Innovation, Sciences et Développement économique Canada
Office de la Propriété Intellectuelle du Canada

Innovation, Science and Economic Development Canada
Canadian Intellectual Property Office

CA 2833339 C 2020/09/15

(11)(21) 2 833 339

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2012/04/17
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2012/10/26
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2020/09/15
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2013/10/16
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2012/050835
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2012/143660
(30) Priorités/Priorities: 2011/04/19 (FR1153375); 2012/02/13 (FR1251302)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 207/22* (2006.01), *A61K 31/40* (2006.01), *A61K 31/403* (2006.01), *A61P 3/00* (2006.01), *C07D 403/04* (2006.01)

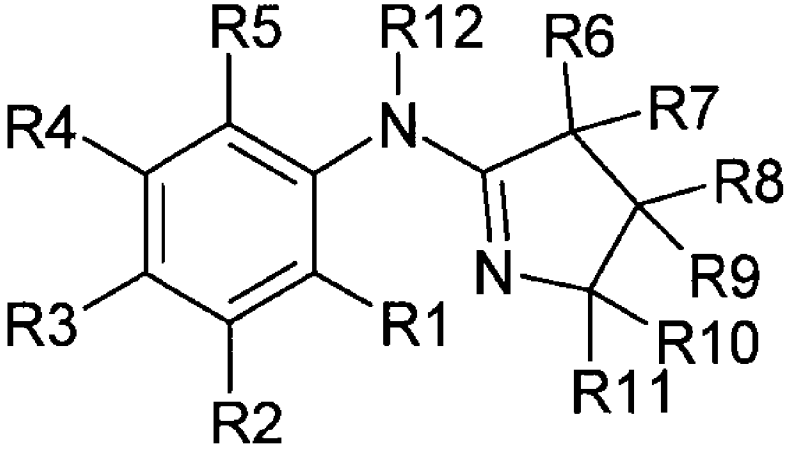
(72) Inventeurs/Inventors:
BOUSQUET, PASCAL, FR;
EHRHARDT, JEAN DANIEL, FR;
FELLMANN, LYNE, FR;
GASPARIK, VINCENT, FR;
GRENEY, HUGUES, FR;
HADJERI, MOHAMED, FR;
...

(73) Propriétaire/Owner:
UNIVERSITE DE STRASBOURG, FR

(74) Agent: SMART & BIGGAR LLP

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES AMINO-PYRROLINIQUES, LEUR UTILISATION DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DU SYNDROME METABOLIQUE

(54) Title: NOVEL AMINO-PYRROLINE DERIVATIVES, AND USE THEREOF IN THE PREVENTION AND/OR TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME



(I)

(57) Abrégé/Abstract:
La présente invention est relative à de nouveaux dérivés amino-pyrroliniques de formule (1) : (voir formule 1) leurs sels pharmacologiquement acceptables et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement du syndrome métabolique.

CA 2833339 C 2020/09/15

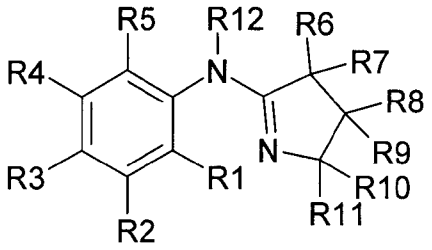
(11)(21) 2 833 339

(13) C

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): MANN, ANDRE, FR; NIEDERHOFFER, NATHALIE, FR; SCHANN, STEPHAN, FR

ABRÉGÉ

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés amino-pyrroliniques de formule (I) :



(I)

Formule (I)

leurs sels pharmacologiquement acceptables et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement du syndrome métabolique.

NOUVEAUX DERIVES AMINO-PYRROLINIQUES, LEUR UTILISATION DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DU SYNDROME METABOLIQUE

La présente invention concerne des nouveaux dérivés amino-pyrroliniques, leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement du syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique, encore appelé syndrome X ou syndrome dysmétabolique, est constitué d'un ensemble de symptômes cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle, et métaboliques (hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, intolérance au glucose, obésité abdominale) (Reaven, G,M. 1988. Banting lecture 1988; Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607). La réunion de tous ces symptômes est unanimement reconnue comme constituant un facteur de risques cardiovasculaires et métaboliques majeur. Les complications de ce syndrome métabolique sont notamment l'athérosclérose, la maladie coronaire, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'obésité. La prévalence de ce facteur de risque est encore variable selon les pays. Elle tend néanmoins à s'établir partout dans le monde autour de 30% de la population générale. Son développement rapide est extrêmement important et pose des problèmes de santé publique majeurs.

La thérapeutique médicamenteuse actuelle du syndrome métabolique est constituée d'associations médicamenteuses composées de médicaments n'agissant chacun que sur un élément du syndrome métabolique qui en comporte entre 3 et 6 : médicaments antihypertenseur (parfois plusieurs associés) en combinaison avec des médicaments hypoglycémiant (parfois plusieurs associés) en combinaison avec des médicaments hypolipémiants (parfois plusieurs associés).

Ces combinaisons sont génératrices de nombreux effets indésirables et certaines, comme les statines, sont très coûteuses.

Bien que plusieurs études aient montré que le syndrome métabolique est associé à une hyperactivité sympathique mesurée par une augmentation de l'Activité Nerveuse Sympathique Musculaire (ANSM) et ce, même en l'absence d'hypertension artérielle (Huggett R. J.; Burns J.; Mackintosh A.F.; Mary D.A.S.G. Sympathetic Neural Activation in Nondiabetic Metabolic Syndrome and Its Further Augmentation by Hypertension Hypertension, **2004**, 44:847-852), aucun médicament actuellement disponible, apte à

inhiber le système sympathique, n'est proposé pour traiter le syndrome métabolique et ses conséquences.

Les récepteurs aux imidazolines (RI) sont impliqués dans plusieurs systèmes biologiques de régulation. Le principal est la régulation, par le système nerveux sympathique, de la pression artérielle (Bousquet, P,; Feldman, J. Drugs Acting on Imidazoline Receptors: a Review of their Pharmacology, their Use in Blood Pressure Control and their Potential Interest in Cardioprotection. *Drugs* **1999**, *58*, 799-812; Head, G. A,; Mayorov, D. N. Imidazoline Receptors, Novel Agents and Therapeutic Potential. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **2006**, *4*, 17-32).

Ils sont aussi impliqués dans d'autres fonctions physiopathologiques telles que la sécrétion d'insuline (Chan, S. L. F. Clonidine-displacing Substance and its Putative Role in Control of Insulin Secretion : A Minireview. *Gen. Pharmacol.* **1998**, *31*, 525-529), la régulation de la pression intraoculaire (Chu, T. C,; R,, S. R,; Ogidigben, M. J,; Potter, E. D. Potential Mechanisms of Moxonidine-induced Ocular Hypotension: Role of Norepinephrine. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **1997**, *13*, 489-496) et le contrôle de la fréquence cardiaque (Roegel, J. C,; de Jong, W,; Monassier, L,; Feldman, J,; Bousquet, P. Comparative Effects of Idazoxan, Prazocine and Yohimbine on Coronary Ligation-induced Arrhythmias in Spontaneously Hypertensive Rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1996**, *27*, 226-234).

Les RI sont classés en trois sous-types principaux RI_1, RI_2 et RI_3. Le premier sous-type RI_1 est localisé dans la partie rostro-ventrolatérale (RVLM) du tronc cérébral et est impliqué dans la régulation centrale de la fonction cardiovasculaire.

Le RI_1 est sensible à la clonidine et à d'autres composés de type imidazoline mais pas aux catécholamines et sont donc différents des récepteurs adrénergiques α_2 ($R\alpha_2A$).

L'agmatine, des « substances déplaçant la clonidine » et l'harmane sont des ligands endogènes des RI_1.

Le RI_2 est insensible à la clonidine mais sensible à l'idazoxan. Les RI_2 sont subdivisés en deux sous-types selon leur affinité pour l'amiloride (Tesson, F,; Prib-Buus, C,; Lemoine, A,; Pegorier, J. P,; Parini, A. A Subcellular Distribution of Imidazoline-Guanidinium Receptive Sites in Human and Rabbit Liver. Major Localization to the Mitochondrial Outer Membrane. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 155-160).

Un troisième sous type, le RI_3, a été ajouté à la classification et est impliqué dans la régulation de l'insuline (Englen, R. M,; Hudson, A. L,; Kendall, D. A,; Nutt, D. J,; Morgan, N. G,; Wilson, V. G,; Dillon, M. P. 'Seeing Through a Glass Darkly' : Casting Light on Imidazoline 'I' Sites. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 381-390).

La clonidine est le composé leader de la première génération des médicaments antihypertenseurs, agissant centralement. Elle se lie à la fois aux RI_1 et aux $R\alpha_2A$. Ses effets secondaires, la sédation en particulier, sont clairement dus à l'activation des $R\alpha_2A$ (De Sarro, G. B,; Ascioti, C,; Froio, F,; Libri, V,; Nistico, G. Evidence that Locus Cœruleus is the Site where Clonidine and Drugs Acting at α_1- et α_2-Adrenoceptors Affect Sleep et Arousal Mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* **1987**, *90*, 675-685).

Des médicaments tels que la moxonidine et la rilmenidine ont une sélectivité pour les RI_1 par rapport au $R\alpha_2A$ car ils possèdent une affinité plus faible pour les $R\alpha_2A$ et provoquent par conséquent moins d'effets secondaires chez les patients hypertendus.

Jusqu'à récemment, le manque de médicaments hypotenseurs sélectifs des RI a très fortement ralenti la recherche sur ces récepteurs.

D'un côté, les médicaments imidazoliniques hypotenseurs tels que la clonidine et ses analogues sont tous des médicaments « hybrides » puisqu'ils se lient à la fois à RI_1 et à $R\alpha_2A$.

D'un autre côté, les quelques composés disponibles jusqu'à présent hautement sélectifs pour RI_1 tels que AGN192403 (Munk, S. A,; Lai, R. K,; Burke, J. E,; Arasasingham, P. N,; Kharlamb, A. B,; Manlapaz, C. A,; Padillo, E. U,; Wijono, M. K,; Hasson, D. W,; Wheeler, L. A,; Garst, M. E. Synthesis and Pharmacologic Evaluation of 2-*endo*-Amino-3-*exo*-isopropylbicyclo[2,2,1]heptane: A Potent Imidazoline$_1$ Receptor Specific Agent. *J. Med. Chem* **1996**, *39*, 1193-1195), la tracizoline et la benazoline (Pigini, M,; Bousquet, P,; Carotti, A,; Dontenwill, M,; Giannella, M,; Moriconi, R,; Piergentili, A,; Quaglia, W,; Tayebati, S. K,; Brasili, L. Imidazoline Receptors: Qualitative Structure-Activity Relationships and Discovery of Tracizoline and Benazoline. Two Ligands with High Affinity and Unprecedented Selectivity. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 833-841) ne modifient pas la pression artérielle ou la modifient peu.

Par ailleurs, il existe plusieurs composés sélectifs des RI_1 par rapport aux $R\alpha_2A$ mais qui ne sont pas sélectifs par rapport aux RI_2, tels que S23757 (Anastasiadou, M,; Danoun, S,; Crane, L,; Baziard-Mouysset, G,; Payard, M,; Caignard, D,-H,; Rettori, M,-C,; Renard,

P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Imidazoline Sites I_1 and I_2 Selective Ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 585-592) et PMS 952 (Ye, H. F,; Dive, G,; Dehareng, D,; Heymans, F,; Godfroid, J. J. Structure-Activity Relationship on Adrenoreceptors and Imidazoline-Preferring Binding Sites ($I_{1,2}$-PBS). Part 1 : Weak Intramolecular H-bond and Conformational Flexibility in a New I_1-PBS-Selective Imidazoline Analogue, *trans*1-(4'-5'-Dihydro-1'*H*-imidazol-2'-yl)méthyl-2-hydroxyindane (PMS 952). *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1861-1869).

Récemment, des composés sélectifs des RI_1, LNP 911 et LNP 906, qui sont des aminopyrrolines contrairement aux autres composés décrits ci-dessus et présentent des affinités nanomolaires pour le récepteur RI_1, ont été développés respectivement en tant que radioligand et radioligand de photoaffinité (Greney, H,; Urosevic, D,; Schann, S,; Dupuy, L,; Bruban, V,; Ehrhardt, J,-D,; Bousquet, P,; Dontenwill, M. [^{125}I]2-(2-Chloro-4-iodo-phénylamino)-5-méthyl-pyrroline (LNP911), a High-Affinity Radioligand Selective for I_1 Imidazoline Receptors. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 181-191), mais ne possèdent pas d'effet hypotenseur. Le LNP 911 se comporte plus comme un antagoniste tandis que LNP 906 qui est un ligand photoactivable est inutilisable dans des expérimentations in vivo.

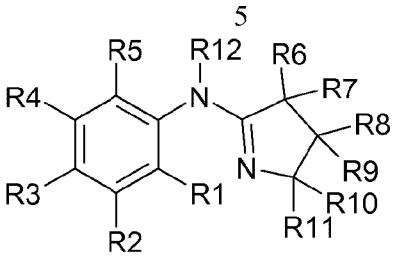
Par conséquent, il existe un besoin de développer des composés qui soient sélectifs des RI_1, de manière à éviter les effets secondaires, qui possèdent toujours une activité hypotensive et qui puissent être utilisés en monothérapie dans le syndrome métabolique.

Un des objets de la présente invention est de fournir des composés sélectifs des RI_1 n'interagissant donc pas ou très peu avec les $R\alpha_2A$ et les RI_2. De plus, les composés sont des agonistes des RI_1.

Un autre objet de l'invention est de fournir des médicaments actifs dans le syndrome métabolique, utilisables en monothérapie et ne présentant pas les effets secondaires des médicaments actuels.

Un autre objet de l'invention est de fournir des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits médicaments actifs.

La présente invention concerne donc des composés de formule générale (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

a) soit R12 représente H, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un acyle en C1-C8, un sulfonylalkyle en C1-C8, et

- R1, R2, R3, R4 et R5 représentent indépendamment les uns des autres :

  H, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, ou un cycloalkyle en C3-C6,

  R1 et R2 et/ou R2 et R3 et/ou R3 et R4 et/ou R4 et R5 pouvant également former ensemble un cycle en C4-C6,

- R6, R7, R8, R9, R10 et R11 représentent indépendamment les uns des autres :

  H, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5

b) soit R12 représente $CH(R13)(CH_2)n$ et forme un cycle en C5-C7 avec R5 qui représente CH_2, n étant égal à 1 ou 2, R13 représentant H ou CH_3, et R1 à R4 et R6 à R11 sont tels que définis ci-dessus,

et leurs sels pharmacologiquement acceptables,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans lesquels:

- l'un des R10 ou R11 représente un méthyle et l'autre représente H, et l'un des R1 ou R5 représente un cyclopropyle et l'autre représente H,
- l'un des R8 ou R9 représente un méthyle l'autre représente H, et l'un des R1 ou R5 représente un cyclopropyle et l'autre représente H,
- l'un des R10 ou R11 représente un méthyle et l'autre représente H, et l'un des R1 ou R5 représente un chlore et l'autre représente H,

- l'un des R10 ou R11 représente un méthyle et l'autre représente H, et l'un des R1 ou R5 représente un chlore et l'autre représente H, et R3 représente un iode.

Dans un mode de réalisation avantageux, lorsque R12 représente H, R1 et R2 ne sont pas des hydrogènes, R6, R7, R9 et R11 sont des hydrogènes, et R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié. De préférence, R1 et R2 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, -OH, -SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, et un cycloalkyle en C3-C6, ou forment ensemble un cycle en C5. Dans un mode de réalisation préféré, R3 est un hydrogène, en particulier lorsque R1 et R2 forment ensemble un cycle en C5.

De préférence, R3, R4 et R5 représentent, indépendamment les uns des autres, H, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, -OH, -SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, -CN, $-CO_2H$, ou $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, de préférence ils sont choisis parmi H, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3. Dans un mode de réalisation encore plus préféré, R3, R4 est R5 sont des hydrogènes.

De préférence, R1 et R2 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, ou forment ensemble un cycle en C5. Plus particulièrement, R1 et R2 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3, ou forment ensemble un cycle en C5.

De préférence, R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle ou isobutyle de manière à ce que l'un d'eux soit un hydrogène et l'autre un méthyle ou isobutyle, de préférence un méthyle.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, lorsque R12 est CH(R13)(CH_2) et forme un cycle en C5 avec R5, R13 représente un méthyle.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, lorsque R12 est CH(R13)(CH_2) et forme un cycle en C5 avec R5, R1 n'est pas un hydrogène.

Dans un mode de réalisation avantageux, lorsque R12 est CH(R13)(CH_2) et forme un cycle en C5 avec R5, R13 représente un méthyle et/ou R1 n'est pas un hydrogène. Autrement dit, lorsque R13 est un hydrogène, alors, R1 n'est pas un hydrogène, ou au moins un parmi R1 et R13 n'est pas un hydrogène,

De préférence, R1 R2, R3 et R4 représentent, indépendamment les uns des autres, un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, et un cycloalkyle en C3-C6. En particulier, R1 R2, R3 et R4 sont choisis parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, de manière encore plus préférée parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3. Dans un mode de réalisation préféré, R1 est un hydrogène ou un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, de préférence un hydrogène ou un méthyle. Dans un mode de réalisation encore plus préféré, R2, R3 est R4 sont des hydrogènes.

Ainsi, la présente invention concerne en particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle :

a) soit R12 représente H, et

- R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres :

un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, ou un cycloalkyle en C3-C6, ou

R1 et R2 forment ensemble un cycle en C5,

- R3, R4 et R5 représentent indépendamment les uns des autres :

un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, ou un cycloalkyle en C3-C6,

- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes,

- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié ;

b) soit R12 représente $CH(R13)(CH_2)$ et forme un cycle en C5 avec R5, R13 représentant H ou CH_3,

- R1, R2, R3 et R4 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, -OH, -SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, et un cycloalkyle en C3-C6 ;

- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes,

- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

à condition qu'au moins un parmi R1 et R13 ne soit pas un hydrogène,

et leurs sels pharmacologiquement acceptables.

