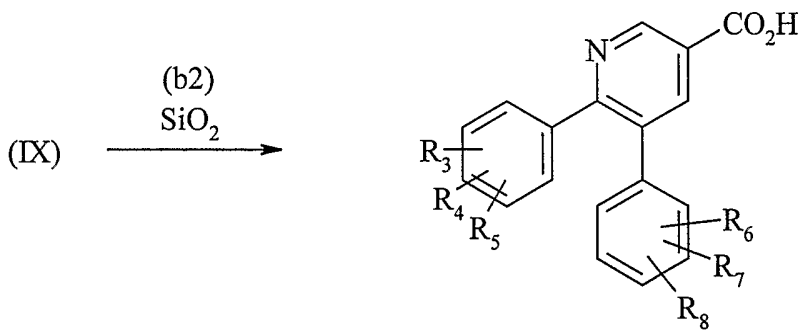
L'étape c1) est effectuée dans un solvant alcoolique tel que le n-butanol, en chauffant à reflux du solvant pendant 6 heures en présence d'un catalyseur tel que l'acide para-toluènesulfonique.

A l'étape d1), on réalise l'hydrolyse de l'ester par chauffage en milieu basique aqueux, dans un solvant tel que l'éthanol.

SCHEMA 2



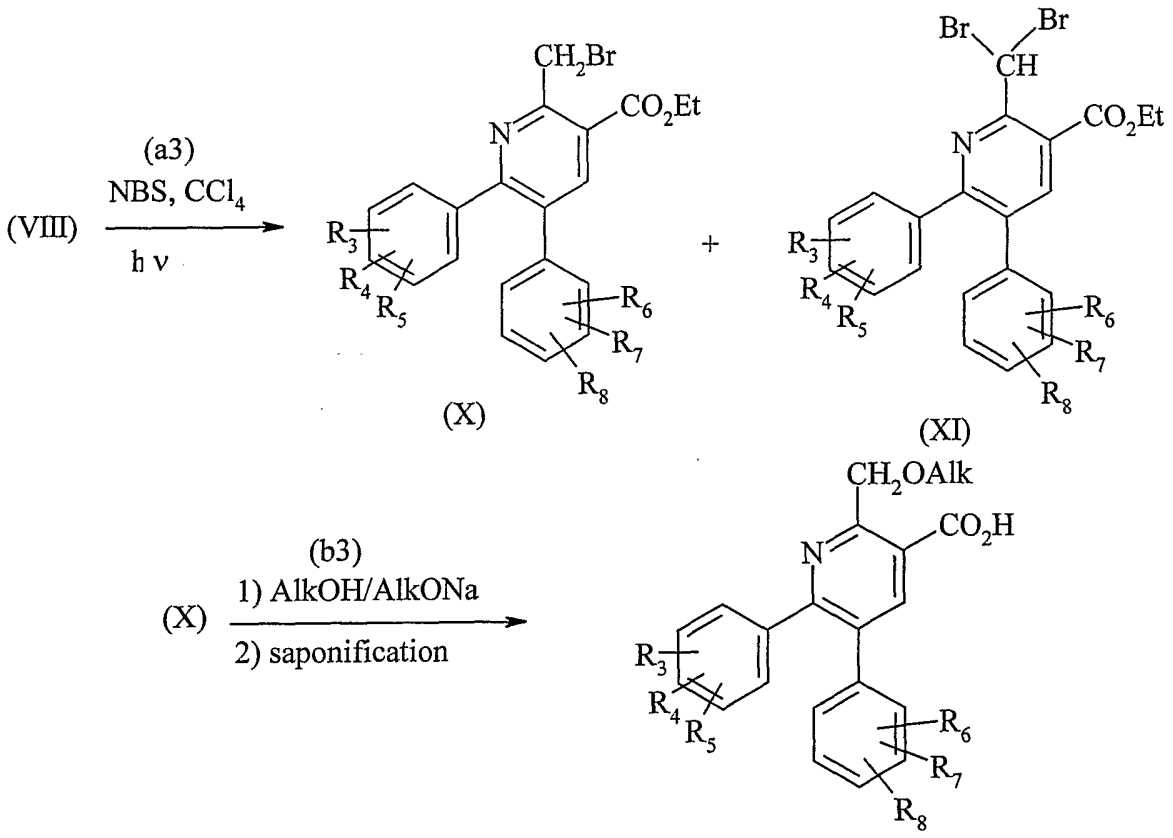
(IX)

