

ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

(19)



(11) N°

12805

(51) Inter. Cl. 7

C07C 275/54
C07D 295/12
A61K31/17
A61P 7/12

BREVET D'INVENTION

(21) Numéro de dépôt : 1200400276

(22) Date de dépôt : 28.03.2003

(30) Priorité(s) : DE
11.04.2002 N° 102 15 907

(24) Délivré le : 24.03.2005

(45) Publié le : 11 JUIL 2006

(73) Titulaire(s) :

AVENTIS PHARMADEUTSCHLAND GmbH
Brüningstrasse 50
65929 FRANKFURT (DE)

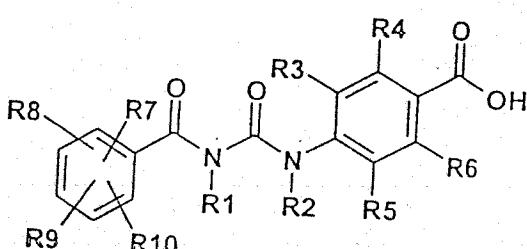
(72) Inventeur(s) : 1- DEFOSSA Elisabeth
Scheidgraben 10
65510 IDSTEIN (DE)
2- KADEREIT Dieter (DE) 3- SCHOENAFINGER Karl (DE)
4- KLABUNDE Thomas (DE) 5- BURGER Hans-Joerg (US)
6- HERLING Andreas (DE) 7- WENDT Karl-Ulrich (DE)
8- VON ROEDERN Erich (DE) 9- ENHSEN Alfons (DE)
10- RIEKE-ZAPP Joerg (DE)

(74) Mandataire : Cabinet CAZENAVE SARL
B.P. 500, YAOUNDE (CM)

(54) Titre : Dérivés d'acyl-4-carboxyphénylurée, procédés pour les préparer et leur utilisation.

(57) Abrégé :

L'invention concerne des dérivés d'acyl-4-carboxyphénylurée, leurs sels tolérés physiologiquement, leurs dérivés physiologiquement fonctionnels et les composés de formule (I) dans laquelle les restes ont les significations indiquées, leurs sels tolérés physiologiquement et procédé pour leur préparation. Les composés conviennent, par exemple, en tant qu'antidiabétiques.



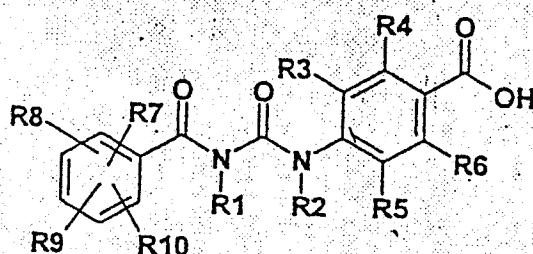
5 L'invention concerne des dérivés d'acyl-4-carboxyphénylurée et leurs sels tolérés physiologiquement et dérivés physiologiquement fonctionnels.

10 Le fascicule de brevet EP 0 193 249 (Duphar) décrit des dérivés d'acylcarboxyphénylurée qui possèdent une activité anti-tumorale.

15 L'invention avait pour objectif de fournir des composés qui peuvent être utilisés pour la prévention et le traitement des diabètes de type 2. En particulier, l'objectif était de rendre disponibles de nouveaux composés qui ont un effet qui est fortement supérieur à celui des composés divulgués dans le fascicule de brevet EP 0 193 249.

20 Par conséquent, l'invention concerne les composés de formule I,

25



dans laquelle

30 R7, R8, R9 et R 10 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br, un groupe OH, NO₂, CN, O-alkyle en C₁-C₆, O-alcényle en C₂-C₆, O-alcynyle en C₂-C₆, O-SO₂-alkyle en C₁-C₄, alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆ ou alcynyle en C₂-C₆, où alkyle, alcényle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl ou Br;

R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué par un groupe OH, O-alkyle en C₁-C₄, NH₂, NH-alkyle en C₁-C₄ ou N-(alkyle en C₁-C₆)₂, O-alkyle en C₁-C₆, CO-alkyle en C₁-C₆, COO-alkyle en C₁-C₆, alkylène en C₁-C₆-COOH ou alkylène en C₁-C₆-COO-alkyle en C₁-C₆,

5 R3 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

10 R4 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

15 R5 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

20 R6 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

25 R6 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

30 R6 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

35 R6 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl,
Br, OR₁₁, COOR₁₁ ou N(R₁₆)(R₁₇) ;

R₁₁ représente un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈,
alcényle en C₂-C₈ ou alcynyle en C₂-C₈, où
5 alkyle, alcényle et alcynyle peuvent être
substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl,
Br, OH ou O-alkyle en C₁-C₄ ;

R₁₂ et R₁₃ représentent, indépendamment l'un de
l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈,
10 alcényle en C₂-C₈, alcynyle en C₂-C₈, cycloalkyle
en C₃-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄,
COO-alkyle en C₁-C₄, COO-alcényle en C₂-C₄,
phényle ou SO₂-phényle, où le cycle phényle peut
être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl,
15 CN, OH, alkyle en C₁-C₆, O-alkyle en C₁-C₆, CF₃,
OCF₃, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆ ou CONH₂ ;
ou R₁₂ et R₁₃ forment, ensemble avec l'atome d'azote
auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 3
à 7 chaînons qui peut contenir jusqu'à 2
20 hétéroatomes supplémentaires du groupe N, O ou S
et où l'hétérocycle peut être substitué, jusqu'à
quatre fois, par F, Cl, Br, OH, Oxo, alkyle en
C₁-C₄ ou N(R₁₄)(R₁₅) ;

R₁₄ et R₁₅ représentent, indépendamment l'un de
l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈,
alcényle en C₂-C₈, alcynyle en C₂-C₈, cycloalkyle
en C₃-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄,
COO-alkyle en C₁-C₄, COO-alcényle en C₂-C₄,
phényle ou SO₂-phényle, où le cycle phényle peut
être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl,
25 CN, OH, alkyle en C₁-C₆, O-alkyle en C₁-C₆, CF₃,
OCF₃, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆ ou CONH₂ ;
R₁₆ et R₁₇ représentent, indépendamment l'un de
l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈,
30 alcényle en C₂-C₈, alcynyle en C₂-C₈, cycloalkyle
en C₃-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄,
COO-alkyle en C₁-C₄, COO-alcényle en C₂-C₄,

phényle ou SO₂-phényle, où le cycle phényle peut être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl, CN, OH, alkyle en C₁-C₆, O-alkyle en C₁-C₆, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆ ou CONH₂ ;

- 5 ou R₁₆ et R₁₇ forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 3 à 7 chaînons qui peut contenir jusqu'à 2 hétéroatomes supplémentaires du groupe N, O ou S et où l'hétérocycle peut être substitué, jusqu'à quatre fois, par F, Cl, Br, OH, Oxo, alkyle en C₁-C₄ ou N(R₁₄)(R₁₅) ;
- 10 en se plaçant toujours dans le cas où au moins l'un des radicaux R₃, R₇, R₈, R₉ et R₁₀ n'est pas l'hydrogène,
- 15 et leurs sels tolérés physiologiquement.

Préférence est donnée aux composés de formule I dans laquelle un ou plusieurs radicaux ont la signification suivante :

- 20 R₇, R₈, R₉ et R₁₀ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br, un groupe OH, NO₂, CN, alkyle en C₁-C₆ ou O-alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
- 25 R₁ et R₂ représentent un atome H ;
- R₃ représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R₁₁, O-phényle non substitué, S-R₁₁, COOR₁₁, N(R₁₂)(R₁₃), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇, -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR₁₁ ou COOR₁₁ ;
- 30 R₄ représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R₁₁, N(R₁₂)(R₁₃) ou alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
- 35

R5 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO_2 , O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$, où alkyle, peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F;

5 R6 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO_2 , O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F;

10 R11 représente un atome H, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$, alkylène en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ -O-alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ ou alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8\text{-OH}$, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;

15 R12 et R13 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$;

ou R12 et R13 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 3 à 7 chaînons qui peut contenir jusqu'à 2 hétéroatomes supplémentaires du groupe N, O ou S et où l'hétérocycle peut être substitué, jusqu'à quatre fois, par F, Cl, Br, OH, Oxo, alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ ou N(R14)(R15) ;

20 R14 et R15 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$, alcényle en $\text{C}_2\text{-}\text{C}_8$, alcynyle en $\text{C}_2\text{-}\text{C}_8$, cycloalkyle en $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$, cycloalkyle en $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$ -alkylène en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$, COO-alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$, COO-alcényle en $\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$, phényle ou SO_2 -phényle, où le cycle phényle peut être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl, CN, OH, alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$, O-alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkyle en $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ ou CONH₂ ;

25 30 et leurs sels tolérés physiologiquement.