Les carbones portant R13 lorsque celui-ci est différent de H, ou R6 et R7 lorsqu'ils sont différents l'un de l'autre, ou R8 si il est différent de R9 et R10 si il est différent de R11, sont asymétriques et chacun desdits carbones peut donc être de configuration absolu (R) ou (S), ou (R,S).

Dans toute la description les expressions suivantes ont toujours la même signification:

- « alkyle en C-1 à C8 linéaire ou ramifié » désigne un méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, n-héxyle, n-heptyle ou n-octyle et tous leurs isomères, à savoir isopropyle, isobutyle, sec-butyl et tert-butyle, l'isopentane (ou 2-méthylbutyle) ou le néopentane (ou 2,2 diméthylpropyle), le 2,2-diméthylbutane, le 2,3-diméthylbutane, le 2-méthylpentane, le 3-méthylpentane, le 2-méthylhexane, le 3-méthylhexane, le 2,2-diméthylpentane, le 2,3-diméthylpentane, le 2,4-diméthylpentane, le 3,3-diméthylpentane, le 3-éthylpentane, le 2,2,3-triméthylbutane, le 2-méthylheptane, le 3-méthylheptane, le 4-méthylheptane, le 2,2-diméthylhexane, le 2,3-diméthylhexane, le 2,4-diméthylhexane, le 2,5-diméthylhexane, le 3,3-diméthylhexane, le 3,4-diméthylhexane, le 3-ethylhexane, le 2,2,3-triméthylpentane, le 2,2,4-triméthylpentane, le 2,3,3-triméthylpentane, le 2,3,4-triméthylpentane, le 2-méthyl-3-ethylpentane, le 3-méthyl-3-éthylpentane, le tetraméthylbutane.

  Ledit alkyle peut également être substitué, notamment par un alcool, un thiol, un éther, un halogène, un nitrile, une amine primaire, secondaire ou tertiaire;
- « alcène en C2-C8 » désigne un éthylène, propène, butène, pentène, héxène, heptène ou octène et tous leurs isomères.

  Ledit alcène peut également être substitué, notamment par un alcool, un thiol, un éther, un halogène, un nitrile, une amine primaire, secondaire ou tertiaire;
- un « acyle en C1-C8 » désigne un groupe -C(O)-alkyle en C1-C8 dont l'alkyle est tel que ci-dessus défini;
- un « sulfonylalkyle en C1-C8» désigne un groupe $S(O)_2O$-alkyle dans lequel l'alkyle en C1-C8 est tel que ci-dessus défini;
- un halogène désigne un brome, un chlore, un fluor ou un iode;
- un « alcoxy en C1-C8 linéaire ou ramifié » désigne un O-alkyle, c'est-à-dire un alkyle en C1-C8 linéaire ou ramifié ayant la même définition que ci-dessus, relié par un oxygène à la molécule de formule (I).

Ledit alcoxy peut également être substitué, notamment par un alcool, un thiol, un éther, un halogène, un nitrile, une amine primaire, secondaire ou tertiaire;

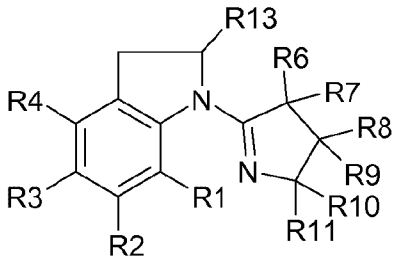
- un « cycloalkyle en C3-C6 » désigne un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohéxyle ;
- un « bicycloalkyle en C5-C6 » désigne deux cycles cycloalkyles en C5 et/ou C6 fusionnés;

Lesdits cycloalkyles ou bicycloalkyles peuvent également être substitués, notamment par un alcool, un thiol, un éther, un halogène, un nitrile, une amine primaire, secondaire ou tertiaire;

- une chaîne polyéther désigne une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représentant un alkyle ou alcène ou cycloalkyle tels que définis ci-dessus ;
- un « perfluoroalkyle » en C1-C5 désigne un alkyle en C1-C5, tel que défini ci-dessus, dont tous les hydrogènes sont totalement substitués par un fluor; par exemple CF_3, C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9, C_5F_{11},
- une amine primaire, secondaire ou tertiaire désigne un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6, un acyle en C1-C6.

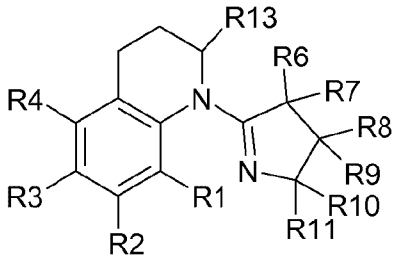
Lorsque R12 représente $CH(R13)(CH_2)n$ et forme un cycle à 5, 6 ou 7C avec R5 qui représente CH_2, n étant égal à 0, 1 ou 2, R13 représentant H ou CH_3, les formules I-1 à I-3 suivantes sont obtenues :

- n = 0, cycle à 5C :



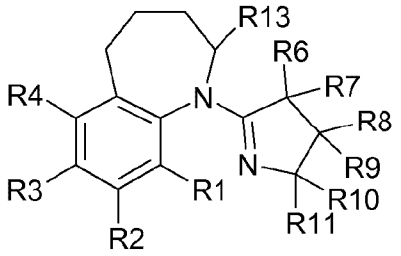
(I-1)

- n = 1, cycle à 6C :



(I-2)

- n = 2, cycle à 7C :



(I-3)

Dans un mode de réalisation préféré, les composés présentent la formule I-1.

L'expression « sels pharmacologiquement acceptables » signifie que les composés de la formule I, définie ci-dessus, lorsqu'ils possèdent un radical représentant une amine, peuvent exister sous forme d'ammonium par réaction d'un acide inorganique ou d'un acide organique sur l'amine.

Des exemples d'acides inorganiques permettant l'obtention de sels pharmacologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide carbonique, l'acide formique, l'acide monohydrogénocarbonique, l'acide phosphorique, l'acide monohydrogénophosphorique, l'acide dihydrogénophosphorique, l'acide perchlorique, l'acide sulfurique, l'acide monohydrogénosulfurique, l'acide iodhydrique.

Des exemples d'acides organiques permettant l'obtention de sels pharmacologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide propionique, l'acide butyrique, l'acide isobutyrique, l'acide palmique, l'acide maléique, l'acide glutamique, l'acide hydroxymaléique, l'acide malonique, l'acide benzoïque, l'acide succinique, l'acide glycolique, l'acide subérique,

l'acide fumarique, l'acide mandélique, l'acide phthalique, l'acide salicylique, l'acide benzènesulfonique, l'acide *p*-toluènesulfonique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide hydroxynaphthoïque.

Les sels d'acides aminés, tels que les arginates et leurs équivalents sont également inclus ainsi que les sels d'acides organiques tels que l'acide glucuronique ou l'acide galacturonique et leurs équivalents (voir, par exemple, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal de Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19).

Les halogénures d'alkyle permettant l'obtention de sels pharmacologiquement acceptables incluent sans être limités à ceux-ci les bromure, iodure, fluorure ou chlorure d'alkyle dans lesquels ledit résidu alkyle est saturé ou non saturé, linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe O-cycloalkyle de 3 à 8 atomes de carbone.

Lorsque les composés de formule I selon l'invention possèdent un radical représentant une acide ou un OH, notamment un phénol, ils peuvent exister sous forme de carboxylate, alcoolate ou phénate, par exemple de sodium, de potassium, de lithium ou d'ammonium par réaction de l'acide, alcool ou phénol avec une base telle que par exemple la soude, la potasse, l'hydroxyde de lithium, l'ammoniaque...

De façon inattendue les inventeurs ont observé que les composés de l'invention de par leur structure pyrroline originale sont sélectifs du récepteur aux imidazolines RI_1 par rapport au récepteur α_2-adrénergique, le rapport Ki ($RA\alpha_2$)/Ki(RI_1) variant de 100 à plus de 10000.

Les composés de l'invention sont également sélectifs du récepteur aux imidazolines RI_1 par rapport au récepteur aux imidazolines RI_2, le rapport Ki (RI_2)/Ki(RI_1) étant environ égal à 1000.

De plus, les composés de l'invention sont également sélectifs du récepteur aux imidazolines RI_1 par rapport à plus d'une cinquantaine d'autres cibles potentielles, les récepteurs ou enzymes, notamment ceux présentés dans le tableau aux pages 45-45f.

Enfin, afin de présenter l'effet thérapeutique désiré, les composés de l'invention sont des agonistes du récepteur aux imidazolines RI_1. Cet effet agoniste pout être mesuré par une quelconque méthode disponible pour l'homme du métier. Notamment, il peut être testé en mesurant la capacité hypotensive des composés.

Dans un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (I) dans laquelle :

- R1, R2, R3, R4 et R5 représentent indépendamment les uns des autres :

  H, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, ou un cycloalkyle en C3-C6,

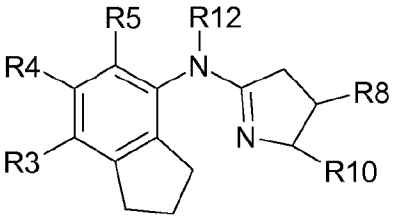
  R1 et R2 et/ou R2 et R3 et/ou R3 et R4 et/ou R4 et R5 pouvant également former ensemble un cycle en C4-C6,

- R6, R7, R8, R9, R10 et R11 représentent indépendamment les uns des autres :

  H, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un cycloalkyle en C3-C6,

- R12 représente H, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un acyle en C1-C8, un sulfonylalkyle en C1-C8.

Dans un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (Ia) suivante :



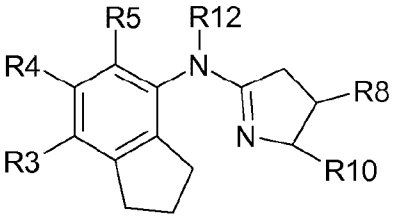
(Ia)

dans laquelle R8 et R10 représentent indépendamment l'un de l'autre H ou un alkyle C1 à C5 linéaire ou ramifié, en particulier CH_3, R3 à R5 sont tels que définis ci-dessus et R12 représente H, un alkyle en C1 à C6 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un acyle en C1-C8, un sulfonylalkyle en C1-C8.

De préférence, R12 est un hydrogène, et R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié. Plus particulièrement, R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle ou isobutyle de

manière à ce que l'un d'eux soit un hydrogène et l'autre un méthyle ou isobutyle, de préférence un méthyle. Dans un mode de réalisation préféré, R3 est un hydrogène. Dans un mode de réalisation encore plus préféré, R3, R4 est R5 sont des hydrogènes.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (Ia) suivante :



(Ia)

dans laquelle

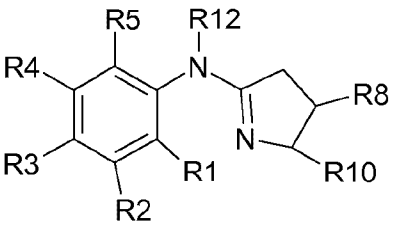
R3 et R12 sont des hydrogènes,

R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, et

R4 et R5 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3, de préférence parmi groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3.

De préférence, R4 et R5 sont des hydrogènes.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (Ib) suivante :

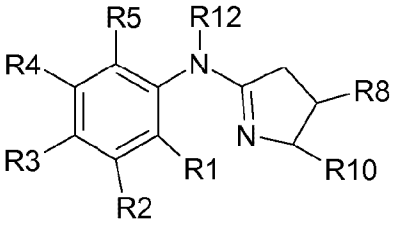


(Ib)

dans laquelle R8 et R10 représentent indépendamment les uns des autres H ou un alkyle C1 à C5 linéaire ou ramifié, en particulier CH_3, R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres H, CH_3 ou Cl, R3 à R5 sont tels que définis ci-dessus et R12 représente H, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un acyle en C1-C8, un sulfonylalkyle en C1-C8.

De préférence, R12 est un hydrogène. De préférence, R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié. Plus particulièrement, R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle ou isobutyle de manière à ce que l'un d'eux soit un hydrogène et l'autre un méthyle ou isobutyle, de préférence un méthyle. De préférence, R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres CH_3 ou Cl. En particulier, R1 est un méthyle et R2 est un méthyle ou un chlorure. Dans un mode de réalisation encore plus préféré, R3, R4 est R5 sont des hydrogènes.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (Ib) suivante :



(Ib)

dans laquelle

R12 est un hydrogène,

R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

R1 et R2 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3, et

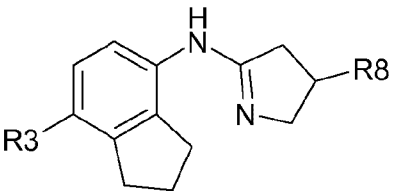
R3, R4 et R5 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, une amine

primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3, de préférence parmi groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3.

De préférence, R1 et R2 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié. De manière encore plus préféré, R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres CH_3 ou Cl.

De préférence, R3, R4 et R5 sont des hydrogènes.

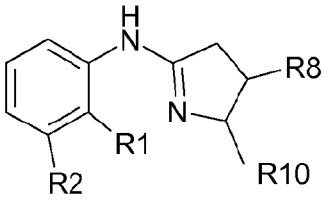
Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule (Ia-1) suivante:



(Ia-1)

dans laquelle R3 et R8 sont tels que définis ci-dessus. De préférence, R8 est un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, en particulier un méthyle ou un isobutyle, de préférence un méthyle. De préférence, R3 est un hydrogène.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule (Ib-1) suivante:

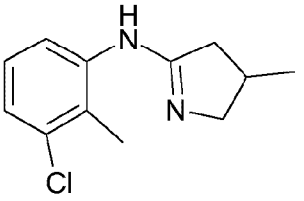


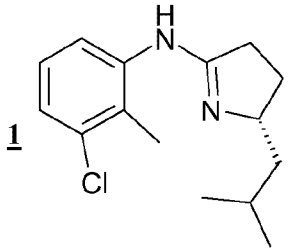
(Ib-1)

dans laquelle R1, R2, R8 et R10 sont tels que définis ci-dessus. De préférence, R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié. Plus particulièrement, R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle ou isobutyle de manière à ce que l'un d'eux soit un hydrogène et l'autre un méthyle ou isobutyle, de préférence un méthyle. De préférence, R1 et R2 sont sélectionnés

parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, ou forment ensemble un cycle en C5. Plus particulièrement, R1 et R2 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3, ou forment ensemble un cycle en C5. De préférence, R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres CH_3 ou Cl. En particulier, R1 est un méthyle et R2 est un méthyle ou un chlorure.

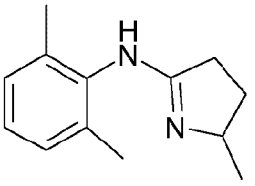
Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, choisis parmi l'une des formules suivantes:



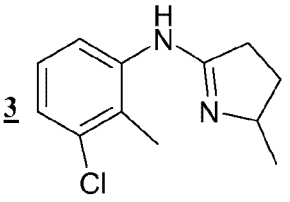


1

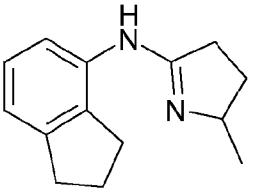
2



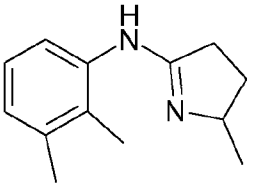
3



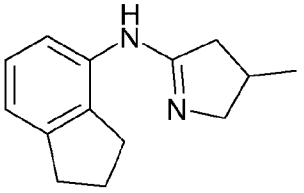
4



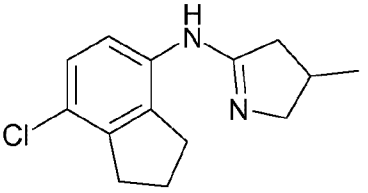
5



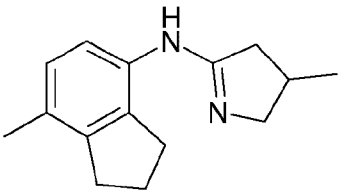
6



7

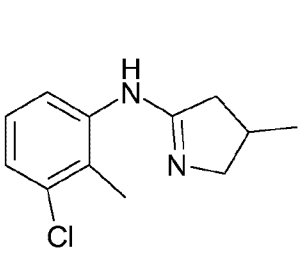


8

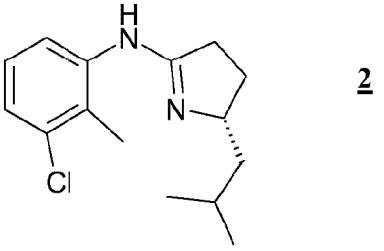


9

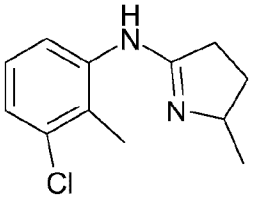
De préférence, les composés sont choisis parmi le groupe consistant en



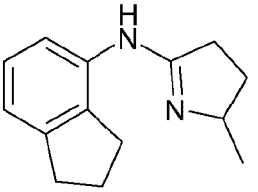
1



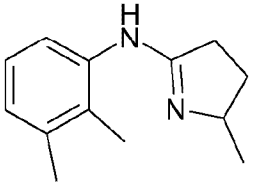
2



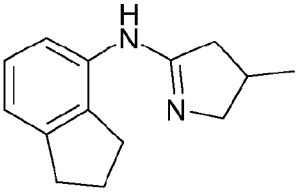
4



5

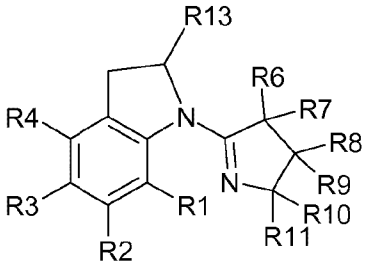


6



7

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (Ic) suivante :



(Ic)

dans laquelle, R1 à R4 et R6 à R11 et sont tels que définis ci-dessus et R13 représente H ou CH_3.