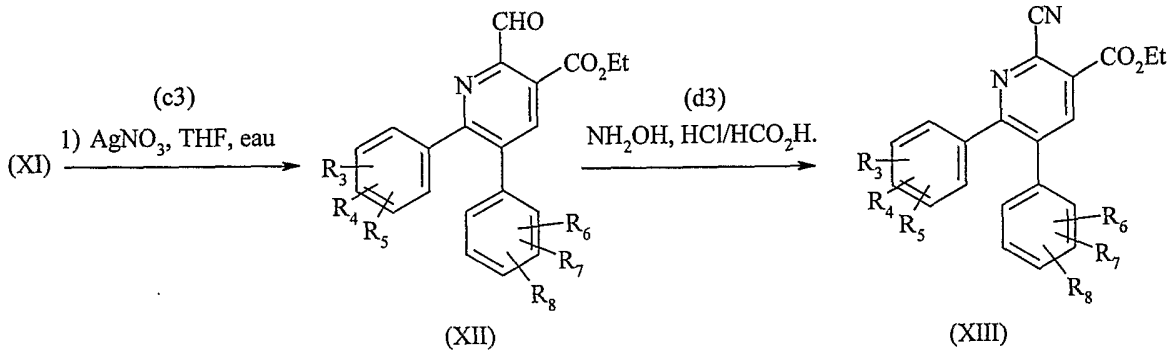


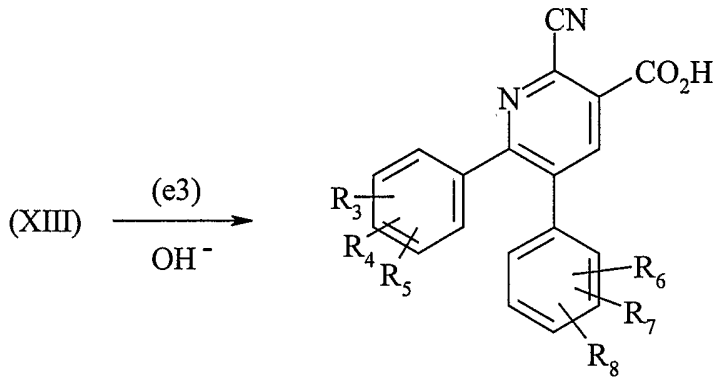
(II) avec R_9 = H

Pour préparer un composé de formule (II) dans laquelle R_9 est un atome d'hydrogène, on traite l'ester de formule (VIII) par un agent oxydant tel que l'oxyde de sélénium dans de la pyridine en milieu aqueux, puis on traite le diacide formé par de la silice à chaud.

SCHEMA 3







(II) avec $R_9 = CN$

(X) $\xrightarrow[2)\ \text{saponification}]{1)\ CN^-\ (f3)}$ (II) avec $R_9 = CH_2CN$

Alk : $(C_1\text{-}C_4)$alkyle

NBS : N-bromosuccinimide.

Les composés de formule (II) dans laquelle R9 représente un groupe cyano, alcoxyméthylène ou cyanométhyle sont préparés à partir de l'ester de formule (VIII). Dans une première étape a3), le groupe R9 = méthyle est substitué par 1 ou 2 atomes de brome par action du N-bromosuccinimide, à chaud, dans un solvant tel que CCl_4 en présence de rayonnement U.V. pour donner un dérivé monobromé (X) et un dérivé dibromé (XI).

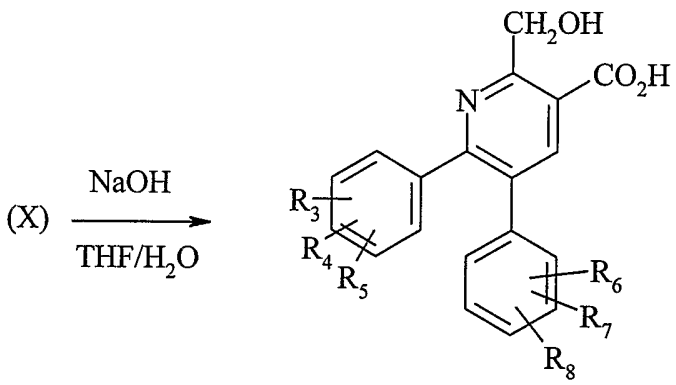
A l'étape e3), le dérivé monobromé (X) est traité par un alcoolate de sodium dans un alcool, par exemple du méthylate de sodium dans le méthanol, puis saponifié en milieu basique, à chaud, pour donner l'acide de formule (II) dans laquelle R9 est le groupe alcoxyméthylène.