Une préférence très particulière est donnée aux composés de formule I dans laquelle un ou plusieurs radicaux ont la signification suivante :

R7, R8, R9 et R10 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br ou un groupe

CH₃ ou CF₃;

- R1, R2, R5 représentent un atome H;
R3 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
R4 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
R6 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
R11 représente un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
R12 et R13 représentent un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈,
ou les deux radicaux R12 et R13 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 5 à 6 chaînons qui peut contenir un atome d'oxygène supplémentaire ; et leurs sels tolérés physiologiquement.
Une préférence très particulière est de plus donnée aux composés de formule I dans laquelle un ou plusieurs radicaux ont la signification suivante :
R7, R8, R9 et R10 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br ou un groupe CH₃ ou CF₃;
R1, R2, R4, R5 et R6 représentent un atome H;
R3 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;
R11 représente un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈, alkyle pouvant être substitué, une ou

plusieurs fois, par F;

R12 et R13 représentent un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈,

ou les deux radicaux R12 et R13 forment, ensemble avec
5 l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 5 à 6 chaînons qui peut contenir un atome d'oxygène supplémentaire ; et leurs sels tolérés physiologiquement.

Préférence est de plus donnée aux composés de
10 formule I dans laquelle R3 n'est pas H.

De manière particulièrement préférée, R3 est OCF₃.

Préférence est donnée aux composés de formule I dans laquelle au moins l'un des radicaux R7, R8, R9 et
15 R10 n'est pas H.

Préférence particulière est donnée aux composés de formule I dans laquelle au moins l'un des radicaux R7, R8, R9 et R10 représente F ou Cl.

Préférence très particulière est donnée aux
20 composés de formule I dans laquelle au moins deux des radicaux R7, R8, R9 et R10 représentent F ou Cl.

Préférence très particulière est donnée aux composés de formule I dans laquelle les radicaux R7, R8, R9 et R10 représentent 2-Cl, 4-F, 5-F et H.

25 Si les radicaux ou substituants peuvent apparaître plus d'une fois dans les composés de formule I, comme -O-R11, ils peuvent alors tous, indépendamment l'un de l'autre, avoir les significations données et être identiques ou
30 différents.

L'invention concerne les composés de formule I, sous la forme de leurs racémates, mélanges racémiques et énantiomères purs, et leurs diastéréoisomères et mélanges de ceux-ci.

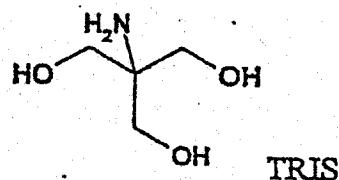
35 Les radicaux alkyle dans les substituants R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 et R17 peuvent être soit linéaires soit

ramifiés.

A cause de leur solubilité plus élevée dans l'eau comparée à celle des composés de départ ou composés de base, les sels tolérés pharmaceutiquement sont particulièrement appropriés pour les applications médicales. Ces sels doivent posséder un anion ou cation toléré pharmaceutiquement. Les sels d'addition acide appropriés des composés selon l'invention, tolérés pharmaceutiquement, sont les sels d'acides inorganiques, tels que l'acide chlorydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique, l'acide métaphosphorique, l'acide nitrique et l'acide sulfurique, et également d'acides organiques, tels que l'acide acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide citrique, l'acide éthanesulfonique, l'acide fumarique, l'acide gluconique, l'acide glycolique, l'acide iséthionique, l'acide lactique, l'acide lactobionique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide méthanesulfonique, l'acide succinique, l'acide p-toluènesulfonique et l'acide tartarique. Les sels de base appropriés tolérés pharmaceutiquement sont les sels d'ammonium, les sels de métal alcalin (tels que les sels de sodium et les sels de potassium), les sels de métal alcalino-terreux (tels que les sels de magnésium et les sels de calcium), le trométamol (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), la diéthanolamine, la lysine ou l'éthylènediamine.

Préférence particulière est donnée aux sels de trométhamol (également appelés TRIS, tris(hydroxyméthyl)méthylamine) des composés de formule I. Ils présentent une biodisponibilité supérieure à celle des acides libres correspondants.

35



Les sels qui contiennent un anion qui n'est pas toléré pharmaceutiquement, tels que le trifluoroacétate, font également partie de la portée 5 de l'invention en tant qu'intermédiaires utiles pour la préparation ou la purification de sels tolérés pharmaceutiquement et/ou pour l'utilisation dans des applications non-thérapeutiques, par exemple *in vitro*.

Le terme "dérivé physiologiquement fonctionnel" 10 qui est utilisé ici signifie n'importe quel dérivé toléré physiologiquement d'un composé selon l'invention de formule I, par exemple un ester qui peut, lors de son administration à un mammifère, comme un humain, former (directement ou indirectement) un 15 composé de formule I ou un métabolite actif de celui-ci.

Les dérivés physiologiquement fonctionnels comprennent également des prodrogues des composés selon l'invention, comme décrit, par exemple, dans H. 20 Okada et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, 42, 57-61. De telles prodrogues peuvent être métabolisées *in vivo* pour donner un composé selon l'invention. Ces prodrogues peuvent ou non être elles-mêmes actives.

Les composés selon l'invention peuvent également 25 être présents sous différentes formes polymorphiques, par exemple en tant que formes amorphes et polymorphes cristallines. Toutes les formes polymorphes des composés selon l'invention font partie de la portée de l'invention et sont un autre aspect de l'invention.

Dans ce qui suit, toutes les références aux 30 "composé(s) selon la formule I" se rapportent aux composé(s) de formule I tels que décrits ci-dessus et à leurs sels, solvates et dérivés physiologiquement fonctionnels comme décrit ici.

Les composé(s) de formule (I) peuvent également 35 être administrés en combinaison avec d'autres composés actifs.

La quantité d'un composé selon la Formule I qui est requise, afin d'atteindre l'effet biologique désiré, dépend d'un certain nombre de facteurs, par exemple le composé spécifique qui est sélectionné,

5 l'utilisation projetée, la nature de l'administration et l'état clinique du patient. En général, la dose journalière se situe dans l'intervalle de 0,3 mg à 100 mg (typiquement de 3 mg et 50 mg) par jour par kilogramme de poids corporel, par exemple 3-10

10 mg/kg/jour. Une dose intraveineuse peut, par exemple, se trouver dans l'intervalle de 0,3 mg à 1,0 mg/kg, laquelle dose peut avantageusement être administrée par perfusion de 10 ng à 100 ng par kilogramme par minute. Les solutions de perfusion qui sont

15 appropriées pour ces usages peuvent, par exemple, contenir de 0,1 ng à 10 mg, typiquement de 1 ng à 10 mg, par millilitre. Des doses individuelles peuvent, par exemple, contenir de 1 mg à 10 g du composé actif. Ainsi, des ampoules pour injections peuvent, par

20 exemple, contenir de 1 mg à 100 mg, et des formulations en dose individuelle administrables oralement, telles que des comprimés ou des gélules, peuvent, par exemple, contenir de 1,0 à 1000 mg, typiquement de 10 à 600 mg. Tandis que, pour la

25 thérapie des conditions mentionnées ci-dessus, les composés selon la formule I peuvent être utilisés eux-mêmes en tant que composés, ils sont de préférence présents, conjointement avec un excipient toléré, sous forme d'une composition pharmaceutique. L'excipient

30 doit naturellement être toléré dans le sens qu'il est compatible avec les autres composants de la composition et n'est pas nuisible à la santé du patient. L'excipient peut être un solide ou un liquide ou les deux et est, de préférence, formulé

35 conjointement avec le composé en une dose individuelle, par exemple un comprimé, qui peut contenir de 0,05% à 95% en poids du composé actif.

D'autres substances pharmaceutiquement actives peuvent également être présentes, y compris d'autres composés selon la formule I. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être préparées en utilisant 5 l'une des méthodes pharmaceutiques connues, qui consistent essentiellement à mélanger les constituants avec des excipients et/ou des substances auxiliaires tolérés pharmacologiquement.