Dans un mode de réalisation particulier des composés de formule générale (Ic), R13 représente un méthyle.

Dans un mode de réalisation particulier des composés de formule générale (Ic), R1 n'est pas un hydrogène.

Dans un mode de réalisation préféré des composés de formule générale (Ic), R13 est un méthyle et/ou R1 n'est pas un hydrogène. Ainsi, lorsque R13 est un hydrogène, alors R1 n'est pas un hydrogène. De même, au moins un parmi R1 et R13 n'est pas un hydrogène,

R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, et un cycloalkyle en C3-C6, de préférence parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, de manière encore plus préférée parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3. Dans un mode de réalisation préféré, R1 est un hydrogène ou un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, de préférence un méthyle. De préférence, R2, R3 et R4 sont des hydrogènes.

Dans un mode de réalisation particulier des composés de formule générale (Ic), parmi R1, R2, R3 et R4, trois d'entre eux sont des hydrogènes et le dernier est sélectionné parmi le groupe consistant en H, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, et un cycloalkyle en C3-C6, de préférence parmi le groupe consistant en H, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, de manière encore plus préférée

parmi le groupe consistant en H, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3. Dans un mode de réalisation préféré, parmi R1, R2, R3 et R4, trois d'entre eux sont des hydrogènes et le dernier est un hydrogène ou un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, de préférence un hydrogène ou un méthyle. De préférence, R2, R3 et R4 sont des hydrogènes.

Dans un mode de réalisation particulier des composés de formule générale (Ic), R6, R7, R9 et R11 sont des hydrogènes, et R8 et R10 sont choisis indépendamment parmi le groupe consistant en H, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, de préférence parmi le groupe consistant en H et un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, de manière encore plus préférée parmi le groupe consistant en H et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié. De préférence, au moins un parmi R8 et R10 est un hydrogène. Dans un mode de réalisation préféré, R6, R7, R9 et R11 sont des hydrogènes, et R8 et R10 sont choisis parmi le groupe consistant en H et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, de préférence parmi H et un méthyle, au moins l'un des deux étant un hydrogène.

La présente invention concerne en particulier des composés tels que ci-dessus définis, de formule générale (Ic)

dans laquelle,

- R1, R2, R3 et R4 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, -CN, $-CO_2H$, et $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3;
- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un hydrogène,

à condition qu'au moins un parmi R1 et R13 ne soit pas un hydrogène.

Dans un mode de réalisation particulier des composés de formule générale (Ic),

- R2, R3, R4, R6, R7, R9, R10 et R11 sont des hydrogènes;
- R13 est H et R1 est un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié; ou

R13 est un méthyle, et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié ; et

- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un hydrogène.

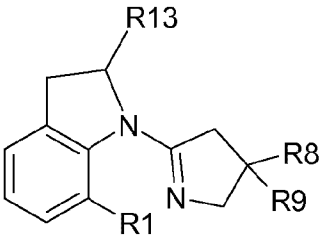
Dans un mode de réalisation encore plus particulier des composés de formule générale (Ic),

- R2, R3, R4, R6, R7, R9, R10 et R11 sont des hydrogènes;
- R13 est H et R1 est un méthyle; ou

R13 est un méthyle, et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle ; et

- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle, au moins l'un des deux étant un hydrogène.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, de formule (Ic-1) suivante:



(Ic-1)

dans laquelle, R1, R8 et R9 sont tels que définis ci-dessus et R13 représente H ou CH_3.

De préférence, R9 est un hydrogène et au moins un groupe parmi R1, R8 et R13 n'est pas un hydrogène. Dans un mode de réalisation, deux groupes parmi R1, R8 et R13 ne sont pas des hydrogènes.

De préférence, R1 est choisi parmi le groupe consistant en H, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, une chaîne polyéther, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8, de manière encore plus préférée parmi le groupe consistant en H, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3. En particulier, R1 est choisi parmi le groupe consistant en H, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié. En particulier, R1 est H ou un méthyle.

De préférence, R8 est choisi parmi le groupe consistant en H et un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, de manière encore plus préférée parmi le groupe consistant en H et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié. En particulier, R8 est H ou un méthyle.

Dans un mode de réalisation particulier des composés de formule générale (Ic-1),

- R9 est un hydrogène ;
- R13 est H et R1 est un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié; ou

R13 est un méthyle et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié ; et

- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un hydrogène.

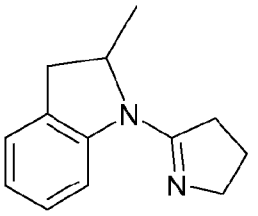
Dans un mode de réalisation encore plus particulier des composés de formule générale (Ic-1),

- R9 est un hydrogène;
- R13 est H et R1 est un méthyle; ou

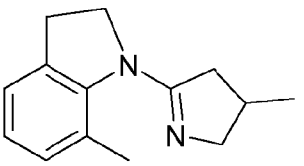
R13 est un méthyle, et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle ; et

- R8 et R10 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en un hydrogène et un méthyle, au moins l'un des deux étant un hydrogène.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne des composés tels que ci-dessus définis, choisis parmi l'une des formules suivantes:

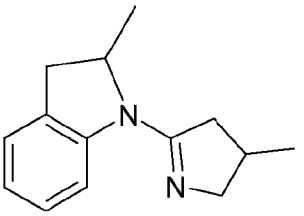


10



11

23



12

Les composés selon l'invention peuvent être synthétisés par des méthodes connues de l'homme du métier, décrits dans la littérature à partir des composés disponibles dans le commerce ou préparés selon des techniques connues de l'homme du métier.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne des composés tels que définis ci-dessus, pour leur utilisation pour la prévention et/ou le traitement du syndrome métabolique.

Les composés de l'invention, sélectifs du récepteur RI_1, aux imidazolines permettent non seulement de disposer de composés dénués d'effets secondaires notamment dus à l'interaction avec le récepteur α_2A tel que la sédation, qui conservent un effet hypotenseur mais encore permettent de traiter, en monothérapie toutes les composantes du syndrome métabolique, à savoir l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose et l'obésité abdominale, évitant ainsi l'emploi d'une association de 3 à 6 médicaments génératrice d'effets secondaires multiples et de surcoûts pour les systèmes d'assurance maladie.

La monothérapie et l'absence d'effets secondaires tels que la sédation observée chez l'animal devrait permettre l'utilisation des composés de l'invention dans le cadre de la prévention du syndrome métabolique ou de l'une ou plusieurs des composantes du syndrome métabolique chez des patients à risque pour l'une ou l'autre des dites composantes.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant comme principe actif au moins un composé défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Par véhicule pharmaceutiquement acceptable, il faut comprendre toute substance autre que le principe actif dans un médicament. Son addition est destinée à conférer des caractéristiques physico-chimiques et/ou biochimiques pour favoriser l'administration par voie orale, sublinguale, respiratoire, rectale, nasale, intestinale, parentérale, par injection intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire, sous-cutanée, ou d'autres caractéristiques de

consistance ou gustatives particulières, au produit final, en évitant de préférence les interactions, chimiques covalentes avec les principes actifs.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de comprimés sublinguaux, de gélules, de glossettes, de capsules, de tablettes, de préparations injectables, d'aérosols, de gouttes nasales, de suppositoires, de crèmes, pommades ou gels dermiques.

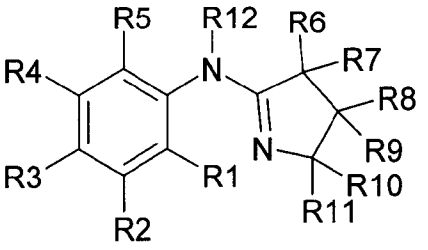
Selon un autre aspect, la présente invention concerne une méthode de traitement du syndrome métabolique par administration chez un patient, notamment par voie orale, d'une composition pharmaceutique comprenant comme principe actif au moins un composé défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, à une dose efficace.

Dans un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, administrable par voie orale.

Dans un mode de réalisation avantageux, le principe actif de la composition pharmaceutique administrable par voie orale définie ci-dessus, est à une dose comprise de 1mg/kg à 100 mg/kg chez l'homme.

En deçà de 1 mg/kg, la dose est trop faible pour obtenir une activité dans le traitement du syndrome métabolique, au-delà de 100 mg/kg, il existe un risque d'apparition d'effets secondaires.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne le composé de formule générale (I) suivante :



(I)

où :

a) R12 représente H, et

- R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres :un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié ou alcène en C2-C8 ou cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6, ou

  R1 et R2 forment ensemble un cycle en C5 ;

- R3, R4 et R5 représentent indépendamment les uns des autres :

  un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié ou alcène en C2-C8 ou cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, une amine primaire, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6 ;

- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes ;
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié ; ou

b) R12 représente $CH(R13)(CH_2)$ et forme un cycle en C5 avec R5, R13 représentant H ou CH_3,

- R1, R2, R3 et R4 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié ou alcène en C2-C8 ou cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, -OH, -SH, une amine primaire, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, -CN, $-CO_2H$, et $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6 ;
- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes ;
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

à condition qu'au moins un parmi R1 et R13 ne soit pas un hydrogène,

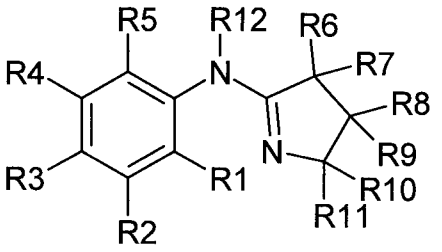
ou un sel pharmacologiquement acceptable de celui-ci.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne le composé tel que défini plus haut, où :

- R2, R3, R4 sont des hydrogènes ;
- R13 est H et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié; ou
- R13 est un méthyle, et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié ; et
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

ou un sel pharmacologiquement acceptable de celui-ci.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne le composé de formule générale (I) suivante :



(I)

où :

a) R12 représente H, et

- R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres :

un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8 ou un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6, ou

R1 et R2 forment ensemble et avec les atomes auxquels ils sont liés un cycle en C5 ;

- R3, R4 et R5 représentent indépendamment les uns des autres :

un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié,un alcène en C2-C8 ou un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, un

groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6 ;

- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes ;

- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié ;

ou b) R12 représente $CH(R13)(CH_2)$ et forme avec R5 et avec les atomes auxquels ils sont liés un cycle à 5 atomes, R13 représentant H ou CH_3,

- R1, R2, R3 et R4 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représentant un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8 ou un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, -OH, -SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, -CN, $-CO_2H$, et $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6 ;

- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes ;

- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

à condition qu'au moins un parmi R1 et R13 ne soit pas un hydrogène,

ou un sel pharmacologiquement acceptable.

Les exemples A et 1 à 5 et les figures 1 à 7 qui suivent illustrent l'invention.

PARTIE CHIMIQUE

Abréviations utilisées :

$CDC1_3$: Chloroforme deutérié

iPrOH: Isopropanol

Et_2O: Ether diéthylique

$POC1_3$: Trichlorure de phosphore

TEA: Triéthylamine

TMG: Tétraméthylguanidine

Tous les solvants ont été purifiés selon les procédures standard avant utilisation. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur plaque de silice 60F254 (Merck) et

les taches ont été visualisées en utilisant une lampe UV. Les chromatographies flash ont été effectuées sur du gel de silice SI 60 (40-63µm) comme phase stationnaire. Les points de fusion (p,f,) ont été déterminés dans des capillaires ouverts avec un appareil Gallenkamp et sont non corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés dans $CDCl_3$ ou D_2O sur un spectromètre Brucker AV300. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm), les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont les suivantes : m : multiplet non spécifié, s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, qn : quintuplet, hex : hexuplet, h : heptuplet. Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de microanalyse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, France. Les résultats analytiques obtenus pour C, H et N sont indiqués avec ± 0,4% des valeurs théoriques calculées. Tous les composés cibles ont été testés sous forme de chlorhydrate. Les chlorhydrates ont été préparés par addition d'une solution éthanolique de base (1 eq). Les chlorhydrates ont été recristallisés dans iPrOH-Et_2O.

DESCRIPTION DES FIGURES

La figure 1A présente les études de compétition de la liaison à [^{125}I]-PIC dans des membranes de cellules 3T3 et **1B** présente les études de compétition de la liaison à [^{125}I]-PIC dans des membranes de cellules PC12 réalisées conformément à l'exemple 1.3. Chaque point est la moyenne de 2 à 4 expériences réalisées en triple.

Figure 1A : l'axe des ordonnées représente la liaison spécifique à [^{125}I] PIC et l'axe des abscisses représente le log [M] en clonidine (carré) et composé 1 selon l'invention (triangles).

Figure 1B : l'axe des ordonnées représente la liaison spécifique à [^{125}I] PIC et l'axe des abscisses représente le log [M] du composé 1.

La figure 2 présente l'effet du composé 1 selon l'invention à la dose de 3 µmoles/l sur la sécrétion d'adiponectine mesuré en l'absence ou en présence d'efaroxan à la dose de 100 µmoles/l conformément à l'exemple 1.4.

*** p<0, 001 par rapport au témoin ; ### p<0, 001 par rapport au composé 1.

L'axe des ordonnées représente la sécrétion en adiponectine exprimée en ng/ml/mg protéines.

L'axe des abscisses représente de gauche à droite : histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité par Efaroxan (100 µmol/ml), histogramme gris : groupe traité par le composé 1 (3 µmol/ml), et histogramme hachuré : groupe traité par le composé 1 (3 µmol/ml) + Efaroxan (100 µmol/ml).

Les figures 3A à 3C présentent les effets d'un traitement aigu par le composé 1 à une dose de 10 mg/kg (i.v.) sur les paramètres hémodynamiques et l'activité sympathique de rats Sprague-Dawley anesthésiés à l'uréthane (1,5 g/kg, i. p.) conformément à l'exemple 4.

La figure 3A présente la variation de l'activité rénale sympathique en fonction du temps.

Axe des ordonnées : mesure de l'activité sympathique rénale.

Axe des abscisses : temps en minutes (la flèche montre le temps d'administration du composé 1).

La figure 3B présente la variation de pression artérielle en mm Hg en fonction du temps. Les cercles noirs représentent la pression artérielle moyenne ; les losanges noirs pointes en haut représentent la pression artérielle systolique et les losanges noirs pointes en bas représentent la pression artérielle diastolique.

Axe des ordonnées : mesure de la pression artérielle moyenne (PAM) systolique (PAS) et diastolique (PAD).

Axe des abscisses : temps en minutes (la flèche montre le temps d'administration du composé 1).

La figure 3C présente la variation de fréquence cardiaque (FC) en bpm en fonction du temps.

Axe des ordonnées : fréquence cardiaque (HR) exprimé en battements par minute (bpm)

Axe des abscisses: temps en minutes (la flèche montre le temps d'administration du composé 1).

Les figures 4A et **4B** présentent les effets d'un traitement chronique par le composé 1 (20 mg/kg/j dans l'eau de boisson) sur le poids corporel (**figure 4A**) et la consommation de nourriture (**figure 4B**), chez des rats SHHF (*spontaneously hypertensive, heart failure ; spontanément hypertendu, insuffisance cardiaque*), durant les 12 semaines de traitement mesurés conformément à l'exemple 5.

Figure 4A : ordonnées : poids corporel en grammes ; abscisses : temps en semaines.

Les carrés noirs représentent les témoins et les cercles noirs représentent le groupe traité avec le composé 1. ***: p<0,001 (ANOVA 2 facteurs).

Figure 4B : ordonnées : consommation de nourriture en grammes/rat/jour ; abscisses : temps en semaines.

Les carrés noirs représentent les témoins et les cercles noirs représentent le groupe traité avec le composé 1. ***: p<0,001 (ANOVA 2 facteurs).

Les figures 5A et **5B** présentent les effets de 12 semaines de traitement par le composé 1 (20 mg/kg/j dans l'eau de boisson) sur la pression artérielle (figure 5A) et la fréquence cardiaque (figure 5B) chez des rats SHHF mesurés conformément à l'exemple 5.

A la fin du traitement, les rats SHHF ont été anesthésiés avec du pentobarbital sodique (50 mg/kg/i,p,) trachéotomisés et ventilés avec l'air ambiant.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été enregistrées grâce à un cathéter inséré dans l'artère fémorale gauche.

Figure 5A: ordonnées : Pression artérielle en mm Hg ; de gauche à droite : pression artérielle diastolique (PAD), pression artérielle systolique (PAS) et pression artérielle moyenne (PAM). Les histogrammes en noir représentent le groupe témoin, les histogrammes en blanc représentent le groupe traité avec le composé 1. *: p<0,05 (test t de Student).

Figure 5B: ordonnées : fréquence cardiaque (FC) exprimée en battements par minute (bpm) ; l'histogramme en noir représente le groupe témoin, l'histogramme en blanc représente le groupe traité avec le composé 1.

Les figures 6A à **6C** représentent les effets d'un traitement de 12 semaines avec le composé 1 (20 mg/kg/j dans l'eau de boisson) sur le cholestérol total plasmatique (figure 6A), les triglycérides (figure 6B) et les acides gras libres (figure 6C) dans le plasma des rats SHHF mesurés conformément à l'exemple 5.

A la fin du traitement, les rats SHHF ont été anesthésiés avec de l'isoflurane (2,5%) après un jeûne de 18h et des échantillons sanguins ont été obtenus à partir de la veine caudale.

Figure 6A : ordonnées : cholestérol total (mmol/l) ; histogramme noir : groupe témoin et histogramme blanc : groupe traité avec le composé 1. ****: $p<0,0001$ (test t de Student).

Figure 6B : ordonnées : triglycérides (mmol/l) ; histogramme noir : groupe témoin et histogramme blanc : groupe traité avec le composé 1. **: $p<0,01$;

Figure 6C : ordonnées : acides gras libres (mmol/l) ; histogramme noir : groupe témoin et histogramme blanc : groupe traité avec le composé 1.

Les figures 7A à 7G représentent les effets du traitement de 12 semaines avec le composé 1 (20 mg/kg/j dans l'eau de boisson) sur le métabolisme du glucose chez des rats SHHF mesurés conformément à l'exemple 5.