A l'étape f3), le dérivé monobromé (X) est traité par le cyanure de tétraméthylammonium dans un solvant tel que le chloroforme, puis saponifié dans des conditions douces, par exemple par LiOH dans un mélange THF/eau pour donner l'acide de formule (II) dans laquelle R9 est le groupe cyanométhyle.

Le dérivé dibromé (XI) est traité par du nitrate d'argent dans le THF aqueux pour former l'aldéhyde (XII) qui est ensuite traité par du chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'acide formique pour donner un dérivé nitrile (XIII). L'ester (XIII) est traité en milieu basique, dans des conditions douces, de préférence par LiOH, pour donner l'acide de formule (II) dans laquelle R9 est le groupe cyano.

Pour préparer un composé de formule (II) dans lequel $R_9 = CH_2OH$, le dérivé monobromé (X) est traité par de la soude, dans un mélange THF/eau, en chauffant à reflux, selon le schéma suivant.

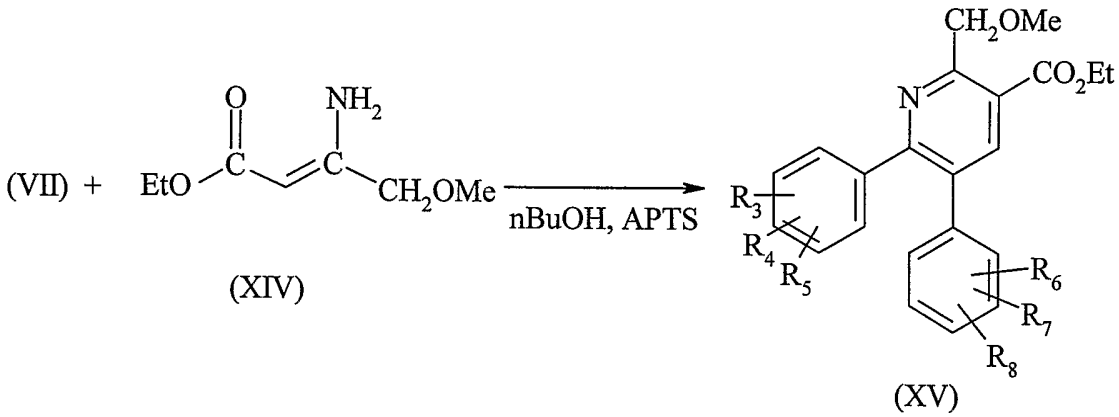
SCHEMA 4



(II) avec $R_9 = CH_2OH$

On peut également préparer un composé de formule (II) dans laquelle $R_3 = CH_2OCH_3$ par la méthode décrite dans le schéma 1 en utilisant à l'étape c1 un réactif approprié selon le schéma suivant :

SCHEMA 5

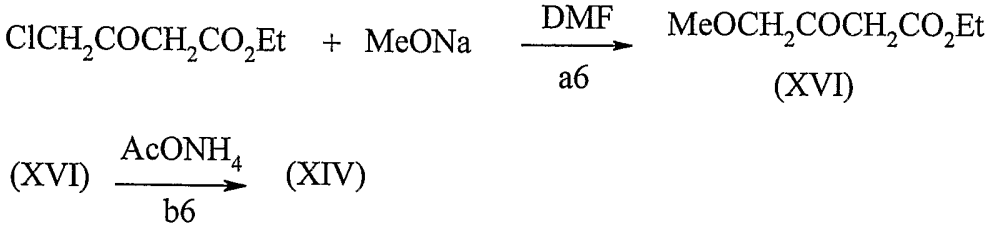


(XIV)

(XV)

Le réactif (XIV) est obtenu delon le schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 6



Les acides 5,6-diphényl-3-pyridinecarboxylique sont généralement connus ; l'acide 6-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique et l'acide 5,6-bis-(4-méthoxyphényl)pyridine-3-carboxylique et leurs esters éthyliques sont décrits dans la demande de brevet internationale WO 2002/055502.

Les amines HNR_1R_2 sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

Dans la présente description on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane

LDA : lithium diisopropylamide

THF : tétrahydrofurane

TFA : acide trifluoroacétique

AIBN : azobis(isobutyronitrile)

TMSCl : triméthylchlorosilane

Et_2O ou Ether : éther éthylique

AcOEt : acétate d'éthyle

Ac_2O : anhydride acétique

nBuOH : n-butanol

APTS : acide *para*-toluènesulfonique

LiHMDS : lithium hexaméthyldisilazide

$KHSO_4/K_2SO_4$: 0,5 mole $KHSO_4$/0,19 mole K_2SO_4 dans 1 litre d'eau

TEA : triéthylamine

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino) phosphonium

PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(pyrrolidino) phosphonium

NBS : N-bromosuccinimide

TA : température ambiante

F : point de fusion.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (M^+) et le temps de rétention (t) en minutes.