Les compositions pharmaceutiques selon 10 l'invention sont celles qui sont appropriées pour l'administration orale, rectale, topique, perorale (par exemple sublinguale) et parentérale (par exemple sous-cutanée, intramusculaire, intradermique ou intraveineuse), même si le mode d'administration le 15 plus approprié dépend, dans chaque cas individuel, de la nature et de la sévérité de l'état à traiter et de la nature du composé selon la formule I qui est utilisé dans chaque cas. Les formulations enrobées et les formulations enrobées à libération prolongée font 20 également partie de la portée de l'invention. Préférence est donnée aux formulations qui sont résistantes à l'acidité et résistantes au suc gastrique. Des enrobages appropriés résistants au suc 25 gastrique comprennent le phthalate acétate de cellulose, le phthalate acétate de polyvinyl, le phthalate de cellulose et d'hydroxypropylméthyle et les polymères anioniques d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

Des composés pharmaceutiques appropriés pour 30 l'administration orale peuvent être présents en unités séparées, comme des gélules, cachets, comprimés à sucer ou comprimés qui contiennent dans chaque cas une quantité définie du composé selon la formule I; comme des poudres ou des granules; comme une solution ou 35 suspension dans un liquide aqueux ou non-aqueux ; ou comme une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile. Comme déjà mentionné, ces compositions peuvent être

préparées en utilisant n'importe quelle méthode pharmaceutique appropriée qui comprend une étape dans laquelle le composé actif et l'excipient (qui peut être composé d'un ou plusieurs constituants supplémentaires) sont mis en contact. En général, les compositions sont préparées en mélangeant, de façon uniforme et homogène, le composé actif avec un excipient liquide et/ou solide finement divisé, après quoi le produit est moulé, si désiré. Ainsi, un comprimé, par exemple, peut être préparé en pressant ou moulant une poudre ou granulé du composé, de façon appropriée conjointement avec un ou plusieurs constituants supplémentaires. Les comprimés pressés peuvent être préparés en comprimant le composé sous forme librement coulante, comme une poudre ou un granulé, mélangé de façon appropriée avec un agent liant, un lubrifiant, un diluant inerte et/ou un (plusieurs) agent(s) actifs de surface/dispersants dans une machine appropriée. Les comprimés moulés peuvent être préparés en moulant le composé pulvérulent, qui est mouillé avec un diluant liquide inerte, dans une machine appropriée.

Les compositions pharmaceutiques qui sont appropriées pour l'administration perorale (sublinguale) comprennent les comprimés à sucer, qui contiennent un composé selon la formule I conjointement avec un agent de saveur, de façon courante du sucre et de la gomme arabique ou tragacanthe, et les pastilles, qui comprennent le composé dans une base inerte comme gélatine et glycérin ou sucre et gomme arabique.

Les compositions pharmaceutiques pour l'administration parentérale comprennent, de préférence, des préparations aqueuses stériles d'un composé selon la formule I qui sont, de préférence, isotoniques avec le sang du destinataire en perspective. Ces préparations sont, de préférence,

administrées par voie intraveineuse, même si l'administration peut également avoir lieu en injection sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique. Ces préparations peuvent, de 5 préférence, être préparées en mélangeant le composé avec de l'eau et en stérilisant la solution résultante et en la rendant isotonique pour le sang. En général, les compositions injectables selon l'invention comprennent de 0,1 à 5% en poids du composé actif.

10 Les compositions pharmaceutiques appropriées pour l'administration rectale sont, de préférence, présentes en tant que suppositoires en dose individuelle. Ceux-ci peuvent être préparés par mélange d'un composé selon la formule I avec un ou 15 plusieurs excipients solides conventionnels, par exemple le beurre de cacao, et moulage du mélange résultant.

Les compositions pharmaceutiques appropriées pour l'utilisation topique sur la peau sont, de 20 préférence, présentes en tant que pommade, crème, lotion, pâte, spray, aérosol ou huile. Les excipients qui peuvent être utilisés sont la vaseline, la lanoline, les polyéthylène glycols, les alcools et les combinaisons de deux ou plus de ces substances. Le 25 composé actif est généralement présent à une concentration de 0,1 à 15% en poids de la composition, par exemple de 0,5 à 2%.

L'administration transdermique est également possible. Les compositions pharmaceutiques appropriées 30 pour les utilisations transdermiques peuvent être présents sous forme de pansements individuels qui sont appropriés pour un contact intime de longue durée avec l'épiderme du patient. De tels pansements contiennent avantageusement le composé actif dans une solution 35 aqueuse, qui est, de façon appropriée, tamponné, dissout et/ou dispersé dans un adhésif ou dispersé dans un polymère. Une concentration appropriée du

012805

composé actif se trouve de approx. 1 % à 35%, de préférence de approx. 3% à 15%. En particulier, le composé actif peut, comme décrit, par exemple, dans Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986), être libéré 5 au moyen de l'électrotransport ou l'ionophorèse.

Les composés actifs supplémentaires suivants sont utilisés de façon appropriée pour les préparations en combinaison :

Tous les antidiabétiques qui sont nommés dans la 10 "Roten Liste" [Liste Rouge] 2001, Chapitre 12. Ils peuvent être combinés avec les composés selon l'invention de formule I, en particulier pour améliorer l'effet de façon synergique. La combinaison de composés actifs peut être administrée soit en 15 administrant les composés actifs séparément au patient ou sous forme de préparations combinées dans lesquelles plusieurs composés actifs sont présents dans une préparation pharmaceutique. La plupart des composés actifs qui sont listés ci-dessous sont 20 divulgués dans USP Dictionary de USAN et International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Les antidiabétiques comprennent l'insuline et les dérivés d'insuline, comme Lantus® (voir www.lantus.com) ou HMR 1964, les insulines à action 25 rapide (voir US 6,221,633), les dérivés de GLP-1, comme ceux qui étaient divulgués dans WO 98/08871 par Novo Nordisk AIS, et les composés actifs hypoglycémiques qui sont efficaces oralement.

Les composés actifs hypoglycémiques qui sont 30 efficaces oralement comprennent de préférence des sulfonylurées, biguanidines, meglitinides, oxadiazolidinediones, thiazolidinediones, inhibiteurs de glucosidase, antagonistes du glucagon, agonistes de GLP-1, ouvreurs de canal calcique, comme ceux qui ont 35 été divulgués par Novo Nordisk AIS dans WO 97/26265 et WO 99/03861, sensibilisateurs de l'insuline, inhibiteurs d'enzymes du foie qui sont impliquées dans

la stimulation de la gluconéogenèse et/ou glycogénolyse, modulateurs de l'apport de glucose, composés, comme composés actifs antihyperlipidémiants et composés actifs antilipidémiants, qui altèrent le 5 métabolisme des graisses, composés qui diminuent la ration de matières alimentaires, agonistes de PPAR et PXR, et composés actifs qui agissent sur le canal potassique ATP-dépendant des cellules beta.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 10 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de la HMGCoA réductase, comme simvastatine, fluvastatine, pravastatine, lovastatine, atorvastatine, cerivastatine ou rosuvastatine.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 15 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, comme ezetimibe, tiqueside ou pamaqueside.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 20 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un agoniste de PPAR gamma, comme rosiglitazone, pioglitazone, JTT -501 ou GI 262570.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 25 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un agoniste de PPAR alpha, comme GW 9578 ou GW 7647.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 30 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un agoniste mixte PPAR alpha/gamma, comme GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 ou AVE 0847, ou tel que décrit dans PCT/US 11833, PCT/US 11490 ou DE10142734.4.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 35 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un fibrate, comme fenofibrate, clofibrate ou bezafibrate.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en combinaison

avec un inhibiteur de la MTP, comme implitapide, BMS-201038 ou R-103757.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en combinaison 5 avec un inhibiteur de l'absorption de l'acide biliaire (voir, par exemple, US 6,245,744 ou US 6,221,897), comme HMR 1741.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 10 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de CETP, comme JTT -705.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 15 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un adsorbant polymère de l'acide biliaire, comme cholestyramine ou colesevelam.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 20 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inducteur du récepteur des LDL (voir US 6,342,512), comme HMR1171 ou HMR1586.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 25 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de l'ACAT, comme avasimibe.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 30 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un antioxydant, comme OPC-14117.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 35 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de lipoprotéine lipase, comme NO-1886.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 40 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur d'ATP citrate lyase, comme SB-204990.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 45 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de squalène synthétase, comme BMS-188494.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les

composés de formule I sont administrés en combinaison avec un antagoniste de lipoprotéine(a), comme CI-1027 ou l'acide nicotinique.

5 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de lipase, comme orlistat.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les 10 composés de formule I sont administrés en combinaison avec l'insuline.

15 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec une sulfonylurée, comme tolbutamide, glibenclamide, glipizide ou glimepiride.

20 Dans un mode de réalisation de l'invention, les 20 composés de formule I sont administrés en combinaison avec un biguanide, comme metformine.