A la fin du traitement, les rats SHHF ont été anesthésiés avec du pentobarbital sodique (50 mg/kg, i.p.) après 18 h de jeûne. La veine fémorale gauche a été cathétérisée pour prélever les échantillons sanguins pour les différents dosages. Pour effectuer le test de tolérance au glucose, une solution de glucose (0,5g/kg, iv) a été administrée et les concentrations plasmatiques de glucose ont été déterminées après 3, 6, 10, 15, 30 et 45 minutes.

Figure 7A : ordonnées : glucose (mmol/l) ; histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité avec composé 1.

Figure 7B : ordonnées : insuline (ng/ml) ; histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité avec composé 1. ****: $p<0,0001$ (test t de Student).

Figure 7C : ordonnées : (indice HOMA d'insulino-résistance) ; histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité avec composé 1. ****: p<0,0001 (test t de Student).

Figure 7D: ordonnées : glucagon ; histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité avec composé 1. *: p<0,05 (test t de Student).

Figure 7E : ordonnées : adiponectine (µg/ml) ; histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité avec le composé 1. ****: p<0,0001 (test t de Student).

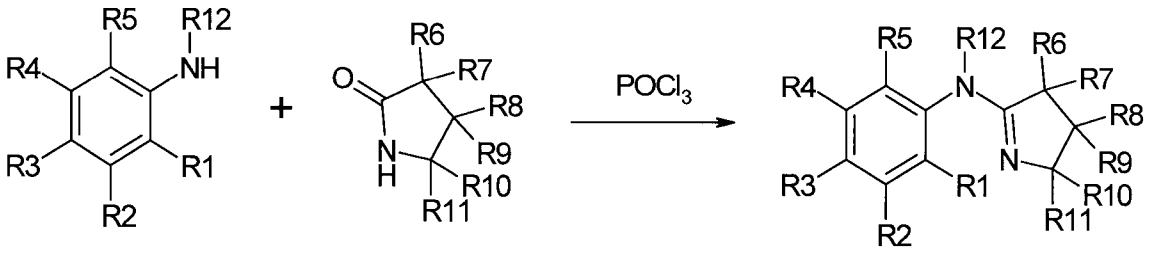
Figure 7F : ordonnées : temps en minutes (carrés noirs : groupe témoin, cercles blancs : groupe traité avec le composé 1.

Figure 7G: ordonnées : Aire sous la courbe (AUC) après le test de tolérance au glucose ; histogramme noir : groupe témoin, histogramme blanc : groupe traité avec le composé 1.

***: p<0,001 (test t de Student).

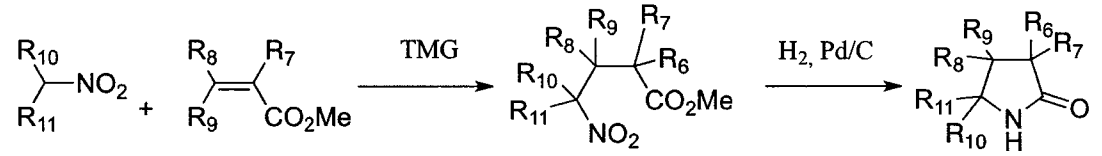
EXEMPLE A : Procédure générale pour la préparation des aminopyrrolines 1-27 de l'invention

Les composés sont synthétisés par réactions du lactame approprié avec l'aniline correspondante en présence de $POCl_3$:



A **L** Composés 1-27

A.1 : Procédure générale pour la synthèse des lactames L (28-33):



Nitroalcane | Ester insaturé 39-41 | Nitroester 35-38 | L

A.1.1 : Préparation des nitroesters 35-38 : procédure générale

L'ester α,β-insaturé (**39-41**) (1 eq,) a été ajouté au nitroalkane en excès (5 eq,) sous atmosphère d'argon. Une quantité catalytique de tétraméthylguanidine (0,1 eq,) a été ajoutée au mélange qui a été agité pendant 12 h température ambiante. Le nitroalkane en excès a été distillé sous pression réduite et le résidu a été traité par HCl 2 N.

Le mélange a été extrait pat Et_2O. La phase organique a été lavée à l'eau, puis par de la saumure et finalement séchée sur Na_2SO_4 anhydre avant que le solvant ne soit évaporé. Le produit a été distillé sous pression réduite pour donner de nitroester pur.

Méthyl -4-nitro-butyrate (34) produit commercial

Méthyl 3-Méthyl-4-nitro-butyrate (35). Rdt 85%, huile incolore, bp 69-70 °C (3 mmHg) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,47 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 6,3, J= 12,6); 4,34 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 6,3, J= 12,6); 3,69 (s, 3H, CH_3); 2,78 (qd, 1H, CH, J= 6,8, J= 13,5); 2,46 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 6,7, J= 16,2); 2,35 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 6,8, J= 16,2); 1,09 (d, 3H, CH_3, J= 6,8).

Méthyl 4-Méthyl-4-nitro-pentanoate (36). Rdt 55%, huile incolore, bp 71-72 °C (2,5 mmHg); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□ 3,68 (s, 3H, OCH_3); 2,37-2,23 (m, 4H, 2×CH_2); 1,59 (s, 6H, 2×CH_3).

Méthyl 3,3-Diméthyl-4-nitro-butyrate (37). Rdt 48%, huile incolore, bp 70-71 °C (1,5 mmHg) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,52 (s, 2H, CH_2); 3,67 (s, 3H, CH_3); 2,45 (s, 2H, CH_2); 1,15 (s, 6H, 2×CH_3).

Méthyl 4-(2-méthyl-propyl)-4-nitro-pentanoate (38), Rdt 45%, huile

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3,75 (m, 1 H); 3,69 (s, 3 H); 2,39-2,24 (m, 4 H); 1,85 (m, 2 H); 1,60 (m, 1 H); 0,95 (d, J = 7 Hz, 6 H).

A.1.2 Préparation des lactames L 30-33:

Le nitroester **34-38** (100 mmol) a été dissous dans 250 ml d'acide acétique glacial et 500 mg de Pd-C 10% a été ajouté. Le mélange a été hydrogéné à température ambiante et pression atmosphérique pendant 12h. Le mélange a été filtré et le solvant évaporé. Le produit a été ensuite dissous dans 100 ml d'éthanol absolu et alcalinisé par de la triéthylamine (TEA). Le mélange a été chauffé au reflux pendant 12h. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite; le résidu a été dilué dans Et_2O et HCl 1N a été ajouté. La phase aqueuse a été extraite deux fois par Et2O. Les phases organiques ont été séchées sur Na_2SO_4 et le solvant a été évaporé. Le produit a été purifié par distillation sous pression réduite pour conduire aux lactames **30-33**.

Pyrrolidin-2-one (28) produit commercial

3-Méthyl-pyrrolidin-2-one (29) produit commercial

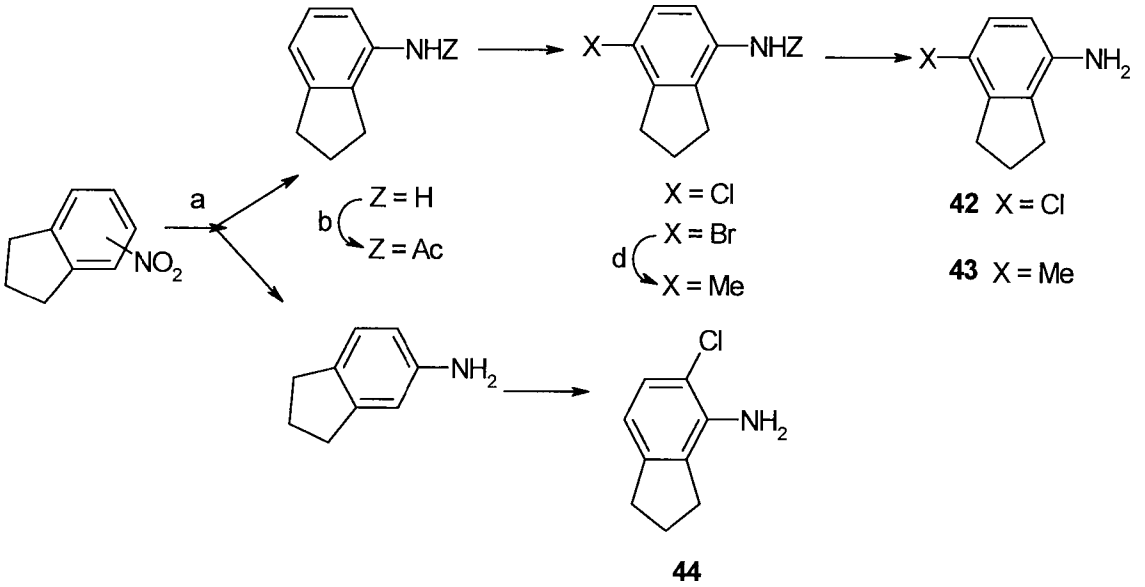
4-Méthyl-pyrrolidin-2-one (30). Rdt 83%, huile incolore, (cristallise par la suite), bp 103 °C (6 mmHg) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□6,75 (br s, 1H, NH); 3,46 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 7,6, J= 9,3); 2,93 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 6,0, J= 9,5); 2,53-2,44 (m, 1H, CH); 2,46 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 6,9, J= 16,3); 1,94 (dd, 1H, 1/2-CH_2, J= 7,0, J= 16,2); 1,10 (d, 3H, CH_3, J= 6,9).

5,5-Diméthyl-pyrrolidin-2-one (31). Rdt 61%, huile incolore, (cristallise par la suite), bp 85-88 °C (2 mmHg) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□6,52 (br s, 1H, NH); 2,42 (t, 2H, CH_2, J= 8,0); 1,92 (t, 2H, CH_2, J= 8,0); 1,28 (s, 6H, 2×CH_3).

4,4-Diméthyl-pyrrolidin-2-one (32). Rdt 73%, huile incolore, (cristallise par la suite), bp 94-95 °C (2 mmHg) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□6,68 (br s, 1H, NH); 3,06 (s, 2H, CH_2); 2,11 (s, 2H, CH_2); 1,16 (s, 6H, 2×CH_3).

5-(2-méthyl-propyl)-pyrrolidin-2-one (33), Rdt 67%, huile visqueuse.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,68 (m, 1 H); 3,75-3,70 (m, 1 H); 2,38-2,19 (m, 3 H); 1,72-1,60 (m, 2H); 1,68 (m, 1 H), 1,52-1,42 (m, 1 H); 1,36-1.26 (m, 1 H) 0,93 (d, J = 8 Hz, 6 H).

A.1.3 Préparation des dérivés indanes 42-44



a) Indan-4-ylamine et indan-5-ylamine

Le nitroindane (mélange commercial des isomères 4 et 5) a été soumis à une hydrogénation dans le méthanol avec du Pd/C 10 % à température ambiante pendant 12h. Les deux isomères d'indanylamine ont été séparés par chromatographie flash (AcOEt-hexane, 3-7) pour fournir l'indan-4-ylamine (huile brune qui cristallise) avec 53% de rendement et l'indan-5-ylamine (huile brune qui cristallise) avec 40% de rendement.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (Indan-4-ylamine) δ 7,69 (d, 1H, Har, J= 8,1); 7,18 (t, 1H, Har, J= 8,1); 7,04 (d, 1H, Har, J= 8,0); 6,88 (br s, 2H, NH_2); 2,93 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,84 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,11 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5)

Préparation du dérivé indane 42

L'indan-4-ylamine a été dissoute dans de l'anhydride acétique pur à 0°C. Le précipité résultant qui apparaît rapidement a été filtré et lavé avec de l'eau. Le produit a été récupéré avec un rendement de 90% (solide blanc gris) et est suffisamment pur pour être utilisé pour l'étape suivante sans autre purification.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,73 (d, 1H, Har, J= 8,1); 7,15 (t, 1H, Har, J= 8,1); 7,02 (d, 1H, Har, J= 8,0); 6,96 (br s, 1H, NH); 2,95 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,81 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,18 (s, 3H, CH_3); 2,10 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5).

Le produit obtenu ci-dessus (1g) a été dissous dans 20 ml d'acide acétique glacial et une solution de chlore dans l'acide acétique glacial, fraîchement préparée, a été ajoutée (1 eq). Après 20 min, 30 ml d'eau ont été ajoutés et le mélange a été agité pendant 10 min. Le précipité qui apparaît a été filtré et lavé avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, avec $Na_2S_2O_5$ 20% et avec de l'eau. Le produit a été séché au dessiccateur pour conduire au composé 7-chloro-4-acétamidoindane avec un rendement de 96% sous forme de solide blanc.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□7,72 (d, 1H, Har, J= 8,6); 7,12 (d, 1H, Har J= 8,6); 7,0 (br s, 1H, NH); 2,99 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,87 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,16 (s, 3H, CH_3); 2,11 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5).

Le 7-chloro-4-acétamidoindane (1g) a été resuspendu dans 50 ml d'HCl 4N et le mélange a été chauffé au reflux pendant 2h. Après refroidissement, le mélange a été lavé avec de l'AcOEt, alcalinisé avec des pastilles de NaOH jusqu'à ce que le pH soit légèrement basique. Le mélange a été extrait avec Et_2O. La phase organique a été lavée avec de l'eau, de la saumure et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant a été évaporé et l'aniline **42** a été obtenue avec un rendement presque quantitatif.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□7,01 (d, 1H, Har, J= 8,4); 6,47 (d, 1H, Har, J= 8,4); 3,55 (br s, 2H, NH_2); 2,94 (t, 2H, CH_2, J=7,5); 2,83 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,13 (qn, 2H, CH_2, J= 7,4).

b) Préparation du dérivé indane 43

Le mode opératoire est le même que pour l'aniline **42** sauf que du brome est utilisé à la place du chlore.

Le composé 7-bromo-4-acétamidoindane a été obtenu avec un rendement de 92% sous forme de solide blanc.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□7,65 (d, 1H, Har, J= 8,6); 7,28 (d, 1H, Har, J= 8,6); 6,89 (br s, 1H, NH); 2,97 (t, 2H, CH_2, J= 7,6); 2,90 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,18 (s, 3H, CH_3); 2,13 (qn, 2H, CH_2, J= 7,6).

Le composé 7-bromo-4-acétamidoindane a été dissous dans le dioxane (10 ml) et le mélange a été dégazé et placé sous atmosphère d'argon. $Pd(PPh_3)_4$ (10% en moles) et 5 ml de Na_2CO_3 2 N dégazé ont été ajoutés. Le triméthylboroxine (1,5 eq) a été ensuite ajouté au mélange par une seringue et le tout a été chauffé au reflux pendant 10h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec 5 ml d'eau et filtré. Le mélange a été extrait avec du dichlorométhane, la phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie flash (AcOEt-heaxane ; 3-7) pour conduire au composé 7-méthyl-4-acétamidoindane avec un rendement de 80% sous forme de solide blanc.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□7,57 (d, 1H, Har, J= 8,2); 6,96 (d, 1H, Har, J= 8); 6,89 (br s, 1H, NH); 2,86 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,82 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,22 (s, 3H, CH_3(ar)); 2,17 (s, 3H, CH_3); 2,10 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5).

Le 7-méthyl-4-acétamidoindane a été hydrolysé de la même manière que le 7-chloro-4-acétamidoindane ci-dessus. Le composé **43** a été obtenu sous forme d'huile brune avec un rendement de 95%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□6,81 (d, 1H, Har, J= 7,7); 6,46 (d, 1H, Har, J= 7,8); 3,44 (br s, 2H, NH_2); 2,84 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,76 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,18 (s, 3H, CH_3(ar)); 2,12 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5).

c) Préparation du dérivé 44

Le protocole utilisé est le même que pour le dérivé **42** mais en partant de l'indan-5-ylamine.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□7,11 (s, 1H, Har); 6,72 (s, 1H, Har); 3,92 (br s, 2H, NH_2); 2,81 (t, 4H, 2×CH_2, J= 7,5); 2,03 (qn, 2H, CH2, J= 7,4).

A.1.4 Préparation des aminopyrrolines 1-27

Une solution du lactame **28-33** approprié (5 mmol) et du dérivé aniline choisi a été préparée dans le dichloroéthane (10 ml) sous atmosphère d'argon. $POCl_3$ (1 eq) a été ajouté goutte à goutte au mélange, qui a été ensuite chauffé à 60°C pendant 6h. Le mélange a été refroidi et hydrolysé avec 5 ml d'une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3. La phase aqueuse a été extraite deux fois avec du dichlorométhane. La phase organique a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie flash (3% de TEA dans AcOEt) pour conduire à l'une des aminopyrrolines **1-27**.

Les produits obtenus sont caractérisés ci-dessous par leur spectre RMN.

Chlorhydrate de (3-Chloro-2-méthyl-phényl)-(4-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (1).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,45 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,25 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,20 (t, 1H, Har, J= 7,8); 3,73-3,68 (m, 1H, 1/2 CH_2); 3,22-3,16 (m, 2H, 1/2 CH_2 + CH); 2,77-2,71 (m, 2H, CH_2); 2,22 (s, 3H, CH_3); 1,10 (d, 3H, CH_3, J= 6,5). ^{13}C NMR (D_2O) δ 169,1; 135,5; 133,4; 132,3; 130,1; 128,1; 125,3; 54,2; 37,9; 29,5; 18,1; 14,2. Anal. ($C_{12}H_{15}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (3-Chloro-2-méthyl-phényl)-(5-(2-méthyl-propyl)-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (2).

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7,54 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,36 (m, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 3,18 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,95 (s, 1 H), 1,66 (m, 2 H), 1,46 (m, 1 H), 0, 95 (d, 6 H, J = 8 Hz).