On utilise une colonne Symmetry C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à température ambiante, débit 0,4 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 90 % en 10 minutes avec un plateau à 90 % de B pendant 5 minutes.

La détection UV est effectuée à 210 nm ± 8 nm et la détection de masse en mode ionisation positif à pression atmosphérique.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d_6. Pour l'analyse des spectres on utilise les abréviations suivantes : s : singulet ; d : doublet ; m : massif : se : singulet élargi ; dd : doublet de doublet ; mt : multiplet.

Préparation 1

Acide 5-(2,4-dichlorophényl)-6-(4-chlorophényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique.

A) 1-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

Dans 245 ml de THF à 0°C on place 32 g de LiHMDS et on ajoute lentement à -78°C, 40 g de (4-chlorophényl)((triméthylsilyl)oxy)acétonitrile puis 32,64 g de 2,4-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène. On laisse la température revenir à TA pendant une nuit, puis la réaction est hydrolysée par 170 ml d'une solution d'HCl 3N avec piégeage des gaz dans une solution de KOH (4N). Après décantation, la phase organique est évaporée puis reprise dans du DCM et agitée 1 heure avec 170 ml de NaOH (2N). On évapore le DCM puis le composé attendu cristallise dans le pentane. On obtient 38,6 g, F = 119°C.

B) 1-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)prop-2-en-1-one.

On mélange à TA 10 g du composé de l'étape précédente, 17 ml de N,N,N,N-tétraméthylméthanediamine et 17 ml d'anhydride acétique ; on chauffe à 90°C pendant 3 heures puis on laisse revenir à TA. Le mélange est versé dans la glace pilée puis filtré. Le solide est séché sous vide. On obtient 10 g du composé attendu, F = 89°C.

C) Ester éthylique de l'acide 5-(2,4-dichlorophényl)-6-(4-chlorophényl)-2-méthyl pyridine-3-carboxylique.

On prépare, dans 60 ml de n-butanol, un mélange contenant 7 g du composé de l'étape précédente, 2,62 g de 3-aminobut-2-ènoate d'éthyle et 140 mg d'acide *para*-toluènesulfonique puis on chauffe pendant 24 heures à reflux du solvant. On évapore le solvant au trois-quart puis on ajoute 80 ml de pentane à 0°C. On filtre le précipité formé et on concentre le filtrat. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 7 g du composé attendu, F = 114°C.

D) Acide 5-(2,4-dichlorophényl)-6-(4-chlorophényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique.

On place 6 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 300 ml d'EtOH et on ajoute 8 g de potasse. Après quelques minutes d'agitation, on ajoute 5 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 19 heures. On concentre le milieu réactionnel puis on reprend par Et_2O et de l'eau. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par HCl à 10 % puis on extrait au DCM et sèche sur Na_2SO_4. Après lavage à l'heptane, on obtient 5,4 g du composé attendu.

RMN : 2,83 ppm : s : 3H ; 7,2-7,6 ppm : m : 5H ; 7,68 ppm : s : 1H ; 8,11 ppm : s : 1H ; 13,2-13,7 ppm : se : 1H.

Préparation 2

Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

A) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-2,3-dicarboxylique.

On place 2 g de l'acide obtenu à la Préparation 1 dans 7,2 ml de pyridine et 0,8 ml d'eau et on ajoute 1,44 g de dioxide de sélénium puis on chauffe à reflux pendant 3 jours. La solution obtenue est filtrée puis lavée à l'acide acétique. Après évaporation des solvants, on ajoute de la glace pilée et on maintient l'agitation pendant 2 heures. Le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché à l'étuve. Le filtrat est concentré puis filtré sur silice en éluant au DCM. Le produit attendu est mis en réaction tel quel à l'étape suivante.

B) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

Le produit obtenu à l'étape précédente est solubilisé dans le minimum de DCM et imprégné sur 25 g de silice. Après évaporation du solvant, la silice est chauffée à 120°C pendant 8 heures. On extrait le produit formé par DCM + EtOH puis EtOH pur. Après évaporation des solvants, on chromatographie sur silice en éluant par $CHCl_3$ puis $CHCl_3$/MeOH/AcOH (95/3/1,5 ; v/v/v). On obtient 544 mg du composé attendu.