Dans encore un autre mode de réalisation, les 25 composés de formule I sont administrés en combinaison avec une meglitinide, comme repaglinide.

30 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec une thiazolidinedione, comme troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone ou les composés qui sont divulgués par Dr. Reddy's Research Foundation dans WO 25 97/41097, en particulier 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-méthyl-4-oxo-2-quinazolinylméthoxy]phényl)méthyl]-2,4-thiazolidinedione.

35 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec un inhibiteur de l' α -glucosidase, comme miglitol ou acarbose.

Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec composé actif qui agit sur la canal potassique ATP-dépendant des cellules beta, comme tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride ou repaglinide.

Dans un mode de réalisation, les composés de

formule I sont administrés en combinaison avec plusieurs des composés mentionnés ci-dessus, par exemple en combinaison avec une sulfonylurée et metformine, une sulfonylurée et acarbose, repaglinide 5 et metformine, insuline et une sulfonylurée, insuline et metformine, insuline et troglitazone, insuline et lovastatine, etc.

Dans un autre mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec des modulateurs de CART (voir "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone et Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), des antagonistes de NPY, par exemple {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)méthyl]cyclohexylméthyl}amide d'acide naphthalène-1-sulfonique ; chlorhydrate (CGP 71683A)), des agonistes de MC4 (par exemple [2-(3a-benzyl-2-méthyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophényle)-2-oxoéthyl]amide d'acide 1-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène-2-carboxylique ; (WO 01/91752)), des antagonistes d'orexine (par exemple 1-(2-méthylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurée); chlorhydrates (SB-334867-A)), des agonistes de H3 sel d'acide (3-cyclohexyl-1-(4,4-diméthyl-1,4,6,7-tétrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-one oxalique (WO 00/63208)); des agonistes du TNF, des antagonistes du CRF (par exemple [2-méthyl-9-(2,4,6-triméthylphényle)-9H-1,3,9-triazafluorén-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585)), des antagonistes du CRF BP (par exemple urocortine), des agonistes de l'urocortine, des agonistes β_3 (par exemple 1-(4-chloro-3-méthanesulfonylmethylphényle)-2-[2-(2,3-diméthyl-1H-indol-6-yloxy)éthylamino]éthanol; 35 chlorhydrate (WO 01/83451)), des agonistes de la MSH (hormone stimulant les mélanocytes), des agonistes du CCK-A (par exemple sel d'acide trifluoroacétique

d'acide {2-[4-(4-5,7-diméthylindol-1-yl)acétique (WO 99/15525)}; des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple dexfenfluramines), des composés sérotoniques et composés noradrénergiques 5 mélangés (par exemple WO 00/71549), des agonistes du 5HT, par exemple sel d'acide 1-(3-éthylbenzofuran-7-yl)pipérazine oxalique (WO 01/09111), des agonistes de la bombésine, des antagonistes de la galanine, l'hormone de croissance (par exemple human growth 10 hormone), des composés de libération de l'hormone de croissance (tert-butyl 6-benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoéthylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate (WO 01/85695)), des agonistes du TRH (voir, par exemple, EP 0 462 884) des 15 modulateurs 2 ou 3 des protéines découplantes, des agonistes de la leptine (voir, par exemple, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs 20 of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistes DA (bromocriptine, doprexin), des inhibiteurs de lipase/amylase (par exemple WO 00/40569), des modulateurs de PPAR (par exemple WO 00/78312), des modulateurs de RXR ou des agonistes β TR.

25 Dans un mode de réalisation de l'invention, le composé actif supplémentaire est la leptine; voir, par exemple, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy 30 (2001), 2(10), 1615-1622.

Dans un mode de réalisation, le composé actif supplémentaire est la dexamphétamine ou amphétamine.

Dans un mode de réalisation, le composé actif supplémentaire est flenfluramine ou dexfenfluramine.

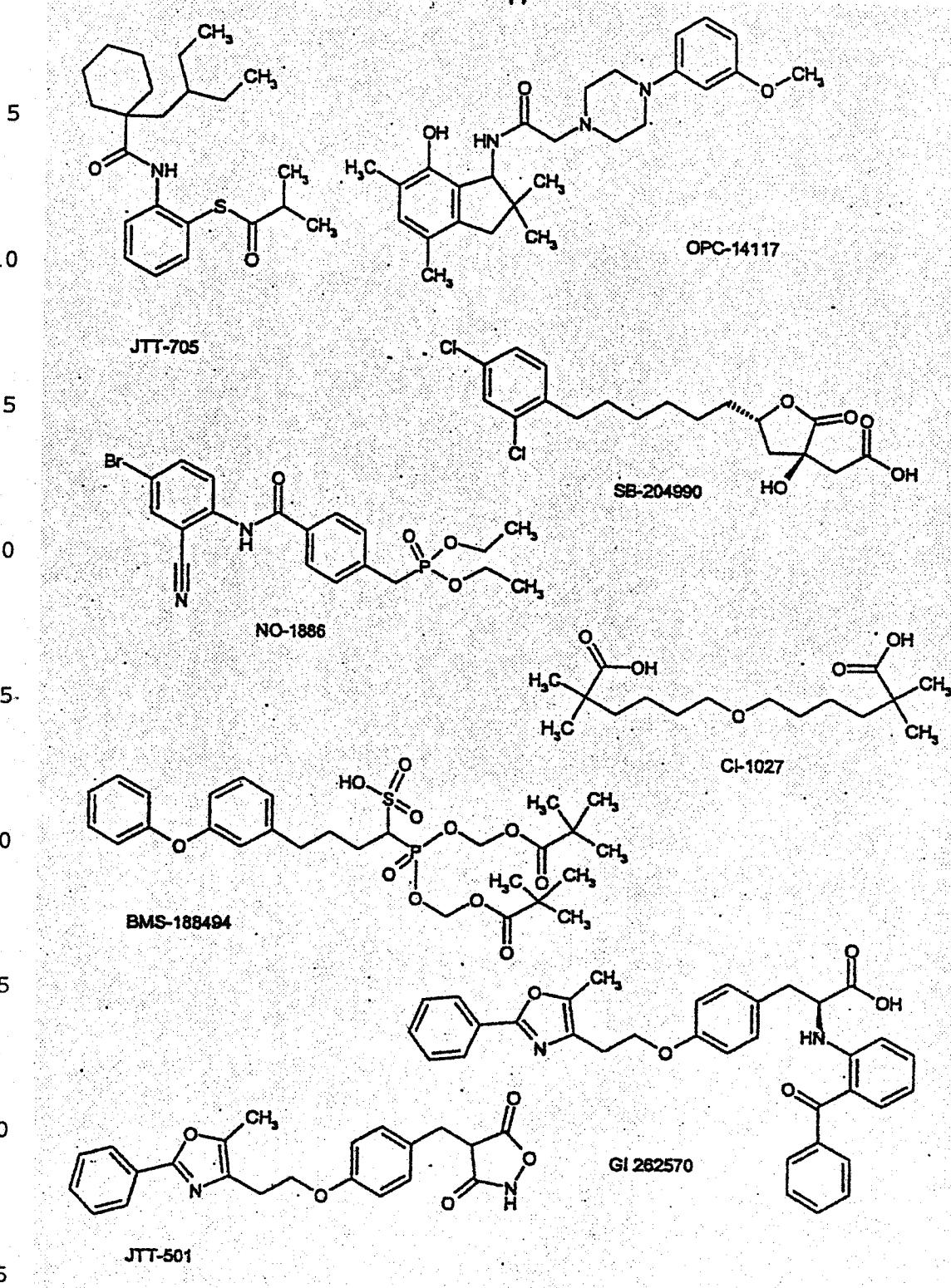
35 Dans encore un autre mode de réalisation, le composé actif supplémentaire est sibutramine. Dans un mode de réalisation, le composé actif supplémentaire

est orlistat.

Dans un mode de réalisation, le composé actif supplémentaire est mazindol ou phentermine.

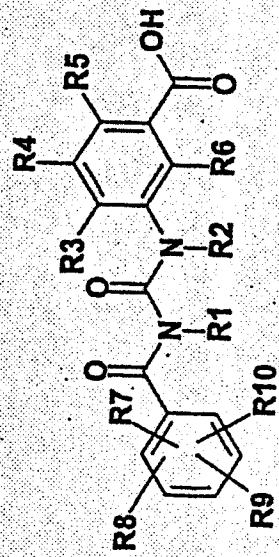
Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en combinaison avec des matières alimentaires, de préférence des matières alimentaires insolubles (voir, par exemple, Caroube/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, 10 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6), Caromax est un produit contenant de la caroube de la Société Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höechst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinaison avec Caromax® peut être effectuée dans une préparation ou en administrant les composés de formule I et Caromax® séparément. Dans cet ordre d'idée, Caromax® peut également être administré sous forme d'additifs alimentaires, comme dans des produits de boulangerie ou des barres céréalières.