^{13}C-NMR δ (100 MHz, MeOH-d4) δ 131,2, 129,4, 126,5, 61,6, 61,4, 31,5, 31,4, 27,9, 27,8, 26,2, 23,6, 23,5, 22,6, 22,4, 15,2

MS–ESI (m/z): $[M+H]^+$ calc pour $C_{15}H_{22}ClN_2$: 265. Trouvé: 265

Chlorhydrate de (2,6-Diméthyl-phényl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (3).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,24 (d, 1H, Har, J= 7,6); 7,17 (t, 1H, Har, J= 7,7); 7,06 (d, 1H, Har, J= 7,6); 4,02 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,09-2,97 (m, 2H, CH_2); 2,37-2,31 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,24

(s, 3H, CH_3); 2,08 (s, 3H, CH_3); 1,86-1,75 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,13 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,2; 139,2; 133,5; 133,1; 131,2; 126,6; 124,0; 56,2; 43,8; 37,0; 28,6; 24,9; 17,2. Anal. ($C_{13}H_{18}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (3-Chloro-2-méthyl-phényl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (4).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,41 (d, 1H, Har, J= 7,8); 7,23 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,18 (t, 1H, Har, J= 7,8); 4,02 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,11-3,05 (m, 2H, CH_2); 2,38-2,30 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,25 (s, 3H, CH_3); 2,11 (s, 3H, CH_3); 1,88-1,78 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,13 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,7; 139,5; 133,4; 132,8; 130,5; 126,8; 123,7; 56,2; 32,3; 30,5; 29,7; 24,9; 20,2. Anal. ($C_{12}H_{15}ClN_2$, HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de Indan-4-yl-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (5).

^1H NMR (D_2O) δ 7,28 (d, 1H, Har, J= 7,5); 7,21 (t, 1H, Har, J= 7,6); 7,02 (d, 1H, Har, J= 7,6); 4,07 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,04-2,88 (m, 2H, CH_2); 2,88 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,74 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,37 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,00 (qn, 2H, CH_2, J= 7,3); 1,83-1,75 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,17 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,0; 147,6; 140,3; 130,7; 127,9; 125,0; 122,6; 56,8; 32,6; 30,1; 29,9; 28,2; 24,8; 19,9. Anal. ($C_{14}H_{18}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (2,3-Dimethyl-phenyl)-(5-methyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (6).

^1H NMR (D_2O) δ 7.24 (d, 1H, Har, J= 7.6); 7.17 (t, 1H, Har, J= 7.7); 7.06 (d, 1H, Har, J= 7.6); 4.02 (h, 1H, CH, J= 6.4); 3.09-3.01 (m, 2H, CH_2); 2.39-2.29 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.08 (s, 3H, CH_3); 1.85-1.78 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1.13 (d, 3H, CH_3, J= 6.4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168.2; 139.2; 133.5; 133.1; 131.2; 126.6; 124.0; 56.2; 43.8; 37.0; 28.6; 24.9; 17.2. Anal. ($C_{13}H_{18}N_2$.HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de Indan-4-yl-(4-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (7).

^1H NMR (D_2O) δ 7,28 (d, 1H, Har, J= 7,5); 7,21 (t, 1H, Har, J= 7,6); 7,03 (d, 1H, Har, J= 7,5); 3,70 (dd, 1H, 1/2 CH_2, J= 10,8, J= 7,8); 3,19 (dd, 1H, 1/2 CH_2, J= 11, J= 6); 3,17-3,11 (m, 1H,

1/2 CH_2); 2,89 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,74 (t, 2H, CH_2, J= 7,4); 2,68-2,61 (m, 2H, CH + 1/2 CH_2); 2,01 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5); 1,10 (d, 3H, CH_3, J= 7). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,3; 147,6; 140,2; 130,5; 127,9; 124,9; 122,5; 54,1; 37,8; 32,6; 29,9; 29,5; 24,7; 17,6. Anal. ($C_{14}H_{18}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (7-Chloro-indan-4-yl)-(4-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (8).

^1H NMR (D_2O) δ 7,22 (d, 1H, Har, J= 8,3); 7,01 (d, 1H, Har, J= 8,4); 3,70 (dd, 1H, 1/2 CH_2, J= 10,9, J= 7,7); 3,20 (dd, 1H, 1/2 CH_2, J= 10,9, J= 7,2); 3,15-3,09 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,93 (t, 2H, CH_2, J= 7,6); 2,82 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,69-2,61 (m, 2H, CH + 1/2 CH_2); 2,04 (qn, 2H, CH_2, J= 7,6); 1,08 (d, 3H, CH_3, J= 6,8). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,5; 145,2; 142,4; 130,4; 129,1; 127,8; 124,5; 54,2; 37,9; 32,2; 30,9; 29,5; 23,8; 17,7. Anal. ($C_{14}H_{17}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (7-Méthyl-indan-4-yl)-(4-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (9).

^1H NMR (D_2O) δ 7,06 (d, 1H, Har, J= 8); 6,95 (d,1H, Har, J= 8); 3,7 (dd, 1H, 1/2 CH_2, J= 10,8, J= 7,7); 3,21-3,09 (m, 2H, 1/2 CH_2 + CH); 2,82 (t, 2H, CH2, J= 7,5); 2,75 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,70-2,64 (m, 2H, CH_2); 2,19 (s, 3H, CH_3); 2,01 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5); 1,09 (d, 3H, CH_3, J= 6,7). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,4; 145,9; 139,8; 135,2; 132,4; 128,5; 128,1; 122,8; 54,0; 37,8; 31,3; 30,1; 29,6; 24,2; 18,1; 17,7. Anal. ($C_{15}H_{20}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlrohydrate de 1-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-2-méthylindoline (10).

^1H-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7,44–7,29 (m, 4H); 4,74 (m, 1 H); 3,86 (m, 2 H); 6,62-3,56 (m, 2 H); 3,29-3,23 (1 H); 2,88-2,84 (m, 1 H); 2,41-2,32 (m, 2 H); 1,35 (d, 3 H, J = 5 Hz).

C-NMR δ (100 MHz, MeOH-d4 δ 116,7; 140,5; 134,5; 129,3; 128,0; 127,9; 117,0; 61,8; 37,0; 33,1; 22,1; 19,3.

MS–ESI (m/z): $[M+H]^+$ calc. pour $C_{13}H_{17}N_2$: 201. Trouvé: 201

Chlorhydrate de 7-méthyl-1-(3-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)indoline (11).

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7,28-7,20 (m, 3 H); 4,282-4,24 (m, 2 H); 3,98-3,93 (m, 1 H); 3,46-3,39 (m, 2 H); 3,23-3,20 (m, 2 H); 2,95-84 (m, 2 H); 2,29 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H, J = 8 Hz).

^{13}C-NMR δ (100 MHz, MeOH-d4) δ 168,4; 140,1; 137,8; 131,9; 129,5; 128,8; 124,3; 57,0, 56,2; 54,9; 41,2; 31,6; 31,0; 19,4; 18,7.

MS–ESI (m/z): $[M+H]^+$ calc. pour $C_{13}H_{19}N_2$: 215. Trouvé: 215.

Chlorhydrate de 2-méthyl-1-(3-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)indoline (mélange de *diastéréoisomères)* (12).

Huile, ^{1}H-NMR (400 MHz, acétone-d6) δ 7,43-7,17 (m, 4 H); 5,30-5,28 (m, 1 H); 3,96-3,85 (m, 2 H); 3,53-327 (m, 3 H); 2,91-2,74 (m, 3 H); 1,32-1,04 (m, 6 H).

^{13}C-NMR δ (100 MHz, acétone-d6) δ 164,9 (164,4); 140,7; 134,2; 128,7; 127,4; 116,7 (116,6); 61,2 (61,1); 40,6 (40,4); 31,7; 30,4); 25,7; 19,9 (19,8); 18,0

MS–ESI (m/z): $[M+H]^+$ calc for $C_{13}H_{19}N_2$: 215. Trouvé: 215.

Chlorhydrate de (2-Chlorophényl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (13).

mp 173-4 °C. ^{1}H NMR (D_2O) δ7.67 (□□m, 1H, H□ar); 7,50-7,53 (m, 3H, Har); 4,21 (m, 1H, CH); 3,18 (m, 2H, CH_2); 2,51 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,94 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,30 (d, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (D_2O) δ168,1; 132,5; 131,4; 131,3; 131,0; 129,3; 128,6; 57,9; 30,9; 28,8; 20,5. Anal. ($C_{11}H_{13}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (2-Fluoro-5-méthyl-phényl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (14).

^{1}H NMR (D_2O) δ7,20-7,09 (m, 3H, Har); 4,11 (hex, 1H, CH, J= 6,8); 3,09-2,98 (m, 2H, CH_2); 2,42-2-37 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,25 (s, 3H, CH_3); 1,85-1,73 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,08 (d, 3H, CH_3, J= 6,5). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,4; 154,3 (d, J^1_{C-F}= 244,5); 135,7; 130,9; 126,9; 121,6 (d, J^2_{C-F}= 13,2); 116,4 (d, J^2_{C-F}= 19,5); 57,2; 30,5; 28,1; 21,3; 19,7. ^{19}F NMR (D_2O) δ-128,3. Anal. ($C_{12}H_{15}FN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (2-Chloro-5-méthyl-phényl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (15).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,38 (dd, 1H, Har, J= 3,1, J= 7,8); 7,18 (d, 1H, Har, J= 2,9); 7,16 (dd, 1H, Har, J= 3,0, J= 7,7); 4,09-3,96 (m, 1H, CH); 3,07-2,94 (m, 2H, CH_2); 2,41-2,33 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,24 (s, 3H, CH_3); 1,82-1,72 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,16 (d, 3H, CH_3, J= 6,3). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,5; 139,4; 131,2, 130,2; 128,0; 126,8; 124,4; 57,1; 30,2; 28,1; 19,8; 19,7. Anal. ($C_{12}H_{15}ClN_2$,HCl) C, H, N

Chlorhydrate de (4-Fluoro-2-méthyl-phényl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (16).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,22 (dd, 1H, Har, J= 5,4, J= 8,7); 7,09 (dd, 1H, Har, J= 2,9, J= 8,7); 7,0 (dt, 1H, Har, J= 2,9, J= 8,8); 4,14 (hex, 1H, CH, J= 6,7); 3,11-3,03 (m, 2H, CH_2); 2,45-2,97 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,17 (s, 3H, CH_3); 1,81-1,74 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,11 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C

NMR (D_2O) δ 169,8; 161,9 (d, $J^1_{C\text{-}F}$= 248,8); 137,8 (d, $J^3_{C\text{-}F}$= 9,2); 129,3 (d, $J^4_{C\text{-}F}$= 2,8); 128,3 (d, $J^3_{C\text{-}F}$= 9,6); 117,5 (d, $J^2_{C\text{-}F}$= 22,7); 114,2 (d, $J^2_{C\text{-}F}$= 23,0); 55,6; 31,5; 28,8; 19,7; 19,5. ^{19}F NMR (D_2O) δ -113,4. Anal. ($C_{12}H_{15}FN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-(5-Methyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (17).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7.17 (d, 2H, Har, J= 7); 7.03 (t, 1H, Har, J= 7.1); 4.06-4.00 (m, 1H, CH); 3.04-2.97 (m, 2H, CH_2); 2.72 (t, 2H, CH_2, J= 5.7); 2.51 (t, 2H, CH_2, J= 5.9); 2.40-2.32 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1.81-1.61 (m, 5H, 1/2 CH_2 + 2×CH_2); 1.15 (d, 3H, CH_3, J= 6.4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168.6; 140.1; 133.9; 133.0; 130.2; 126.6; 123.6; 56.6; 29.9; 28.9; 28.2; 24.1; 22.1; 22.0; 19.8. Anal. ($C_{15}H_{20}N_2$.HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de Indan-5-yl-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (18).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,26 (d, 1H, Har, J= 8,0); 7,08 (d, 1H, Har, J= 1,5); 6,96 (dd, 1H, Har, J= 1,9, J= 7,9); 4,03 (h, 1H, CH, J= 6,6); 2,99-2,92 (m, 2H, CH_2); 2,80 (t, 4H, 2×CH_2, J= 7,5); 2,35-2,29 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,97 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5); 1,79-1,71 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,16 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 167,7; 145,7; 145,1; 132,7; 125,5; 121,9; 120,1; 56,9; 32,3; 32,0; 30,4; 28,0; 25,3; 19,8. Anal. ($C_{14}H_{18}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (6-Chloro-indan-5-yl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (19).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,18 (s, 1H, Har); 6,91 (s, 1H, Har); 4,07 (h, 1H, CH, J= 6,6); 2,97-2,90 (m, 2H, CH_2); 2,81 (t, 4H, 2×CH_2, J= 7,5); 2,36-2,28 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,97 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5); 1,79-1,71 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,63 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,5; 145,3; 145,9; 133,4; 127,5; 122,7; 121,6; 57,2; 32,2; 31,8; 30,6; 27,9; 25,5; 21,1. Anal. ($C_{14}H_{17}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (7-Chloro-indan-4-yl)-(5-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (20).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,22 (d, 1H, Har, J= 8,3); 7,01 (d, 1H, Har, J= 8,4); 4,05 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,05-2,99 (m, 2H, CH_2); 2,93 (t, 2H, CH_2, J= 7,6); 2,81 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,40-2,32 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,03 (qn, 2H, CH_2, J= 7,6); 1,82-1,77 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,17 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,4; 145,1; 142,5; 130,5; 129,2; 127,8; 124,4; 56,8; 32,6; 30,1; 29,9; 28,2; 24,8; 19,9. Anal. ($C_{14}H_{18}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (2,3-Diméthyl-phényl)-(4-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (21).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,21 (d, 1H, Har, J= 7,7); 7,16 (t, 1H, Har, J= 7,7); 7,03 (d, 1H, Har, J= 7,6); 3,71-3,65 (m, 1H, 1/2 CH_2); 3,23-3,17 (m, 2H, 1/2 CH_2 + CH); 2,74-2,70 (m, 2H, CH_2); 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,11 (s, 3H, CH_3); 1,12 (s, 6H, 2×CH_3). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,7; 139,5; 133,4; 132,8; 130,5; 126,8; 123,7; 54,5; 43,7; 37,0; 25,6; 19,4; 12,3. Anal. ($C_{13}H_{18}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de Indan-5-yl-(4-méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (22).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,26 (d, 1H, Har, J= 8,0); 7,08 (d, 1H, Har, J= 1,5); 6,96 (dd, 1H, Har, J= 1,9, J= 7,9); 4,03 (h, 1H, CH, J= 6,6); 2,97-2,93 (m, 2H, CH_2); 2,80 (t, 4H, 2×CH_2, J= 7,5); 2,35-2,29 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,97 (qn, 2H, CH_2, J= 7,5); 1,79-1,71 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,16 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 167,7; 145,7; 145,1; 132,7; 125,5; 121,9; 120,1; 56,9; 32,3; 32,0; 30,4; 28,0; 25,3; 19,8. Anal. ($C_{14}H_{18}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-1-yl)-(4-Méthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (23).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,17 (d, 2H, Har, J= 7); 7,03 (t, 1H, Har, J= 7,1); 4,07-3,99 (m, 1H, CH); 3,04-2,96 (m, 2H, CH_2); 2,72 (t, 2H, CH_2, J= 5,7); 2,51 (t, 2H, CH_2, J= 5,9); 2,39-2,33 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,81-1,61 (m, 5H, 1/2 CH_2 + 2×CH_2); 1,15 (d, 3H, CH_3, J= 6,4). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,6; 140,1; 133,9; 133,0; 130,2; 126,6; 123,6; 56,6; 29,9; 28,9; 28,2; 24,1; 22,1; 22,0; 19,8. Anal. ($C_{15}H_{20}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de Indan-4-yl-(5,5-diméthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (24).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,27 (t, 1H, Har, J= 8); 7,19 (d, 1H, Har, J= 7,5); 7,01 (d, 1H, Har, J= 7,6); 3,08 (t, 2H, CH_2, J= 7,9); 2,88 (t, 2H, CH_2, J= 7,5); 2,76 (t, 2H, CH_2, J= 7,6); 2,13-1,95 (m, 4H, 2×CH_2); 1,27 (s, 6H, 2×CH_3). ^{13}C NMR (D_2O) δ 166,7; 147,5; 140,3; 130,6; 127,9; 125,0; 122,7; 64,7; 34,3; 32,6; 30,0; 29,7; 26,8; 24,8. Anal. ($C_{15}H_{21}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (3-Chloro-2-méthyl-phényl)-(5,5-diméthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (25).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,40 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,21 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,18 (t, 1H, Har, J= 7,8); 3,08 (t, 2H, CH_2, J= 7,6); 2,19 (s, 3H, CH_3); 1,95 (t, 2H, CH_2, J= 7,8); 1,26 (s, 6H, 2×CH_3). ^{13}C NMR (D_2O) δ 166,7; 135,5; 133,4; 130,1; 128,1; 125,3; 65,0; 37,4; 29,6; 26,8; 24,9. Anal. ($C_{13}H_{17}ClN_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (2,3-Diméthyl-phényl)-(4,4-diméthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (26).

^{1}H NMR (D_2O) δ 7,24 (d, 1H, Har, J= 7,6); 7,17 (t, 1H, Har, J= 7,7); 7,06 (d, 1H, Har, J= 7,6); 3,32 (s, 2H, CH_2); 2,87 (s, 2H, CH_2); 2,25 (s, 3H, CH_3); 2,09 (s, 3H, CH_3); 1,16 (s, 6H, 2×CH_3). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,7; 139,5; 133,4; 132,8; 130,5; 126,8; 123,7; 59,2; 43,7; 37,0; 25,6; 19,4; 12,3. Anal. ($C_{14}H_{20}N_2$,HCl) C, H, N.

Chlorhydrate de (3-Chloro-2-méthyl-phényl)-(4,4-diméthyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (27).

^{1}H NMR (D_2O) δ7,45 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,25 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,20 (t, 1H, Har, J= 7,8); 3,70 (m, 1H, 1/2 CH_2); 3,19 (m, 2H, 1/2 CH_2 + CH); 2,74 (m, 2H, CH_2); 2,22 (s, 3H, CH_3); 1,10 (d, 3H, CH_3, J= 6,5). ^{13}C NMR (D_2O) δ 169,1; 135,5; 133,4; 130,1; 128,1; 125,3; 54,2; 37,9; 29,5; 18,1; 14,2. Anal. ($C_{13}H_{17}ClN_2$,HCl) C, H, N.