RMN : 5,76 ppm : s : 1H ; 7,2-7,6 ppm : m : 5H ; 7,69 ppm : s : 1H ; 8,19 ppm : s : 1H ; 9,22 ppm : s : 1H ; 13,2-13,9 ppm : se : 1H.

Préparation 3

Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 2-bromométhyl-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

On place 3,8 g d'ester obtenu à la Préparation 1, étape C, dans 39 ml de CCl_4 avec 7,07 g de NBS et on ajoute 10 mg d'AIBN. On chauffe à reflux pendant 24 heures puis on maintient le chauffage sous irradiation U.V. pendant 8 heures. Après refroidissement, on filtre le milieu réactionnel puis le filtrat est chromatographié sur silice en éluant par le DCM ; on obtient 3,1 g d'ester éthylique de l'acide 2,2-

dibromométhyl-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique et 1 g d'ester éthylique de l'acide 2-bromométhyl-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

B) Ester éthylique de l'acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

On place 1 g du composé monobromé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de MeOH puis on ajoute 0,13 g de méthanolate de sodium et on chauffe à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution d'HCl à 10 % puis on évapore le solvant et reprend par AcOEt puis lave à l'eau. Après séchage sur $MgSO_4$, on concentre puis on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 840 mg de l'ester attendu.

C) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

On place 800 mg de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 37 ml d'EtOH et l'on ajoute 1,02 g de KOH puis on laisse 1 heure sous agitation à TA et on ajoute 600 µl d'eau. On chauffe 6 heures à reflux puis on évapore l'éthanol. On reprend par un mélange Et_2O/eau puis on décante. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 2 par addition d'HCl 1N. On obtient 890 mg de l'acide attendu.

RMN : 3,36 ppm : s : 3H ; 4,86 ppm : s : 2H ; 7,2-7,4 ppm : m : 4H ; 7,48 ppm : s : 1H ; 7,68 : s : 1H ; 8,08 ppm : s : 1H ; 13,0-13,8 : se : 1H.

Préparation 3bis

Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

Ce composé peut être également préparé selon le mode opératoire décrit ci-après.

A) 4-Méthoxy-3-oxobutanoate d'éthyle.

Dans 200ml de DMF, on introduit sous azote 14 g d'hydrure de sodium, on refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 6 ml de méthanol dans 100 ml de DMF et on laisse sous agitation 1 heure à 0°C puis une heure à TA. A 0°C, on ajoute 17,32 g de 4-chloro-3-oxobutanoate dans 100ml de DMF et on laisse une nuit sous agitation. On verse le milieu réactionnel dans de l'eau à 0°C puis on extrait au DCM, lave 3 fois à l'eau puis 3 fois par une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est reprise, acidifiée à pH > 4 puis extraite par le DCM, lavée à l'eau 3 fois, puis par une solution saturée de NaCl. On sèche puis concentre à sec. On chromatographie sur Cetite® en éluant par cyclohexane/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 3,90 g du composé attendu sous forme liquide.

B) 3-Amino-4-méthoxybut-2-énoate d'éthyle.

On place sous azote le tamis moléculaire (3Å), 3,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 4 g d'acétate d'ammonium fraichement sublimé, dans 50 ml de cyclohexane, on chauffe à 80°C pendant 1 heure 30 minutes puis une nuit à TA. On filtre et on rince le filtrat par $CHCl_3$. On obtient 2,4 g du composé attendu.

C) Ester éthylique de l'acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

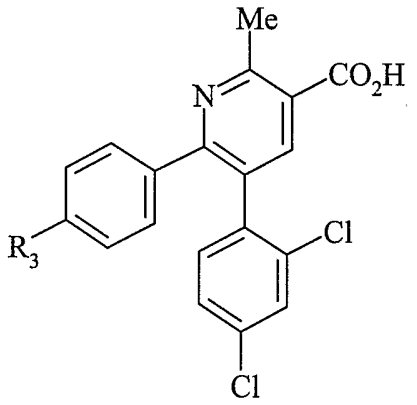
On dissout par chauffage 4,7 g du composé de la Préparation 1, étape B dans 25 ml de n-butanol ; on ajoute 2,29 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de n-butanol puis 0,25 g d'APTS et on chauffe à reflux pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est trituré dans Et_2O à froid. On filtre l'insoluble et on concentre la phase organique puis on chromatographie sur silice en éluant par cyclohéxane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 3,4 g du composé attendu.

G) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

Ce composé est obtenu comme décrit à la Préparation 3, étape C) ci-dessus.