Il sera compris que chaque combinaison appropriée des composés selon l'invention avec un ou plusieurs des composés mentionnés ci-dessus et, comme voulu, une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives supplémentaires, est considérée comme entrant dans la portée de la protection de la présente invention.



Les Exemples qui sont produits ci-dessous servent à expliquer l'invention sans, toutefois, la limiter.

Tableau 1 : Exemples de formule I



Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	sel	MS**	M.p.
1	2-Cl, H, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	240°
2	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	TRIS	ok	
4	2-Cl, H, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
5	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
6	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
7	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
8	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
9	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
10	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
11	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
12	2-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	

012805

- 23 -

Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	sel	MS**	M.p.
13	3-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
14	3-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
15	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
16	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
17	4-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
18	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
19	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
20	2-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
21	3-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
22	3-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
23	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
24	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
25	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
26	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
27	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
28	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
29	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
30	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
31	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
32	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	

012805

- 24 -

Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	sel	MS ^{**}	M.p.
33	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	OK	
34	2-F, H, H, H	H	H	H	H	H	H	-	OK	
35	2-Cl, H, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	OK	
36	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	OK	
37	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	OK	
38	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	OK	
39	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	OK	
40	2-Cl, 5-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	
41	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	251
42	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	268
43	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	OK	
44	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	OK	
45	2-F, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	
46	2-CH ₃ , 6-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	
47	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	OK	
48	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	OK	
49	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	OK	176
50	2-Cl, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	236
51	2-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	OK	261
52	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	NH ₂	-	OK	273	222

012805

- 25 -

Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	sel	MS**	M.p.
53	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
54	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
55	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok	
56	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	256
57	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	250
58	2-Br, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	286
59	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	253*
60	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	F	H	H	OH	-	ok	
61	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	F	H	H	-	ok		
62	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	-	ok		
63	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	-	ok		
64	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	-	ok		
65	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NO ₂	H	H	-	ok		
66	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	-	ok		
67	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NO ₂	-	ok	
68	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	-	ok	
69	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	-	ok	>300	
70	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	269.5
71	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	285

012805

Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	sel	MS**	M.p.
72	2-Cl, 4-F, H, H			-N Cyclopentyl	H	H	H	-	ok	258
73	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	-N Cyclopropyl	H	H	H	-	ok	274
74	2-Cl, 4-Cl, 6-Cl, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
75	2-Br, 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
76	2-Br, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
77	2-Br, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
78	2-F, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
79	4-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
80	2-Cl, 4-Cl, 6-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
81	2-CF ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
82	2-CF ₃ , 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
83	2-Cl, 3-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
84	2-Cl, 6-F, 5-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
85	2-Cl, 6-F, 3-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
86	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	247
87	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	289
88	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	275.5

Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	sel	MS**	M.p.
89	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	-N Cyclopentyl	H	H	H	-	ok	209.5
90	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	-N 1,3-dioxolan-2-yl	H	H	H	-	ok	303
91	2-CH ₃ , 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
92	2-Cl, 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
93	2-Br, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
94	2-CH ₃ , 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
95	2-CH ₃ , 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
96	2-F, 4-F, 5-F	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
97	2-CH ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
98	2-CH ₃ , 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
99	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	300
100	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	-	ok	
101	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	261

012805

- 28 -

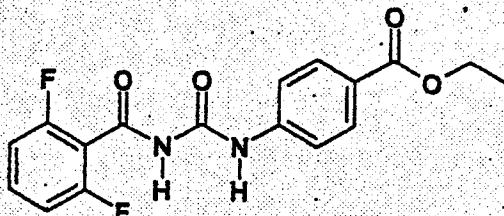
*Décomposition

**L'information "MS est OK" signifie qu'un spectre de masse ou HPLC/MS a été mesuré et le pic molaire (masse molaire + H⁺) a été détecté dans ce spectre.

5

L'Exemple 5 du fascicule de brevet EP 0 193 249 a été synthétisé comme dans l'Exemple comparatif A. L'Example A a la structure:

5



10

Les composés de formule I sont caractérisés par des effets avantageux sur le métabolisme des sucres ; en particulier, ils abaissent le niveau de sucre sanguin et sont appropriés pour traiter le diabète de type 2. Les composés peuvent par conséquent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres composés actifs diminuant le sucre sanguin (antidiabétiques).

Les composés de formule I sont, de plus, appropriés pour le traitement des complications du diabète, comme la néphropathie, la rétinopathie, la neuropathie et l'infarctus cardiaque, l'infarctus du myocarde, les maladies d'occlusion artérielle périphérique, les thromboses, l'artériosclérose, le syndrome du X, l'obésité, les inflammations, les maladies immunes, les maladies autoimmunes, de même que le SIDA, l'asthme, l'ostéoporose, le cancer, le psoriasis, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et les maladies infectieuses.

30 L'activité des composés a été testée comme suit : test d'activité de la glycogène phosphorylase a

On a mesuré l'effet des composés sur l'activité de la forme active de la glycogène phosphorylase (GPa) dans le sens inverse en contrôlant la synthèse de glycogène à partir de glucose 1-phosphate en déterminant la libération de phosphate inorganique. On a réalisé toutes les réactions en déterminations en

double dans des plaques de microtitration 96-puits (Half Area Plates, Costar No. 3696), avec le changement dans l'absorption due à la formation du produit réactionnel à mesurer, à la longueur d'onde spécifiée ci-dessous, dans un Multiscan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finlande). Afin de mesurer l'activité enzymatique de la GPa dans le sens inverse, on a mesuré la conversion de glucose 1-phosphate en glycogène et phosphate inorganique selon la méthode générale de Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7): 746-754) mais avec les modifications suivantes : on a dilué de la glycogène phosphorylase a humaine (par exemple contenant 0,76 mg de protéine/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), dissoute dans une solution tampon E (β -glycérophosphate 25 mM, pH 7.0, EDTA 1 mM et dithiothréitol 1 mM), avec du tampon T (Hépés 50 mM, pH 7.0, KCl 100 mM, EDTA 2.5 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 2,5 mM), et addition de 5 mg de glycogène/ml, à une concentration de 10 mg de protéine/ml. On a préparé les substances test à 10 mM dans du DMSO et on les a diluées jusqu'à 50 mM avec la solution tampon T. On a ajouté 10 ml de glucose 37,5 mM, dissout dans la solution tampon T et 5 mg/ml de glycogène, et également 10 ml d'une solution de glycogène phosphorylase a humaine (10 mg de protéine/ml) et 20 ml de glucose 1-phosphate, 2,5 mM, à 10 ml de la solution. On a déterminé la valeur de base de l'activité de la glycogène phosphorylase a en absence de substance test en ajoutant 10 ml de solution tampon T (0,1 % DMSO). On a incubé le mélange à température ambiante pendant 40 minutes et on a mesuré le phosphate inorganique qui a été libéré en utilisant la méthode générale de Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1955 Sep 1;230(10):173-177) mais avec les modifications suivantes : on a ajouté 50 ml d'une solution stop de

molybdate d'ammonium 7,3 mM, acétate de zinc 10,9 mM, 3,6% d'acide ascorbique, 0,9% de SDS à 50 ml du mélange enzymatique. Après 60 minutes d'incubation à 45°C, on a mesuré l'absorption à 820 nm. Afin de 5 déterminer l'absorption de bruit de fond, on a ajouté la solution stop immédiatement après avoir ajouté la solution de glucose 1-phosphate dans un essai séparé. On a réalisé ce test en utilisant une concentration de 10 µM de la substance test afin de déterminer 10 l'inhibition respective de la glycogène phosphorylase a par la substance test in vitro.

012805

Tableau 2: Activité biologique

Ex.	% inhibition à 10 µM	Ex.	% inhibition à 10 µM
1	71	52	96
2	85	53	93
3	93	54	91
4	56	55	100
5	80	56	96
6	89	57	99
7	93	58	91
8	96	59	92
9	100	60	41
10	95	61	85
11	95	62	59
12	82	63	92
13	74	64	40
14	70	65	56
15	90	66	97
16	89	67	92
17	75	68	54
18	64	69	99
19	94	70	100
20	85	71	95
21	81	72	99
22	79	73	85
23	59	74	47
24	87	75	84
25	82	76	98
26	81	77	96
27	90	78	69
28	91	79	58
29	72	80	65
30	95	81	49
31	98	82	40
32	98	83	34
33	100	84	98
34	59	85	98

5

10

15

20

Ex.	% inhibition à 10 µM
35	94
36	96
37	91
38	103
39	98
40	92
41	101
42	99
43	100
44	101
45	96
46	92
47	98
48	99
49	103
50	108
51	96

Ex.	% inhibition à 10 µM
86	99
87	102
88	99
89	102
90	95
91	94
92	95
93	96
94	88
95	96
96	90
97	97
98	95
99	95
100	95
101	100

L'Exemple Comparatif A montre 3% d'inhibition à 10 µM.