PARTIE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE 1: Expériences *in vitro*

1.1 Culture des cellules

Les préadipocytes murins 3T3-L1 ont été cultivés à confluence à 37°C dans du milieu DMEM contenant 4,5 g/litre de D-glucose, 10 % FCS, et des antibiotiques. A confluence, la différenciation des adipocytes 3T3-L1 a été initiée par addition pendant 48 h d'un mélange contenant 100 µM méthyl-isobutylxanthine, 100 nM dexamethasone, et 175 nM insuline. Les cellules ont été ensuite repiquées à nouveau tous les 2-3 jours avec du DMEM, 10 % de FCS et 175 nM d'insuline. Plus de 95 % des cellules ont le phénotype d'adipocytes matures, 10 jours après que la confluence ait été atteinte.

Les cellules PC-12 sont cultivées dans des boites 75-cm^2 dans un milieu DMEM (1000 mg/l glucose) complémenté avec 10% de FBS inactivé par traitement à 56°C, 100 U/ml pénicilline et 100 µg/ml streptomycine. Quand les cellules ont atteint la confluence (3 à 4 jours après le début de la culture), elles sont récoltées et repiquées par action de 0,25% de trypsine durant 2 minutes à 37°C. Pour les études de liaison spécifique, le milieu est retiré et les cellules sont conservées par congélation à - 20°C jusqu'à utilisation pour la préparation membranaire.

1.2 Préparations membranaires et extraits cellulaires

Les adipocytes ont été lavés deux fois avec du PBS glacé, récoltés et homogénéisés dans du tampon Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM. Les homogénats ont été centrifugés à 20,000 x *g* for 15 min à 4°C, et le surnageant a été conservé à -80°C jusqu'à utilisation. Les culots ont été resuspendus dans du tampon Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM,

et stockés à -80°C. Des aliquotes des homogénats et surnageants ont été utilisées pour déterminer le contenu protéique (BC Assay Uptima kit, Interchim, Montluçon, France), en utilisant la protéine BSA comme standard.

Les cellules de PC12, congelées, sont récupérées par grattage dans un tampon Tris-HEPES glacé (5 mM Tris-HEPES, pH 7.7, 0.5 mM EDTA, 0.5 mM EGTA, and 0.5 mM $MgCl_2$) et homogénéisé avec un Potter. Après centrifugation à 75,000*g* pendant 20 min, le culot est lavé avec un tampon Tris-HEPES glacé puis centrifugé à nouveau. Cette dernière opération est réalisée deux fois. Les culots sont resuspendus dans le même tampon à une concentration de 1 à 2 mg de protéines / ml. Les préparations membranaires sont conservées à -80°C jusqu'à utilisation.

1.3 Test de liaison avec le composé 1 sur des préparations membranaires d'adipocytes et les cellules de PC12

1.3.1. Mode opératoire

Les tests de liaison spécifique en compétition ont été effectués en utilisant 0,5 nM [^{125}I]-PIC en présence de 10µM rauwolscine pour les membranes de cellules 3T3 ou en absence de rauwolscine pour les cellules PC12 et 6 concentrations différentes du ligand à étudier, de 10^{-9} à 10^{-4}M.

L'incubation a été initiée par addition de membranes de cellules 3T3 (10–26 µg de protéines) ou de cellules PC12 (10–25 µg of protéines) dans un volume final de 250 µl de tampon Tris–HEPES (50mM Tris–HEPES, pH 7,7, 0,5mM EDTA, 0,5mM EGTA et 0,5mM $MgCl_2$) et a été effectuée à 25°C durant 45 min.

La réaction a été arrêtée par filtration rapide sous vide à travers des filtres en fibre de verre GF/B traités par PEI 0,3% avec un appareil de filtration de type Brandel® suivi par trois lavages rapides des filtres avec 3 ml de tampon Tris–HCl 50mM glacé, pH 7,4. La radioactivité retenue sur les filtres séchés a été déterminée par un compteur gamma Minaxi (Packard, Meriden, CT, U,S,A,). La liaison non spécifique a été déterminée par la liaison de [^{125}I]PIC en présence de 10 µM PIC, et représente environ 43 % du total de la radioactivité. Le choix de 10 µM PIC vient d'expérience pilotes montrant qu'à cette

concentration, la liaison résiduelle obtenue avec le PIC était similaire à celle obtenue avec la clonidine.

1.3.2. Résultats

Les résultats sont présentés dans la figure 1.

La liaison spécifique de 0,5 nM [^{125}I]-PIC a été mesurée. Elle est comprise de 2633 à 6652 cpm dans la préparation membranaire d'adipocytes 3T3 et de 2100 à 3400 cpm dans la préparation membranaire de cellules de PC12.

Dans les préparations membranaires d'adipocytes (3T3), la clonidine, molécule de référence pour le RI_1, est capable de déplacer la liaison spécifique de [^{125}I]-PIC dans la préparation de membranes cellulaires 3T3 avec deux affinités (CI_{50} = 54,9 ± 5,4 nM (57 % des sites totaux) et 8144 ± 426 nM, n=2) démontrant la présence du récepteur I_1 dans la préparation de membranes 3T3-L1. De plus, le composé 1 sélectif déplace la liaison spécifique de [^{125}I]-PIC sur le récepteur I_1 sur un site de haute affinité (CI_{50} = 104 ± 7 nM (n=4) (figure 1A)).

Dans les préparations membranaires de cellules de PC12, le composé 1 sélectif du récepteur I_1 déplace la liaison spécifique de [^{125}I]-PIC avec deux affinités (haute affinité CI_{50} = 3,2 + 0,7 nM (55%) et faible affinité 30698 + 5433 nM n=2) comme montré dans la fig.1 B.

L'affinité pour le récepteur α_{2A} -adrénergique a été étudiée (voir tableau I au point 2.2). Aucun déplacement significatif n'a été observé à la concentration de 10^{-5} M.

Les affinités du composé 1 pour plus de 50 récepteurs et transporteurs ont été déterminées. Le composé 1 ne présente aucune affinité similaire à celle pour le récepteur des imidazolines I_1.

1.4 Production d'adiponectine

1.4.1. Mode opératoire

Pour déterminer la sécrétion d'adiponectine par les adipocytes matures, des adipocytes différentiés 3T3-L1 (10 jours après confluence) sont mis en culture dans des plaques 12 puits et lavés trois fois avec du DMEM, puis cultivés pendant 6 h dans le DMEM seul, en l'absence ou en présence de 3 µM du composé 1. Dans certains puits,

l'antagoniste sélectif des récepteurs des imidazolines I_1, efaroxan (100 µM) a été ajouté 30 min avant l'exposition au composé 1.

Le milieu de culture a été ensuite collecté, centrifugé pendant 3 min à 10 000g pour retirer les contaminants cellulaires, et le surnageant a été stocké à -80°C jusqu'à utilisation. Après deux lavages par du PBS froid, les adipocytes ont été collectés dans du PBS, homogénéisés, et stockés à -80°C. Une aliquote d'homogénat d'adipocyte a été conservée pour la détermination des protéines. L'adiponectine a été mesurée par un kit ELISA selon les recommandations du fournisseur. La concentration en adiponectine a été normalisée avec le contenu protéique cellulaire.

1.4.2. Résultats

Les résultats sont présentés dans la figure 2.

Le composé 1 à une dose de 3 µmol/l a induit une augmentation de la sécrétion d'adiponectine par les adipocytes 3T3-L1 (378 ± 38 vs 212,6 ± 19,1 ng/ml/mg de protéines $p<0,001$). Une pré incubation avec de l'efaroxan, un antagoniste sélectif des récepteurs I_1 à une dose de 100 µmol/l, antagonise l'augmentation de la sécrétion d'adiponectine (236 ± 19,2 vs 378 ± 38 ng/ml/mg de protéines, $p<0,001$) tandis que l'efaroxan seul, à la même dose, n'a pas d'effet significatif comparé au témoin (175,2 ± 15,5 vs 212,6 ± 19,1 ng/ml/mg de protéines, $p>0,05$).

EXEMPLE 2 : Etude de liaison spécifique sur les plaquettes humaines.

2.1 Mode opératoire

2.1.1. Etude de liaison spécifique du récepteur I_1.

Les tests de liaison ont été effectués à 37 °C utilisant comme radioligand le [^{125}I]LNP 911 selon la procédure générale décrite mais adaptée aux plaquettes entières lavées (Greney, H,; Urosevic, D,; Schann, S,; Dupuy, L,; Bruban, V,; Ehrhardt, J,-D,; Bousquet, P,; Dontenwill, M. [^{125}I]2-(2-Chloro-4-iodo-phénylamino)-5-méthyl-pyrroline (LNP911), a High-Affinity Radioligand Selective for I_1 Imidazoline Receptors. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 181-191).

L'incubation a été initiée par addition de 900 à 950 µl de suspension de plaquettes à une concentration de 500000/µl dans un volume final de 1 ml de Tyrode albumine et a

été effectués à 37°C durant 5 min (conditions d'équilibre). Les essais de compétition ont été effectués en utilisant une concentration unique de radioligand (50 pM, 200 000 cpm), en présence de concentration croissante de ligand non marqué approprié. La liaison non spécifique a été déterminée par la liaison de [^{125}I] LNP 911 en présence de 100 nM de LNP 911 non marqué et représente environ 10% de la radioactivité totale quand 50 pM de [^{125}I] LNP 911 sont utilisés.

La réaction a été arrêtée par filtration rapide sous vide à travers des filtres en fibre de verre GF/C suivi par cinq lavages rapides des filtres avec 3 ml de Tyrode glacé (137 nM NaCl, 2,7 nM KCl, 12 nM $NaHCO_3$, 0,36 nM NaH_2PO_4, pH 7,35). La radioactivité a été mesurée sur un compteur gamma (Wallac 1410).

2.1.2 Etude de liaison des récepteurs α_2 adrénergiques.

La préparation membranaire a été réalisée comme décrit par Newman-Tancredi, A,; Nicolas, J,-P,; Audinot, V,; Gavaudan, S,; Verriele, L,; Touzard, M,; Chaput, C,; Richard, N,; Millan, N. J. (Action of alpha2 Adrenoreceptor Ligands at alpha2A and 5-HT1A Receptors: the Antagonist, Atipamezole, and the Agonist, Dexmedetomidine, are Highly Selective for alpha2A Adrenorecptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1998**, *358*, 197-206).

Ces membranes (30 µg protéines/ml pour CHO-hα_{2A} et CHO-hα_{2B}, 100 µg protéine /ml pour CHO-hα_{2C}) ont été incubées pendant 60 min à température ambiante dans un tampon de liaison (33 mM Tris HCl, 1 mM EDTA, pH 7,5) dans un volume final de 500 µL contenant 0,8 ou 1 ou 2 nM [^{3}H]RX821002 respectivement pour les récepteurs adrénergiques hα_{2A}, hα_{2B} et hα_{2C}.

L'incubation a été arrêtée par filtration rapide sous vide à travers des filtres en fibre de verre GF/C suivi par trois lavages successifs avec un tampon de liaison glacé.

La liaison non spécifique a été déterminée par 10 µM de phentolamine.

2.2 Résultats

Les essais de compétition ont été analysés par régression non linéaire en utilisant le programme GraphPad

Les *Ki* ont été déterminés en utilisant la méthode de Cheng et Prussof (Cheng, Y. C,; Prusoff, W. H. Relationship between the Inhibition Constant (Ki) and the Concentration of Inhibitor which Causes 50 per Cent Inhibition (I_{50}) of an Enzymatic Reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099-3108).

Les résultats sont présentés dans le tableau I ci-dessous :

TABLEAU I

Composés	I_1 *Ki* (M)[#]	α_2 *Ki* (M)[§]
1	$8{,}1 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$
5	$1{,}9 \times 10^{-8}$	$> 10^{-5}$
8	$2{,}2 \times 10^{-10}$	$> 10^{-5}$
9	$2{,}8 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$
13	$1{,}2 \times 10^{-7}$	$> 10^{-5}$
20	$2{,}8 \times 10^{-9}$	$> 10^{-5}$

[#] mesuré sur plaquettes avec [^{125}I]LNP 911, sauf pour le composé 13 dont la mesure est effectuée sur des cellules PC12 avec [^{125}I]PIC;

[§] mesuré sur des cellules CHO avec de la phentolamine.

Les résultats présentés ci-dessus montrent clairement la spécificité des composés de l'invention pour le récepteur aux imidazolines de type 1 par rapport aux récepteurs adrénergiques α_2.

EXEMPLE 3 : Etude de liaison spécifique du composé 1 sur différents récepteurs, transporteurs et enzymes

3.1. Mode opératoire

Le composé 1 a été testé à deux concentrations 10^{-7} (1.0E-07) M et 10^{-5} M (1.0E-05) sur différents récepteurs, transporteurs et enzymes selon des techniques décrites dans la littérature et adaptées au laboratoire.

3.2. Résultats

Ils sont donnés dans le tableau suivant :

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
Récepteur Adenosine A_1 (humain)	1.0E-07	10
	1.0E-05	-2
Récepteur Adenosine A_{2A} (humain)	1.0E-07	3
	1.0E-05	-11
Récepteur α_1-adrénergique	1.0E-07	-1
	1.0E-05	34
Récepteur β_1-adrénergique	1.0E-07	5
	1.0E-05	-4
Récepteur β_2-adrénergique	1.0E-07	-4
	1.0E-05	-5
Récepteur Angiotensine AT_1	1.0E-07	8
	1.0E-05	-3
Récepteur Benzodiazepine (central)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	6
Récepteur Bradykinine B2	1.0E-07	-7
	1.0 E-05	-13

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
CGRP (humain)	1.0E-07	-12
	1.0E-05	-12
Récepteur Cannabinoïde CB1 (humain)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	1
Récepteur Cannabinoïde CB2 (humain)	1.0E-07	23
	1.0E-05	13
Récepteur CCK1 (humain)	1.0E-07	4
	1.0E-05	8
Récepteur Dopamine D1	1.0E-07	4
	1.0E-05	-7
Récepteur Dopamine D2S (humain)	1.0E-07	-41
	1.0E-05	36
Récepteur Dopamine D3 (humain)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	18
Récepteur Dopamine D4.4 (humain)	1.0E-07	7
	1.0E-05	18
Récepteur Dopamine D5 (humain)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	4
Récepteur Endotheline ETA (humain)	1.0E-07	12
	1.0E-05	19
Récepteur Endotheline ETB (humain)	1.0E-07	7
	1.0E-05	1
Récepteur GABA	1.0E-07	5
	1.0E-05	-4
Récepteur AMPA	1.0E-07	10
	1.0E-05	11
Récepteur kainate	1.0E-07	12
		16

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
	1.0E-05	
Récepteur NMDA	1.0E-07	5
	1.0E-05	6
Récepteur I2	1.0E-07	17
	1.0E-05	89
Récepteur Leukotriene LTB4 (humain)	1.0E-07	20
	1.0E-05	10
Récepteur Muscarinique M1 (humain)	1.0E-07	0
	1.0E-05	64
Récepteur Muscarinique M2 (humain)	1.0E-07	13
	1.0E-05	50
Récepteur Muscarinique M3 (humain)	1.0E-07	3
	1.0E-05	56
Récepteur Muscarinique M4 (humain)	1.0E-07	-17
	1.0E-05	78
Récepteur Neurokinine NK1 (humain)	1.0E-07	-7
	1.0E-05	-4
Récepteur Neurokinine NK2 (humain)	1.0E-07	-7
	1.0E-05	8
Récepteur Neuropeptide Y	1.0E-07	9
	1.0E-05	20
Récepteur Nicotinique (neuronal)	1.0E-07	-3
	1.0E-05	-3
Récepteur aux opiacées δ2(humain)	1.0E-07	-12
	1.0E-05	8
Récepteur aux opiacées κ(humain)	1.0E-07	13
	1.0E-05	27

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
Récepteur aux opiacées μ (humain)	1.0E-07 1.0E-05	6 14
Récepteur thromboxane A2 (humain)	1.0E-07 1.0E-05	5 5
Récepteur sérotonine 5HT 1B (humain)	1.0 -07 1.0E-05	-15 7
Récepteur sérotonine 5HT 3 (humain)	1.0E-07 1.0E-05	-11 -3
Récepteur sérotonine 5HT 4 (humain)	1.0E-07 1.0E-05	-2 8
Récepteur σ1(humain)	1.0E-07 1.0E-05	45 95
Récepteur σ2	1.0E-07 1.0E-05	1 69
Récepteur aux estrogènes α (humain)	1.0E-07 1.0E-05	6 6
Récepteur à la Progestérone (humain)	1.0E-07 1.0E-05	16 1
Récepteur aux Androgènes (humain)	1.0E-07 1.0E-05	-2 -4
Canal Ca2+ type L (site DHP)	1.0E-07 1.0E-05	1 21
Canal Ca2+ type L (site diltiazem)	1.0E-0 1.0E-05	-8 38
Canal Ca2+ type L (site verapamil)	1.0E-07 1.0E-05	-1 14
Canal K+ATP	1.0E-07	0 11

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
	1.0E-05	
Canal K+V	1.0E-07	-22
	1.0E-05	2
Canal SK+Ca	1.0E-07	-12
	1.0E-05	-3
Canal Na+ (site 2)	1.0E-07	8
	1.0E-05	27
Transporteur Noradrénaline (humain)	1.0E-07	8
	1.0E-05	12
Transporteur Dopamine (humain)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	9
Transporteur Cholinergique (humain)	1.0E-07	10
	1.0E-05	17
Transporteur Sérotonine (humain)	1.0E-07	-16
	1.0E-05	9
Enzyme testée	**Concentration du composé 1 testé**	**Déplacement en %**
Phospholipase A2	1.0E-07	15
	1.0E-05	21
COX1 (humain)	1.0E-07	-22
	1.0E-05	-22
COX2 (humain)	1.0E-07	8
	1.0E-05	-4
15-LipOxygenase	1.0E-07	7
	1.0E-05	0
iNOS	1.0E-07	-4
	1.0E-05	-3

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
NOS constitutive	1.0E-07	-14
	1.0E-05	2
Phosphodiesterase 1	1.0E-07	0
	1.0E-05	9
Phosphodiesterase 2 (humain)	1.0E-07	19
	1.0E-05	-3
Phosphodiesterase 3 (humain)	1.0E-07	-2
	1.0E-05	-2
Phosphodiesterase 4 (humain)	1.0E-07	2
	1.0E-05	2
Phosphodiesterase 5 (humain)	1.0E-07	-3
	1.0E-05	-21
ACE (humain)	1.0E-07	-4
	1.0E-05	7
Adenylate cyclase (stimulé)	1.0E-07	2
	1.0E-05	-5
Guanylate cyclase (stimulé)	1.0E-07	-9
	1.0E-05	-21
PKC	1.0E-07	10
	1.0E-05	13
Phospholipase C	1.0E-07	-3
	1.0E-05	3
Acetylcholinesterase (humain)	1.0E-07	2
	1.0E-05	2
MonoAmineOxydase-A	1.0E-07	0
	1.0E-05	4
MonoAmineOxydase-B	1.0E-07	9

Récepteur et transporteur testé	**Concentration du composé 1 (M)**	**Déplacement en %**
	1.0E-05	7
ATPase	1.0E-07	-2
	1.0E-05	1

Les résultats présentés ci-dessus montrent clairement que le composé 1 ne se lie à aucun des récepteurs, transporteurs et enzymes testés avec une affinité similaire à celle qu'a le composé 1 pour les RI_1.