En suivant les modes opératoires décrits dans les préparations ci-dessus, on a également préparé les composés intermédiaires de formule (II) du tableau ci-après.

TABLEAU 1



(II)

Préparations	R_3	F°C
4	OMe	214°C
5	Br	214,5°C

EXEMPLE 1 : Composé 3

1-(1-(6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthylpyridin-3-yl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone.

62,7 mg de l'acide obtenu à la Préparation 1 et 38,6 mg de 1-phényl-1-pipéridin-4-ylacetone sont mis en solution dans 2 ml de DCM et 67,5 ml de triéthylamine. Ensuite on ajoute 104mg de PyBOP, la réaction est laissée sous agitation à TA pendant 2 heures. Après évaporation des solvants, le brut est chromatographié sur silice selon le gradient d'éluant suivant : dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol (99/1 ; v/v), on obtient 52 mg du composé attendu.

EXEMPLE 2 : Composé 10

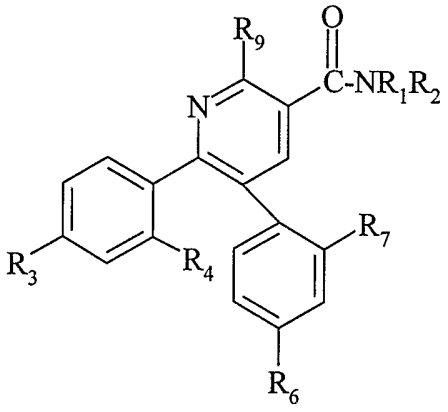
6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl-N-(2,2,5,5-tetraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide.

On place 0,42 g de l'acide obtenu à la Préparation 3 dans 2 ml de DCM et on ajoute 0,34 g de 2,2,5,5-tetraméthyltetrahydrofuran-3-yl) amine, 0,30 g de TEA et 0,60 g de PyBOP et on laisse une nuit sous agitation sous azote. On ajoute une solution de $KHSO_4/K_2SO_4$, on agite vigoureusement puis on extrait au DCM. On lave la phase organique par une solution saturée de $NaHCO_3$ puis de l'eau. On sèche et concentre puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par cyclhéxane/AcoEt (3/1 ; v/v). On obtient 0,54 g du composé attendu.F = 67-69°C.

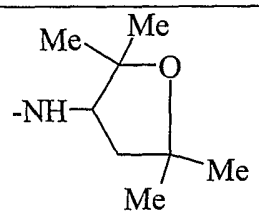
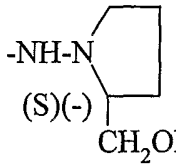
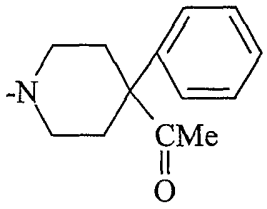
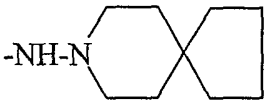
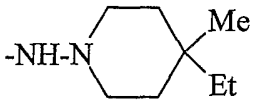
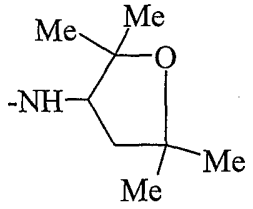
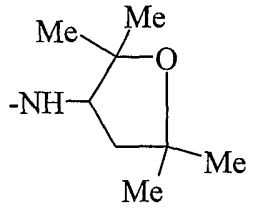
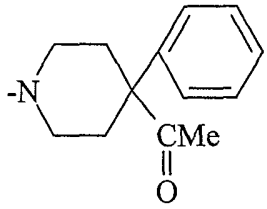
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composé selon l'invention.