On peut observer à partir du tableau que les composés de formule I inhibent l'activité de la glycogène phosphorylase a et sont par conséquent bien appropriés pour diminuer le taux de sucre sanguin. En particulier, les composés de formule I montrent un effet qui est de 14 à 36 fois supérieure à celui de l'Exemple Comparatif A.

La préparation d'un exemple est décrite en détail ci-dessous;

Les autres composés de formule I ont été obtenus d'une façon analogue, de façon appropriée en utilisant des techniques habituelles de protection de groupe:

Section expérimentale :

Exemple 1:

a) 2-Chlorobenzoyl isocyanate

On a resuspendu 1,03 g (6,6 mmol) de 2-chlorobenzamide dans 3 ml de dichlorométhane. Après avoir ajouté 1,17 g (9,2 mmol) de chlorure d'oxalyle, on a chauffé le mélange au reflux pendant 17 heures. On a ensuite concentré le mélange réactionnel sous vide poussé et on l'a fait réagir dans l'étape b sans aucune purification supplémentaire.

10

b) Acide 3-[3-(2,4-dichlorobenzoyl)uréido]-4-méthoxybenzoïque

On a repris le 2-chlorobenzoyl isocyanate (étape a) dans 8 ml d'acetonitrile et on a ajouté une suspension de 1,1 g (6 mmol) d'acide 4-amino-3-nitrobenzoïque dans 24 ml d'acetonitrile. On a chauffé le mélange au reflux pendant 3,5 heures et, après l'avoir laissé refroidir, on a filtré le précipité, on l'a lavé avec de l'acetonitrile et on l'a séché sous vide. On a obtenu 1,68 g (77%) du produit désiré.

20 M.p.: 240°C (décomposition)

Exemple 2:

a) Acide 4[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)uréido]-3-trifluorométhoxybenzoïque

On a préparé le composé dans une réaction à un pot.

On a initialement introduit 30,0 g (155,8 mmol) d'acide 2-chloro-4,5-difluorobenzoïque, sous atmosphère gazeuse protectrice, dans une bouteille de 1 l au fond rond munie d'un agitateur mécanique étanche au gaz et d'une tête de distillation. Après avoir ajouté 300 ml de toluène, on a ajouté 29,01 ml de chlorure de thionyle sous agitation et on a chauffé le mélange à 60°C. A 60°C, on a ensuite agité le mélange réactionnel pendant 1,5 h, après quoi on a ajouté 0,1 ml de pyridine. Après une période de 1,5 h supplémentaire à 60°C, on a distillé 90 ml de liquide

à partir du mélange sous pression normale (température maximale du bain, 125°C). On a laissé refroidir la solution réactionnelle jusqu'à 20°C et on a fait passer de l'ammoniac gazeux à 20-35°C (en refroidissant avec un bain de glace) jusqu'à ce que la solution soit saturée. Après ceci, on a ajouté 160 ml de THF et 120 ml d'eau désionisée au mélange à 20°C. On a séparé la phase aqueuse et on a lavé la phase organique avec une solution aqueuse à 5% de carbonate d'hydrogène de sodium. On a ensuite séché la phase organique de façon azéotropique en distillant 250 ml de liquide sous vide à 50°C. On a laissé refroidir le mélange jusqu'à 20°C et on a ajouté une solution de 26,49 g (119,8 mmol) d'acide 4-amino-3-(trifluorométhoxy)benzoïque dans 75 ml de THF. On a séparé le produit par filtration au travers d'un filtre de succion en verre et on l'a séché jusqu'à poids constant sous vide à 50°C. On a obtenu 52,6 g du produit désiré.

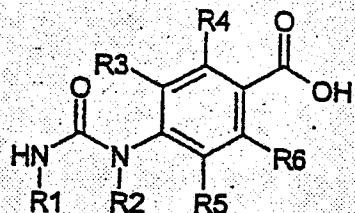
20 M.p.: 236°C

b) Sel TRIS d'acide 4-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)uréido]-3-trifluorométhoxybenzoïque
On a chauffé au reflux un mélange de 10,0 g (22,79 mmol) d'acide 4-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)uréido]-3-trifluorométhoxybenzoïque et de 3,0 g de α,α,α -tris(hydroxy-méthyl)méthylamine dans 400 ml de propan-2-ol jusqu'à ce qu'une solution claire soit formée. On a filtré la solution dans la chaleur et on l'a concentrée jusqu'à un volume de 310 ml. Le produit a cristallisé à partir de la solution en refroidissant jusqu'à 20°C. On a obtenu 10,4 g du produit désiré.
M.p.: 176°C

35 On peut préparer les composés de formule I en faisant réagir des urées de formule 2 ou des dérivés d'aniline de formule 3 avec des isocyanates d'aroyle,

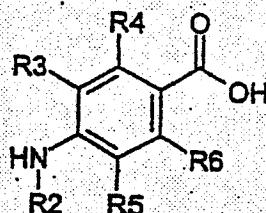
avec des dérivés d'acides réactifs, avec des chlorures d'acides ou avec des anhydrides, de formule 4,

5

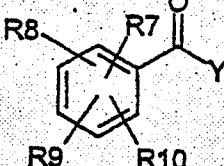


10

2



3



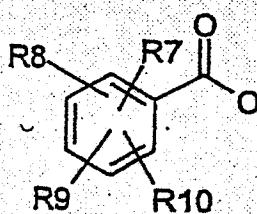
4

15 dans lesquelles R1 à R6 ont les significations mentionnées ci-dessus. Les acides libres résultant de formule I peuvent ensuite être convertis, avec les bases correspondantes, en les sels correspondants tolérés physiologiquement des composés de formule I.

Pour clarification : si la formule 4 est un chlorure d'acide, Y est Cl, si la formule 4 est un isocyanate, Y est N=C=O et si la formule 4 est un anhydride, Y est

20

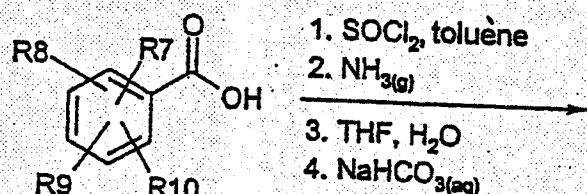
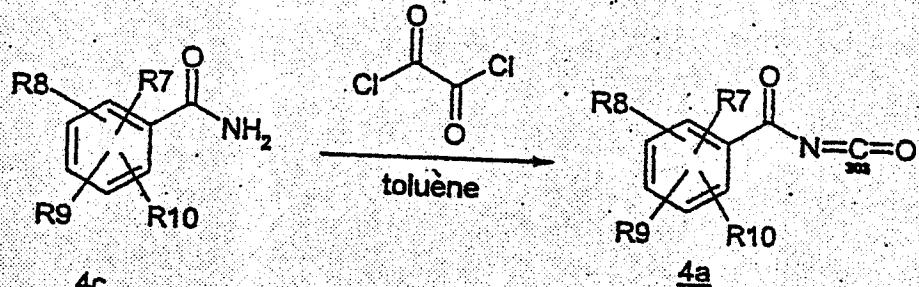
25



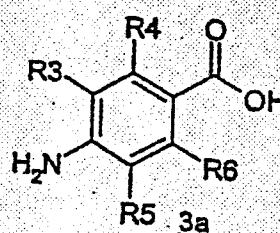
30

Préférence est donnée à la méthode de préparation des composés de formule I par la voie de l'isocyanate d'aroyle 4a, comme représenté dans le schéma suivant :

Par exemple :

4b4c

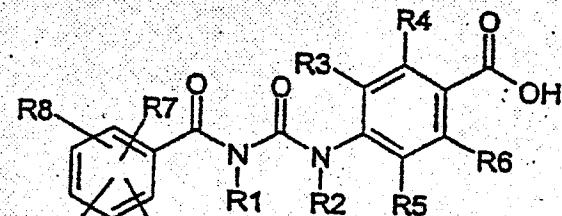
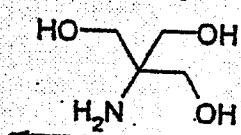
non isolé



par exemple :