EXEMPLE 4 : Mesure de l'activité rénale nerveuse sympathique (RSNA) : Effet d'un traitement aigu par le composé 1 à 10 mg/kg (i.v.) sur les paramètres hémodynamiques et l'activité sympathique.

4.1. Mode opératoire

Des rats mâles Sprague-Dawley (10 semaines; Laboratoires Charles River, L'Arbresle, France) ont été anesthésiés avec de l'uréthane (1,5 g/kg i.p., complété par 0,1 g/kg i.v. si nécessaire) et placés sur une couverture chauffante pour maintenir la température rectale à 37°C. Des cathéters ont été insérés dans l'aorte abdominale inférieure et la veine cave inférieure pour la mesure de la pression artérielle et l'administration du composé respectivement.

Le nerf rénal gauche a été isolé soigneusement et une branche majeure du nerf a été placée sur une électrode bipolaire platine-iridium et isolée avec du gel de silicone (604A et B; Wacker Chemie, Munich, Allemagne). Tout le long de l'expérience, le rat a été ventilé au moyen d'une canule trachéale (7–8 ml/kg X 72 cycles/min) avec un mélange d'oxygène et d'air (~8%–20%).

La pression artérielle a été mesurée en connectant le cathéter artériel à un transducteur de pression (TNF-R; Ohmeda, Bilthoven, Hollande) couplé à un amplificateur (model 13-4615-52; Gould, Cleveland, OH).

L'activité du nerf sympathique rénal (ANSR) a été amplifiée (X50,000), la bande passante filtrée (300–3 000 Hz: Model P-511J; Grass, Quincy, MA), et rectifiée par un rectifieur analogique fait maison incluant un filtre basse fréquence avec une fréquence de coupure de 150 Hz.

Les 2 paramètres ont été enregistrés en continu grâce à un ordinateur équipé d'un convertisseur analogique digital (model AT-MIO-16; National Instruments, Austin, TX), et logiciel LabVIEW 5,1 (National Instruments).

La pression artérielle et l'ANSR ont été enregistrées avant (ligne de base) et après administration de composé 1 (10 mg/kg, i.v.). A la fin de la session d'enregistrement, la chlorisondamine, bloqueur ganglionnaire, a été administrée (2,5 mg/kg i.v.) pour évaluer le niveau de bruit de fond qui a été ensuite soustrait de toutes les données de l'ANSR pour les

analyses suivantes. A la fin de l'expérience, les rats ont été euthanasiés avec une overdose intraveineuse de pentobarbital sodique.

4.2. Résultats

Les résultats sont présentés dans les figures 3A à 3C.

Le composé 1, à une dose de 10 mg/kg, iv, provoque une diminution de 50% de l'activité sympathique rénale (figure 3A).

En parallèle, le compose 1 à la même concentration provoque une forte diminution de la pression artérielle (PAS: 105,3±3 vs 141,7±2,3 mmHg, p<0,001; PAM: 77,4±3,6 vs 108±3,4 mmHg, p<0,0001; PAD: 58,6±3,4 vs 83,2±4 mmHg, p<0,001) et de la fréquence cardiaque (288,4±10,3 vs 331,4±14 bpm, p<0,01) (figures 3B et 3C). La diminution de l'activité sympathique rénale, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque dure plus d'une heure.

EXEMPLE 5 : Mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des paramètres biochimiques plasmatiques et le métabolisme du glucose : Effet d'un traitement chronique par le composé 1 à la dose de 20 mg/kg/j per os pendant 12 semaines

5.1. Mode opératoire

5.1.1 Animaux

Des rats mâles SHHF (*spontaneously hypertensive, heart failure* ; *spontanément hypertendu, insuffisance cardiaque*) âgés de 12 semaines ont été utilisés dans cette étude (Centre d'Elevage Charles River, L'Arbresle, France).

Les animaux ont été placés dans une pièce à température et lumière contrôlées avec un accès libre à l'eau du robinet et ont été nourris avec un régime standard (A04, SAFE, Augy France). Cette étude a été menée en accord avec les recommandations institutionnelles et les règles formulées par la Communauté Européenne pour l'utilisation d'animaux expérimentaux (L358-86/609/EEC).

5.1.2 Traitement chronique par le composé 1

Le composé 1 a été administré dans l'eau de boisson pendant 12 semaines à la dose de 20 mg/kg/j (n=17). La consommation d'eau est mesurée régulièrement de manière à ajuster la concentration en composé 1. Des rats SHHF témoins non traités ont bu de l'eau normale (n=10).

Le poids corporel, la prise d'eau et de nourriture ont été mesurés tous les jours. Après 12 semaines de traitement, des prélèvements sanguins ont été effectués. Trois jours après, la pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été enregistrées et un test de tolérance au glucose a été effectué.

5.1.3. Enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

Les rats ont été anesthésiés avec du pentobarbital 50 mg/kg, ip (Céva santé animale, Libourne, France) et trachéotomisés. La veine et l'artère fémorale ont été cathétérisées pour l'administration des substances et la mesure de la pression artérielle respectivement. Les rats ont été ventilés avec l'air ambiant et paralysés par une administration de bromure de pancuronium (1,5 mg/kg, iv ; Organon SA, France). La pression artérielle a été enregistrée après stabilisation avec un transducteur de pression (Gould P23XL) et un enregistreur (Gould electronics BS 272, Longjumeau, France). La pression artérielle moyenne (MAP) a été calculée comme la pression diastolique plus un tiers de la pression artérielle différentielle. La fréquence cardiaque a été enregistrée également à partir du signal de pression avec un amplificateur Gould Biotach (model 13-4615-66).

Les résultats sont présentés dans les figures 5A et 5B.

Après 12 semaines de traitement à la dose de 20 mg/kg/j par le composé 1 dans l'eau de boisson, la pression artérielle des rats SHHF est significativement diminuée (153±7 vs 176±6 mmHg, $p<0,05$) (figure 5A), mais la fréquence cardiaque n'est pas modifiée (367±6 vs 361±8 bpm, $p>0,05$) (figure 5B).

5.1.4 Mesure des paramètres biochimiques plasmatiques

Après 12 semaines de traitement, des échantillons sanguins ont été obtenus à partir de veine caudale de la queue de rats anesthésiés (isoflurane 2,5%, Abbott, Rungis, France) après un jeûne de 18h.

Les échantillons sanguins ont été centrifugés pendant 15 minutes à 2000 g et le plasma a été congelé à -80°C jusqu'aux dosages du glucose, du cholestérol total, des cholestérols HDL et LDL, et des acides gras. Ces dosages ont été effectués sur le "Plateau Technique Biologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg" (Advia 2400, Bayer HealthCare).

L'insuline, la leptine, l'adiponectine et le glucagon ont été dosés par des kits ELISA (insuline: Mercodia, Uppsala, Suède, leptine: Yanaihara Institute Inc,, Shizuoka, Japon adiponectine: B-Bridge International, Mountain View, USA et glucagon: Gentaur, Kampenhout, Belgique) selon les recommandations du fournisseur.

Les résultats sont présentés dans les figures 6A à 6C et figures 7A à 7E.

Après 12 semaines de traitement avec le composé 1, une importante diminution du cholesterol plasmatique total est observée (2,7±0,09 vs 3,8±0,18 mmol/l, P< 0,0001) (figure 6A). Le composé 1 provoque aussi une baisse de la concentration en triglycérides plasmatiques (3,8±0,25 vs 4,59±0,23 mmol/l, p<0,01) (figure 6B) ; les acides gras libres ne sont pas affectés par le traitement (figure 6C).

La glycémie à jeun n'est pas affectée par le traitement (figure 7A), mais l'insuline plasmatique à jeun est diminuée significativement (15,2±2 vs 46,8±3,7 ng/ml, p<0,0001) (figure 7B).

Le calcul de l'index de HOMA-IR confirme que les rats SHHF traités ont une meilleure sensibilité à l'insuline que les rats SHHF témoins (110±14 vs 534±38, p<0,0001) (figure 7C).

Enfin, le composé 1 provoque une baisse significative de glucagon (77,3±14 vs 161,3±33 pg/ml, p<0,05) (figure 5D) et une forte augmentation de la concentration en adiponectine plasmatique (10,6±0,52 vs 5,54±0,14 µg/l, p<0,0001) (figure 7E).**5.1.5 Test de tolérance au glucose (IVGTT*)***

Une solution de glucose à 0,5 g/kg a été administrée par voie intra veineuse. La concentration plasmatique de glucose a été évaluée en utilisant un glycomètre avant l'injection aux animaux à jeun depuis 18h, puis 3, 6, 10, 15, 30, et 45 min après l'administration du

glucose (Accu Check Go, Roche Diagnostics, Meylan, France). Les aires sous les courbes (AUC) ont ensuite été déterminées pour comparer les groupes.

5.2. Résultats

5.2.1 Mesure du poids corporel et la consommation de nourriture

Les résultats sur le poids et la consommation de nourriture sont présentés dans les figures 4A et 4B.

Après 9 semaines de traitement et jusqu'à la fin du traitement, les rats SHHF traités par le composé 1 présentent un poids corporel inférieur à celui des témoins ; leur consommation de nourriture est déjà inférieure à celle des témoins après une semaine de traitement (figures 4A et 4B).

5.2.2. Mesure des paramètres biochimiques plasmatiques

Les résultats sont présentés dans les figures 6A à 6C et dans les figures 7A à 7E.

Après 12 semaines de traitement avec le composé 1, une importante diminution du cholesterol plasmatique total est observée (2,7±0,09 vs 3,8±0,18 mmol/l, P< 0,0001) (figure 6A). Le composé 1 provoque aussi une baisse de la concentration en triglycérides plasmatiques (3,8±0,25 vs 4,59±0,23 mmol/l, p<0,01) (figure 6B) ; les acides gras libres ne sont pas affectés par le traitement (figure 6C).

La glycémie à jeun n'est pas affectée par le traitement (figure 7A), mais l'insuline plasmatique à jeun est diminuée significativement (15,2±2 vs 46,8±3,7 ng/ml, p<0,0001) (figure 7B).

Le calcul de l'index de HOMA-IR confirme que les rats SHHF traités ont une meilleure sensibilité à l'insuline que les rats SHHF témoins (110±14 vs 534±38, p<0,0001) (figure 7C). Enfin, le composé 1 provoque une baisse significative de glucagon (77,3±14 vs 161,3±33 pg/ml, p<0,05) (figure 5D) et une forte augmentation de la concentration en adiponectine plasmatique (10,6±0,52 vs 5,54±0,14 µg/l, p<0,0001) (figure 7E).

5.2.3. Test de tolérance au glucose (IVGTT)

Les résultats sont présentés dans les figures 7F et 7G.

Le composé 1 augmente la tolérance au glucose des rats SHHF (AUC : 556±20 vs 710±37 mmol.min/l, p<0,001) (figures 7F et 7G).

EXEMPLE 6 : Mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque : Effet d'un traitement aigu par voie intraveineuse ou intracisternale

6.1. Mode opératoire

Des rats mâles adultes Wistar ont été anesthésiés avec du pentobarbital 50 mg/kg, ip et leur température physiologique a été maintenue constante. Les animaux ont été trachéotomisés et la carotide gauche a été cathérisée pour permettre l'administration i.v. Les animaux ont été paralysés par une administration de bromure de pancuronium (1 mg/kg, iv ; Organon SA, France) et ventilés avec l'air ambiant (Hugo Sachs modèle électronique 7025). Un cathéter a été introduit dans l'artère fémorale gauche et connecté à un transducteur de pression et un enregistreur (Gould electronics BS 272, Longjumeau, France). La fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique et la pression artérielle moyenne (PAM) ont été enregistrées en continu à partir du signal de pression (Gould Biotach amplifier model 13-4615-66) ; [PAM = PAD +1/3 (PAS-PAD)]. La pression artérielle moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) sont mesurées pendant 90 minutes.

6.2. Résultats

Les résultats sont exprimés comme la variation maximale de la pression artérielle moyenne exprimée en mm de mercure (mmHg) et de la fréquence cardiaque exprimée en battements par minutes (bpm) comparativement aux valeurs basales avant traitement. Le pourcentage de variation correspondant est également déterminé. Les résultats sont considérés comme significatifs lorsque la variation est supérieure de 10 % à la valer de base.

Dans les expériences où la drogue est injectée par la voie intracisternale, 0,2 ml d'une solution de drogue est injecté après retrait d'un volume identique de liquide céphalorachidien. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

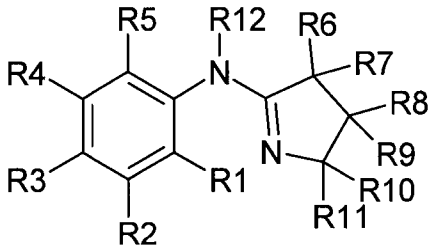
Effets pharmacologiques des composés **1-27** sur la pression artérielle moyenne (PAM) et sur la fréquence cardiaque (FC) chez le rat normotendu anesthésié.

Composés	Voie intraveineuse			Voie intracisternale		
	Dose (mg/kg)	MaxΔ PAM (% var)	Max Δ FC (% var)	Dose (mg/kg)	MaxΔ PAM (% var)	Max Δ FC (% var)
1	3	-30	-18	0.3	-30	-33
2	3	-38	-	0.3	-37	-
3	10	-5 NS	-4	0.3	NA	NA
4	10	-28	-20	0.3	-25	-30
5	10	-37	-20	0.3	-32	-29
6	10	-25	-18	0.3	-20	-25
7	3	-35	-22	0.3	-30	-30
8	10	-10	-6	0.3	NA	NA
9	10	-12	-5	0.3	NA	NA
10	10	-42	-	0.3	-40	-
11	10	-32	-	0.3	-25	-
12	10	-50	-	-	-	-
13	10	-8 NS		0.3	NA	NA
14	10	-9 NS	-6	0.3	NA	NA
15	10	-7 NS	-7	0.3	NA	NA
16	10	-6 NS	-8	0.3	NA	NA
17	10	-7 NS	-6	0.3	NA	NA
18	10	-8 NS	-4	0.3	NA	NA
19	10	-9 NS	-3	0.3	NA	NA
20	10	-6 NS	-7	0.3	NA	NA
21	3	-26	-20	0.3	-25	-31
22	10	-8 NS	-4	0.3	NA	NA
23	10	-5 NS	-3	0.3	NA	NA
24	10	-3 NS	-8	0.3	NA	NA
25	10	-5 NS	-3	0.3	NA	NA
26	10	-4 NS	-7	0.3	NA	NA
27	10	-7 NS	-3	0.3	NA	NA

[#] NS: non significatif; NA: inactif.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) suivante :



(I)

où :

a) R12 représente H, et

- R1 et R2 représentent indépendamment les uns des autres :

  un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)_nCH_2\text{-}CH_2\text{-}OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8 ou un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6, ou

  R1 et R2 forment ensemble et avec les atomes auxquels ils sont liés un cycle en C5 ;

- R3, R4 et R5 représentent indépendamment les uns des autres :

  un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)_nCH_2\text{-}CH_2\text{-}OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représente un alkyle en C1 à C8 linéaire ou

ramifié,un alcène en C2-C8 ou un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, OH, SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, ou CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6 ;

- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes ;
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié ;

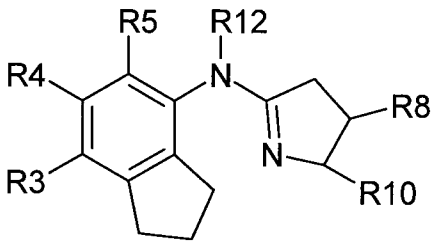
ou b) R12 représente $CH(R13)(CH_2)$ et forme avec R5 et avec les atomes auxquels ils sont liés un cycle à 5 atomes, R13 représentant H ou CH_3,

- R1, R2, R3 et R4 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8, un alcoxy en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un cycloalkyle en C3-C6, un bicycloalkyle en C5-C6, une chaîne $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR''$, n variant de 0 à 9 et R'' représentant un alkyle en C1 à C8 linéaire ou ramifié, un alcène en C2-C8 ou un cycloalkyle en C3-C6, un perfluoroalkyle en C1-C5, un acyle en C1-C8, -OH, -SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, -CN, $-CO_2H$, et $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C8 ou R' est un cycloalkyle en C3-C6 ;
- R6, R7, R9 et R11 représentent des hydrogènes ;
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

à condition qu'au moins un parmi R1 et R13 ne soit pas un hydrogène,

ou un sel pharmacologiquement acceptable.