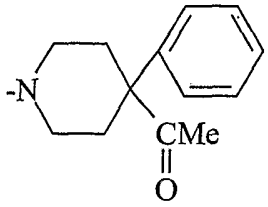
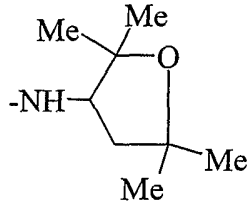
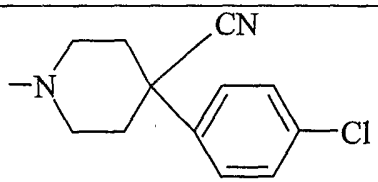
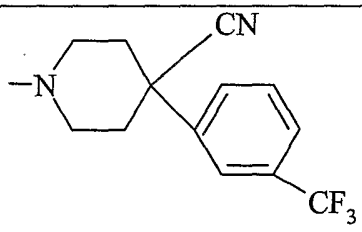
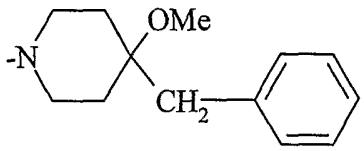
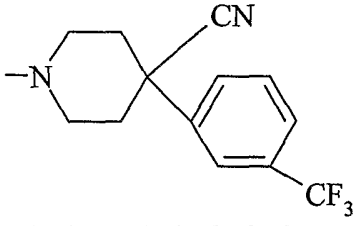
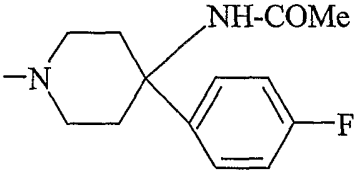
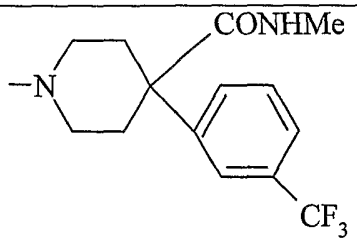
Dans ce tableau Me, Et, nPr, tBu, nPn représentent respectivement les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, *tert*-butyle et n-pentyle.

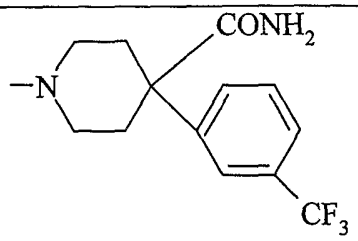
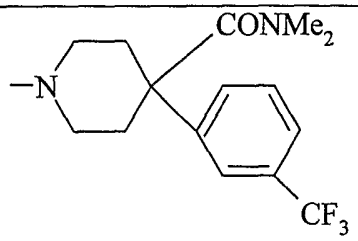
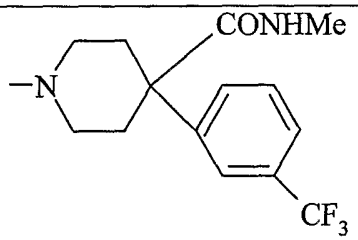
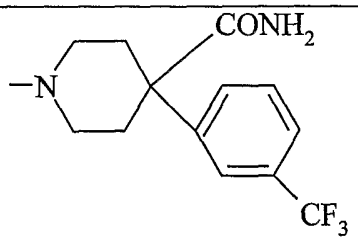
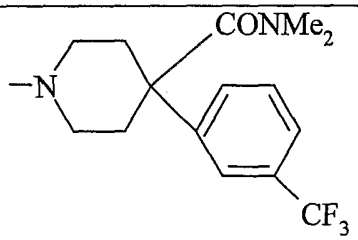
TABLEAU 2



(I)

Composés	R_3, R_4	R_6, R_7	R_9	NR_1R_2	Caractérisation
1	4-Cl	2,4-diCl	Me		$M^+ = 517$ t = 9,88
2	4-Cl	2,4-diCl	Me		$M^+ = 504$ t = 8,94
3	4-Cl	2,4-diCl	Me		$M^+ = 577$ t = 10,57
4	4-Cl	2,4-diCl	Me		$M^+ = 528$ t = 10,63
5	4-Cl	2,4-diCl	Me		$M^+ = 516$ t = 10,47
6	4-OMe	2,4-diCl	Me		F = 115,5°C
7	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 109,4°C
8	2,4-diCl	4-Br	Me		F = 210°C

9	4-Cl	2,4-diCl	CH_2OMe		F = 102°C
10	4-Cl	2,4-diCl	CH_2OMe		F = 67°C
11	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 137°C
12	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 128°C
13	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 110°C
14	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 240°C
15	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 166°C
16	4-Cl	2,4-diCl	Me		F = 138°C

17	4-Cl	2,4-diCl	Me		F = 142°C
18	4-Cl	2,4-diCl	Me		F = 134°C
19	4-Br	2,4-diCl	Me		M^+ = 703 t = 10,57
20	4-Br	2,4-diCl	Me		M^+ = 689 t = 11,05
21	4-Br	2,4-diCl	Me		M^+ = 717 t = 11,96

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB_1.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC_{50} comprise en 5 nM et 1000 nM) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB_1, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

Les composés selon l'invention ont été testés *in vivo* (binding *ex vivo)* chez la souris après l'administration intraveineuse et/ou orale d'un composé de l'invention, selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al. (J. Pharmacol. Exp. Therap., 1998, 284, 644-650).