1. Toluène/THF
2. H_2O

par exemple

par exemple :

2-Propanol

I

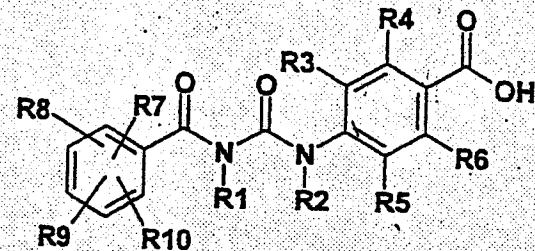
HO-CH2-CH(NH2)-CH2-OH

La préparation de I peut, d'une façon générale avoir lieu dans un procédé à un pot, simplifiant ainsi beaucoup sa préparation à l'échelle industrielle. Pour cela, 4b est converti en le chlorure d'acide dans un solvant approprié, par exemple le toluène, en utilisant un réactif approprié, comme le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle. Comme requis, un catalyseur approprié, comme pyridine, NMP ou DMF, est ajouté afin d'accomplir la réaction. Après avoir enlevé le réactif n'ayant pas réagi (comme le chlorure de thionyle), le chlorure d'acide est converti en l'amide d'acide 4b en utilisant des réactifs appropriés, comme en passant de l'ammoniac gazeux dans la solution réactionnel ou en ajoutant une solution d'ammoniac dans un solvant approprié, comme THF. Suffisamment d'eau et un solvant approprié, comme THF, sont ajoutés au mélange réactionnel pour s'assurer que tout solide part en solution. Après la séparation des phases, le lavage a lieu avec une solution de carbonate d'hydrogène de sodium et la phase organique est ensuite séchée. L'amide d'acide 4b est converti en l'isocyanate d'aroyle 4a en ajoutant du chlorure d'oxalyle et ensuite en chauffant. Après avoir enlevé le chlorure d'oxalyle n'ayant pas réagi, l'aniline 3a est dissoute dans un solvant approprié, comme THF, et ajoutée à la solution de l'isocyanate d'aroyle 4a, avec le produit réactionnel précipitant de la solution. Le composé de formule I est séparé par filtration. Le sel TRIS du composé de formule I cristallise après que le composé de formule I ait été dissout avec du TRIS à ébullition dans un solvant approprié, comme le propan-2-ol, quand la solution est ensuite refroidie.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I

5



10

dans laquelle

- R7, R8, R9 et R10 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br, un groupe OH, NO₂, CN, O-alkyle en C₁-C₆, O-alcényle en C₂-C₆, 15 O-alcynyle en C₂-C₆, O-SO₂-alkyle en C₁-C₄, alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆ ou alcynyle en C₂-C₆, où alkyle, alcényle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl ou Br;
- 20 R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué par un groupe OH, O-alkyle en C₁-C₄, NH₂, NH-alkyle en C₁-C₄ ou N-(alkyle en C₁-C₆)₂, O-alkyle en C₁-C₆, CO-alkyle en C₁-C₆, COO-alkyle en C₁-C₆, alkylène en C₁-C₆-COOH ou alkylène en C₁-C₆-COO-alkyle en C₁-C₆, 25 R3 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R11, O-phényle non substitué, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR11, COOR11 ou N(R16)(R17) ; 30 R4 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R11, O-phényle non substitué, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkyle en C₁-C₆, alcényle en

C_2-C_6 , alcynyle en C_2-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalkyle en C_3-C_7 -alkylène en C_1-C_4 , où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR11, COOR11 ou N(R16)(R17) ;
 5 R5 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO_2 , CN, O-R11, O-phényle non substitué, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkyle en C_1-C_6 , alcényle en C_2-C_6 , alcynyle en C_2-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalkyle en C_3-C_7 -alkylène en C_1-C_4 , où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR11, COOR11 ou N(R16)(R17) ;
 10 R6 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO_2 , CN, O-R11, O-phényle non substitué, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkyle en C_1-C_6 , alcényle en C_2-C_6 , alcynyle en C_2-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalkyle en C_3-C_7 -alkylène en C_1-C_4 , où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR11, COOR11 ou N(R16)(R17) ;
 15 R11 représente un atome H, un groupe alkyle en C_1-C_8 , alcényle en C_2-C_8 ou alcynyle en C_2-C_8 , où alkyle, alcényle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OH ou O-alkyle en C_1-C_4 ;
 20 R12 et R13 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C_1-C_8 , alcényle en C_2-C_8 , alcynyle en C_2-C_8 , cycloalkyle en C_3-C_7 , cycloalkyle en C_3-C_7 -alkylène en C_1-C_4 , COO-alkyle en C_1-C_4 , COO-alcényle en C_2-C_4 , phényle ou SO_2 -phényle, où le cycle phényle peut être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl, CN, OH, alkyle en C_1-C_6 , O-alkyle en C_1-C_6 , CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkyle en C_1-C_6 ou CONH₂ ;
 25 30 ou R12 et R13 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 3

à 7 chaînons qui peut contenir jusqu'à 2 hétéroatomes supplémentaires du groupe N, O ou S et où l'hétérocycle peut être substitué, jusqu'à quatre fois, par F, Cl, Br, OH, Oxo, alkyle en C₁-C₄ ou N(R14) (R15) ;

5 R14 et R15 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₈, alcynyle en C₂-C₈, cycloalkyle en C₃-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇, -alkylène en C₁-C₄, COO-alkyle en C₁-C₄, COO-alcényle en C₂-C₄, phényle ou SO₂-phényle, où le cycle phényle peut être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl, CN, OH, alkyle en C₁-C₆, O-alkyle en C₁-C₆, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆ ou CONH₂ ;

10 15 R16 et R17 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₈, alcynyle en C₂-C₈, cycloalkyle en C₃-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇, -alkylène en C₁-C₄, COO-alkyle en C₁-C₄, COO-alcényle en C₂-C₄, phényle ou SO₂-phényle, où le cycle phényle peut être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl, CN, OH, alkyle en C₁-C₆, O-alkyle en C₁-C₆, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆ ou CONH₂ ;

20 25 ou R16 et R17 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 3 à 7 chaînons qui peut contenir jusqu'à 2 hétéroatomes supplémentaires du groupe N, O ou S et où l'hétérocycle peut être substitué, jusqu'à quatre fois, par F, Cl, Br, OH, Oxo, alkyle en C₁-C₄ ou N(R14) (R15) ;

30 en se plaçant toujours dans le cas où au moins l'un des radicaux R3, R7, R8, R9 et R10 n'est pas l'hydrogène,
et leurs sels tolérés physiologiquement.

35 2. Composé de formule I tel que revendiqué dans la revendication 1, où R7, R8, R9 et R10 représentent, indépendamment l'un

de l'autre, un atome H, F, Cl, Br, un groupe OH, NO₂, CN, alkyle en C₁-C₆ ou O-alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F;

- 5 R1 et R2 représentent un atome H ;
R3 représente un atome H, F, Cl, Br, un groupe NO₂, CN, O-R11, O-phényle non substitué, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, cycloalkyle en C₃-C₇ ou cycloalkyle en C₃-C₇ -alkylène en C₁-C₄, où alkyle, cycloalkyle et alcynyle peuvent être substitués, une ou plusieurs fois, par F, Cl, Br, OR11 ou COOR11 ;
R4 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
R5 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, où alkyle, peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
R6 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
R11 représente un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈, alkylène en C₁-C₈-O-alkyle en C₁-C₈ ou alkyle en C₁-C₈-OH, où alkyle peut être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
30 R12 et R13 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈ ;
ou R12 et R13 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle saturé de 3 à 7 chaînons qui peut contenir jusqu'à 2 hétéroatomes supplémentaires du groupe N, O ou S et où l'hétérocycle peut être substitué, jusqu'à

quatre fois, par F, Cl, Br, OH, Oxo, alkyle en C₁-C₄ ou N(R14) (R15) ;

R14 et R15 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₈, alcynyle en C₂-C₈, cycloalkyle en C₃-C₇, cycloalkyle en C₃-C₇, -alkylène en C₁-C₄, COO-alkyle en C₁-C₄, COO-alcényle en C₂-C₄, phényle ou SO₂-phényle, où le cycle phényle peut être substitué, jusqu'à deux fois, par F, Cl, CN, OH, alkyle en C₁-C₆, O-alkyle en C₁-C₆, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkyle en C₁-C₆ ou CONH₂ ;
et leurs sels tolérés physiologiquement.