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter ou à prévenir les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB_1.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TDAH), notamment chez les enfants hyperkinétiques (MBD), ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourrette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulinodépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de l'asthme, de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TDAH), notamment chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique ; pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en association avec un ou plusieurs autres principes actifs utiles pour la prévention et/ou le traitement des maladies indiquées ci-dessus : à titre d'exemple de principes actifs pouvant être associés à un composé de formule (I), on peut citer les antipsychotiques, les anxiolytiques, des agents améliorant la mémoire, des agents anti-parkinson, des anti-épileptiques, des anorexigènes ou d'autres agents anti-obésité, des agonistes

nicotiniques, des inhibiteurs de la monoamine oxidase, des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antihypertenseurs tels que : antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes calciques, beta-bloquants, des anti-diabétiques, des anti-hyperlipémiants, des anti-hypercholestérolémiants, des agonistes PPAR (de l'anglais peroxisome proliferator activated receptor).

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg,

avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	:	50,0 mg
Mannitol	:	223,75 mg
Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
Amidon de maïs	:	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

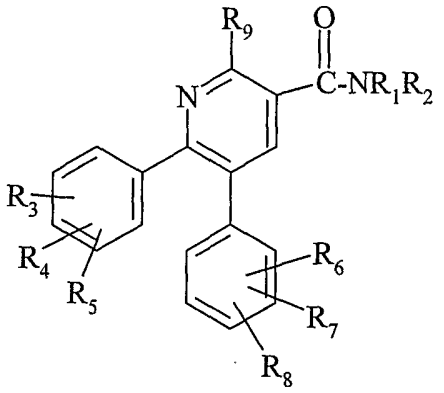
Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



(I)

dans laquelle :

- R_1 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_2 représente :
  - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe alcanoyle ;
  - . un groupe NR_{10}-R_{11} ;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C_3-C_{10}, substitué plus de 3 fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C_{11}-C_{12}, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
  - . un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C_1-C_4)alkyle, (C_1-C_4)alcoxy, cyano, aminocarbonyle, (C_1-C_4)alkylaminocarbonyle, di(C_1-C_4)alkylaminocarbonyle, (C_1-C_3)alcanoyle ou (C_1-C_3)alcanoylamino ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle et/ou trifluorométhyle ;
- R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R_9 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou cyano ou un groupement CH_2OH, CH_2CN ou CH_2O(C_1-C_4)alkyle ;
- R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 7 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant un deuxième atome d'azote, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant ou non un atome d'oxygène, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, méthoxy(C_1-C_2)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

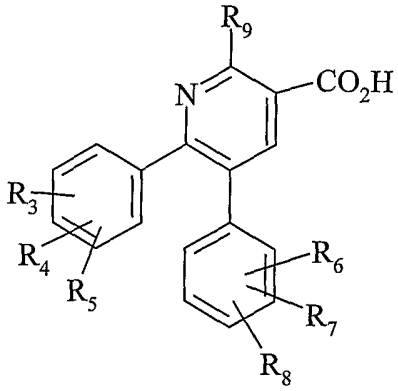
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
- R_1 représente l'hydrogène ;
- R_2 représente : . un groupe $NR_{10}R_{11}$,
  . un radical carbocyclique non aromatique en C_{11}-C_{12}, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C_1-C_4)alkyle ou (C_1-C_3)alcanoyle ;
- et/ou R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- et/ou R_9 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, méthoxyméthylène ou cyano ;
- R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un

atome d'oxygène, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ;
- et R_2 représente le groupe 3-amino-2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofurane ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représentent un groupe 4-acétyl-4-phénylpipéridin-1-yle ;
- et/ou au moins l'un des substituants R_3, R_4, R_5 représentent un atome de chlore ou de brome ou un groupe méthoxy ;
- et/ou au moins l'un des substituants R_6, R_7, R_8 représente un atome de chlore ou de brome ;
- et/ou R_9 représente un groupe méthyle ou méthoxyméthyle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :
- le 1-(1-(6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthylpyridin-3-yl)-4-phénylpipéridin-4-yl) éthanone, le 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl-N-(2,2,5,5-tetraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide,
- le -5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyl tétrahydofuran-3-yl)pyridine-3-carboxamide,
- le 1-(1-(5-(4-bromophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthylpyridin-3-yl) carbonyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone,
- le 6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyl tétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide),
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-3-pyridinecarboxylique de formule :



(II)

dans laquelle R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 et R_9 sont tels que définis pour (I) à la revendication 1, avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I) à la revendication 1.

6. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.
7. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.