3. Composé de formule I tel que revendiqué dans la revendication 1 ou 2, où
15 R7, R8, R9 et R10 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br ou un groupe CH₃ ou CF₃ ;
R1, R2, R5 représentent un atome H ;
R3 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-
20 R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
R4 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-
R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle
25 pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
R6 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-
R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois,
30 par F ;
R11 représente un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F ;
R12 et R13 représentent un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈,

ou les deux radicaux R12 et R13 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un

héterocycle saturé de 5 à 6 chaînons qui peut contenir un atome d'oxygène supplémentaire ; et leurs sels tolérés physiologiquement.

4. Composé de formule I tel que

5 revendiqué dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 3, où

R7, R8, R9 et R10 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome H, F, Cl, Br ou un groupe CH₃ ou CF₃;

10 R1, R2, R4, R5 et R6 représentent un atome H; R3 représente un atome H, F, Cl, un groupe NO₂, O-R11, N(R12)(R13) ou alkyle en C₁-C₆, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;

15 R11 représente un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈, alkyle pouvant être substitué, une ou plusieurs fois, par F;

R12 et R13 représentent un atome H ou un groupe alkyle en C₁-C₈,

20 ou les deux radicaux R12 et R13 forment, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un héterocycle saturé de 5 à 6 chaînons qui peut contenir un atome d'oxygène supplémentaire ; et leurs sels tolérés physiologiquement.

25 5. Composé de formule I tel que revendiqué dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 4, où il est, dans chaque cas, le sel de trométhamol.

30 6. Médicament qui comprend un ou plusieurs des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5.

35 7. Médicament qui comprend un ou plusieurs des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 et un ou plusieurs composés actifs diminuant le sucre sanguin.

8. Médicament qui comprend un ou plusieurs des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 et une ou

plusieurs statines.

9. Utilisation des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament destiné au 5 traitement du diabète de type 2.

10. Utilisation des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament destiné à diminuer le sucre sanguin.

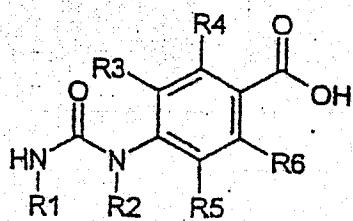
11. Utilisation des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 en combinaison avec au moins un composé actif supplémentaire diminuant le sucre sanguin pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du 15 diabète de type 2.

12. Utilisation des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 en combinaison avec au moins un composé actif supplémentaire diminuant le sucre sanguin pour la 20 fabrication d'un médicament destiné à diminuer le sucre sanguin.

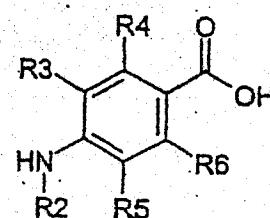
13. Procédé de fabrication d'un médicament qui comprend un ou plusieurs des composés tels que revendiqués dans l'une ou plusieurs des 25 revendications 1 à 5, qui comprend mélanger le composé actif avec un excipient pharmaceutiquement approprié et apporter ce mélange sous une forme qui est appropriée pour l'administration.

14. Procédé pour préparer les composés de 30 formule I, qui comprend faire réagir des urées de formule 2 ou des dérivés d'aniline de formule 3 avec des isocyanates d'aroyle, avec des dérivés d'acides réactifs, avec des chlorures d'acides ou avec des anhydrides, de formule 4,

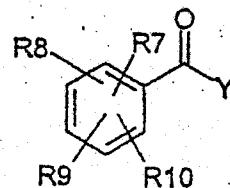
35



2



3

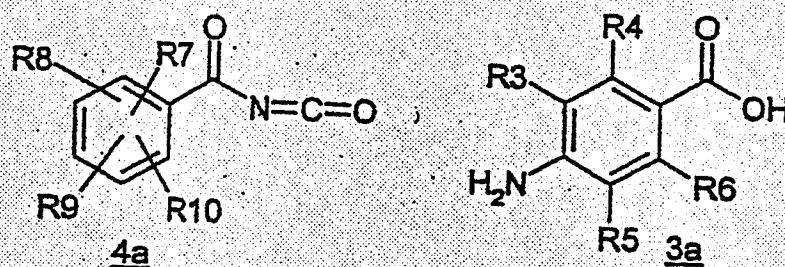


4

dans lesquelles R1 à R10 ont les significations données dans la revendication 1.

15. Procédé de préparation des composés de formule I tel que revendiqué dans la revendication 14, où l'isocyanate d'aroyle 4a est mis à réagir avec l'acide de formule 3a,

10



15

dans lesquelles R1 à R10 ont les significations données dans la revendication 1.

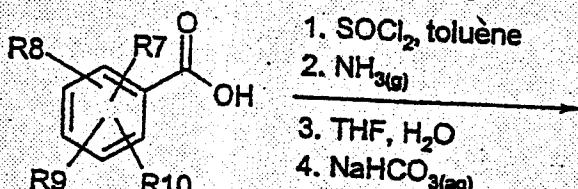
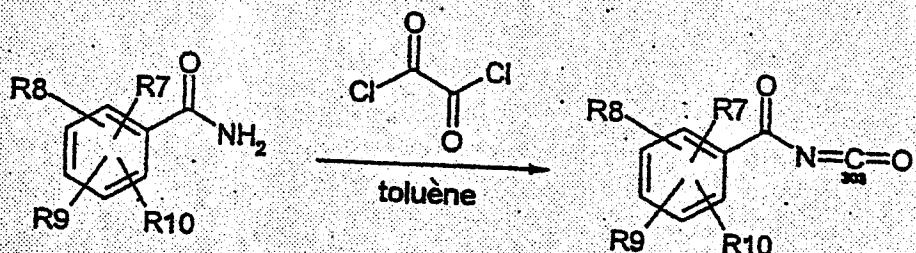
16. Procédé de préparation de sels tolérés physiologiquement des composés de formule I, qui comprend la réaction d'acides libres des composés de formule I avec une base correspondante.

17. Procédé tel que revendiqué dans la revendication 16, où la base est l' α,α,α -tris(hydroxyméthyl)méthylamine (trométhamol).

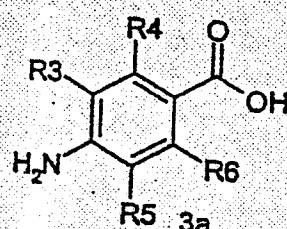
25

18. Procédé de préparation des composés de formule I, qui comprend, en accord avec le schéma réactionnel suivant dans lequel R1 à R10 ont les significations données dans la revendication 1,

par exemple :

4b4c

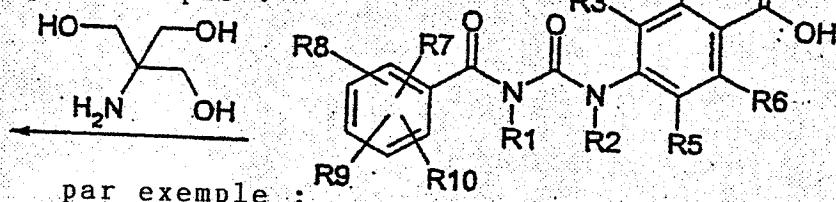
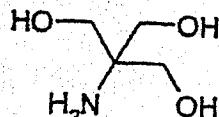
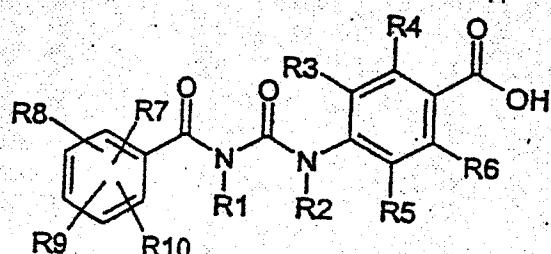
non isolé



par exemple :

1. Toluène/THF
2. H_2O

par exemple :

par exemple :
2-Propanol

dans une première étape, en utilisant un réactif approprié pour convertir le composé 4b, dans un solvant qui est approprié dans ce but, en le chlorure d'acide, et

5 dans une deuxième étape, en utilisant un réactif approprié pour convertir le chlorure d'acide résultant, dans un solvant qui est approprié dans ce but, en l'amide d'acide 4b, et

10 dans une troisième étape, en convertissant l'amide d'acide 4b, par la réaction de celui-ci avec du chlorure d'oxalyle, en l'isocyanate d'aroyle 4a, et

15 dans une quatrième étape, en faisant réagir l'isocyanate d'aroyle 4a avec l'aniline 3a, dans un solvant approprié, pour donner l'acide libre du composé de formule I, et

dans une cinquième étape, en faisant réagir l'acide libre du composé de formule I avec une base pour donner un sel toléré physiologiquement du composé de formule I.