2. Composé selon la revendication 1, de formule générale (Ia) suivante :



(Ia)

où

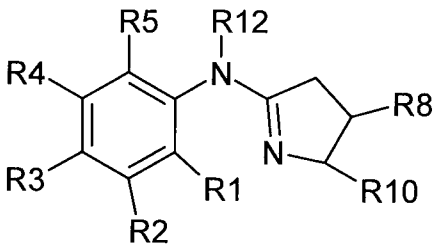
- R3 et R12 sont des hydrogènes,
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, et
- R4 et R5 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3,

ou un sel pharmacologiquement acceptable.

3. Composé selon la revendication 2, où R4 et R5 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3, ou un sel pharmacologiquement acceptable.

4. Composé selon la revendication 2, où R4 et R5 sont des hydrogènes, ou un sel pharmacologiquement acceptable.

5. Composé selon la revendication 1, de formule générale (Ib) suivante :



(Ib)

où :

- R12 est un hydrogène,
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,
- R1 et R2 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3, et
- R3, R4 et R5 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, CN, CO_2H, et CO_2R' dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3,

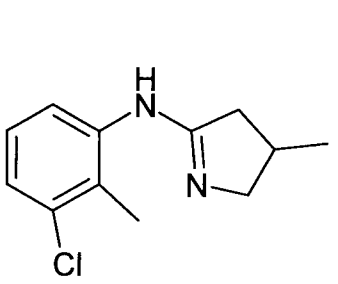
ou un sel pharmacologiquement acceptable.

6. Composé selon la revendication 5, où R3, R4 et R5 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, et un acyle en C1-C3, ou un sel pharmacologiquement acceptable.

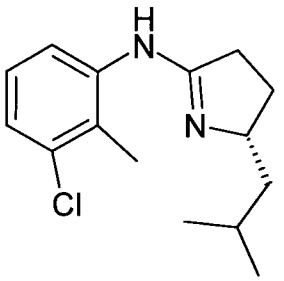
7. Composé selon la revendication 5, où R3, R4 et R5 sont des hydrogènes, ou un sel pharmacologiquement acceptable.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, où R1 et R2 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, ou un sel pharmacologiquement acceptable.

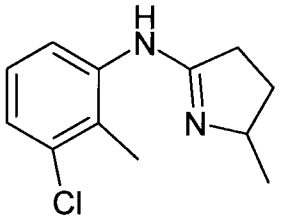
9. Composé selon la revendication 1, choisi parmi l'une quelconque des formules suivantes:



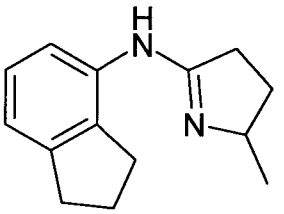
1



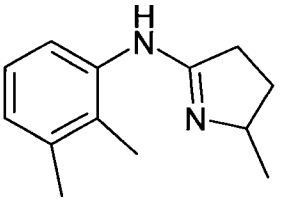
2



4

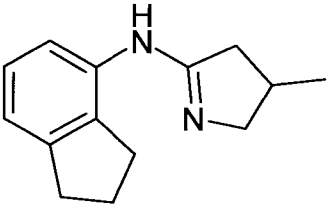


5



6

et

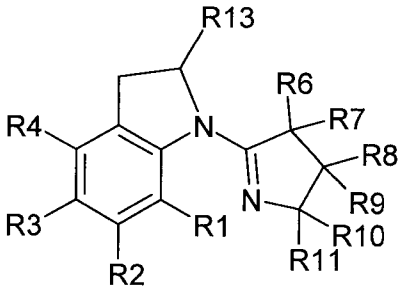


7

,

ou un sel pharmacologiquement acceptable.

10. Composé selon la revendication 1, de formule générale (Ic) suivante :



(Ic)

où :

- R1, R2, R3 et R4 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un alcoxy en C1 à C3 linéaire ou ramifié, un perfluoroalkyle en C1-C3, un acyle en C1-C3, OH, SH, un groupe $-NR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b désignent indépendamment l'un de l'autre H, un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6, un cycloalkyle en C3-C6 ou un acyle en C1-C6, -CN, $-CO_2H$, et $-CO_2R'$ dans lequel R' est un alkyle linéaire ou ramifié en C1-C3 ; et
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

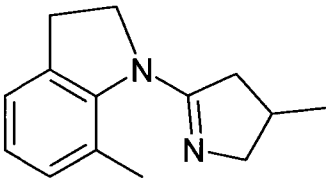
à condition qu'au moins un parmi R1 et R13 ne soit pas un hydrogène,
ou un sel pharmacologiquement acceptable.

11. Composé selon la revendication 10, où :

- R2, R3, R4 sont des hydrogènes,
- R13 est H et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié; ou
- R13 est un méthyle, et R1 est sélectionné parmi le groupe consistant en un hydrogène, un halogène et un alkyle en C1 à C3 linéaire ou ramifié ; et
- R8 et R10 sont sélectionnés indépendamment parmi le groupe consistant en un hydrogène et un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié, au moins l'un des deux étant un alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié,

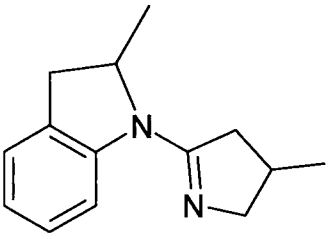
ou un sel pharmacologiquement acceptable.

12. Composé selon la revendication 10 ou 11, choisi parmi l'une quelconque des formules suivantes:



11

et



12

,

ou un sel pharmacologiquement acceptable.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmacologiquement acceptable, pour une utilisation pour la prévention et/ou le traitement du syndrome métabolique.

14. Composition pharmaceutique comprenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmacologiquement acceptable, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, administrable par voie orale.

16. Composition pharmaceutique administrable par voie orale selon la revendication 15, dans laquelle le principe actif est à une dose comprise de 1 mg/kg à 100 mg/kg chez l'homme.

FIGURE 1

Fig. 1A :

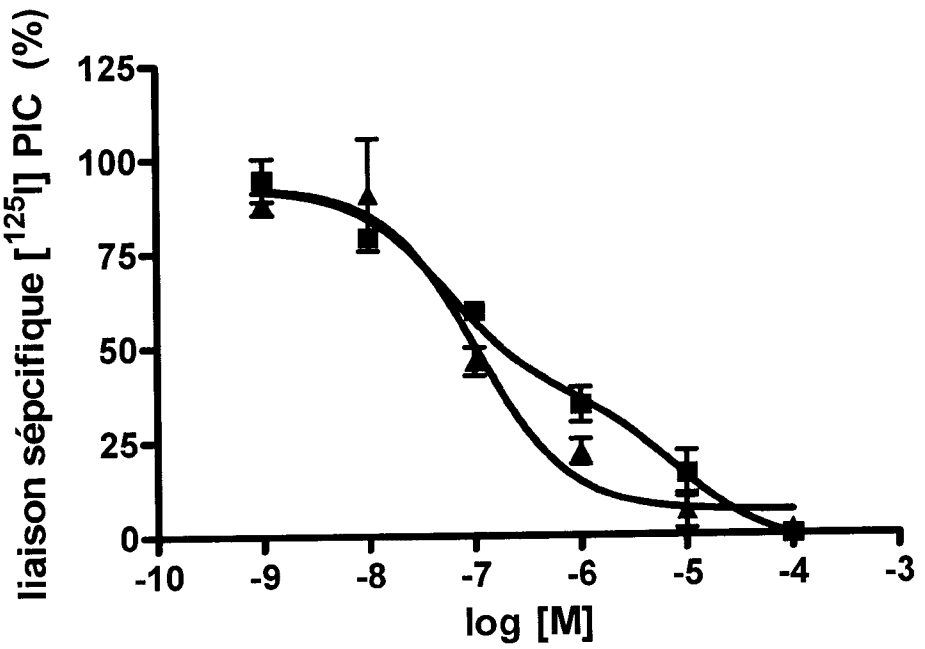


Fig. 1B

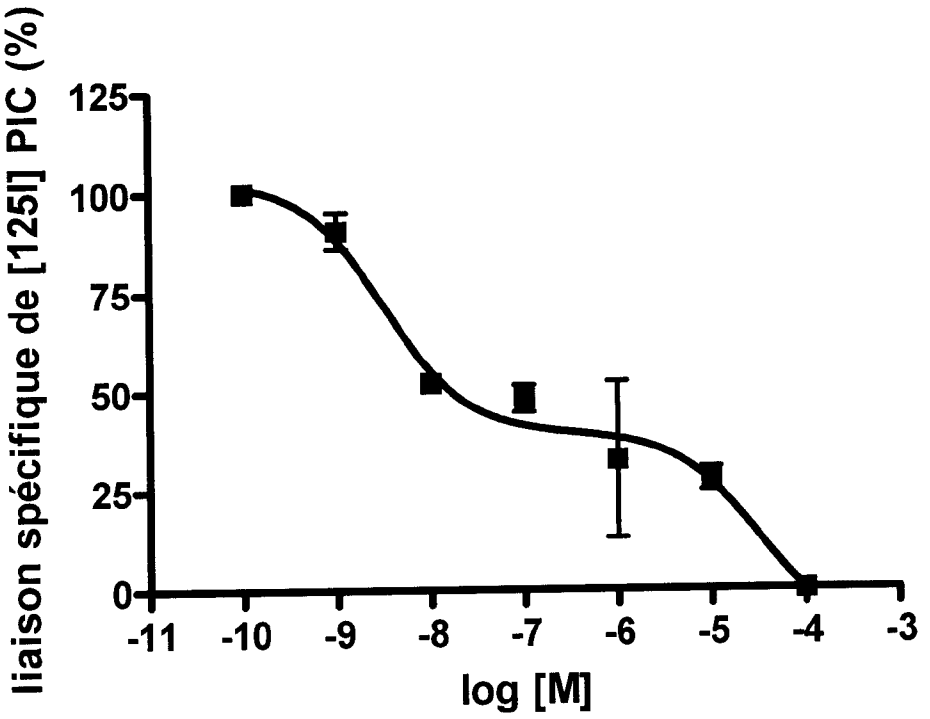


FIGURE 2

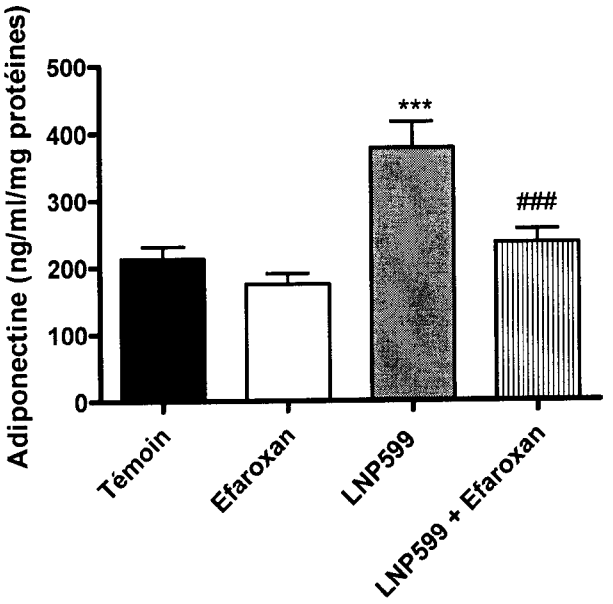

Adiponectine (ng/ml/mg protéines)
500
400
300
200
100
0
***
###
Témoin
Efaroxan
LNP599
LNP599 + Efaroxan

FIGURE 3

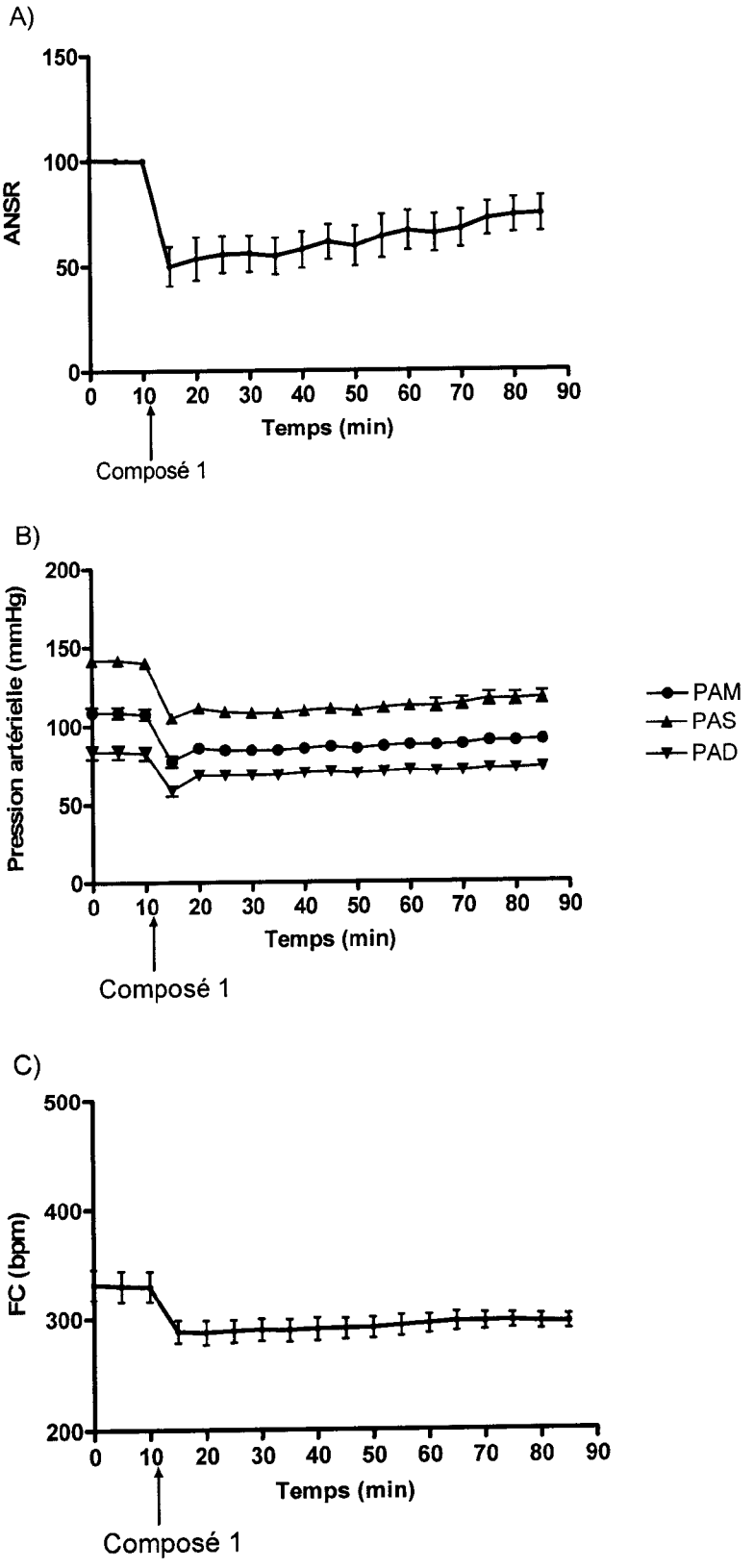

A)
ANSR
150
100
50
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90
Temps (min)
Composé 1
B)
Pression artérielle (mmHg)
200
150
100
50
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90
Temps (min)
Composé 1
PAM
PAS
PAD
C)
FC (bpm)
500
400
300
200
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90
Temps (min)
Composé 1

FIGURE 4

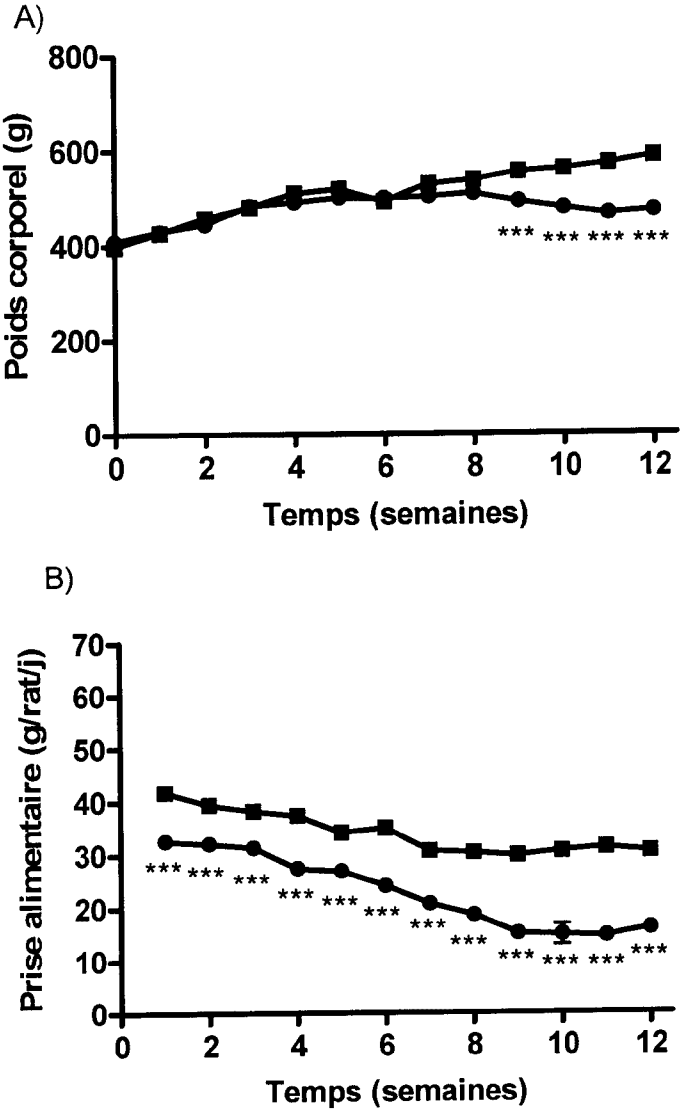

A)
800
600
400
200
0
Poids corporel (g)
*** *** *** ***
0 2 4 6 8 10 12
Temps (semaines)
B)
70
60
50
40
30
20
10
0
Prise alimentaire (g/rat/j)
*** *** *** *** *** *** *** *** *** *** *** ***
0 2 4 6 8 10 12
Temps (semaines)

FIGURE 5

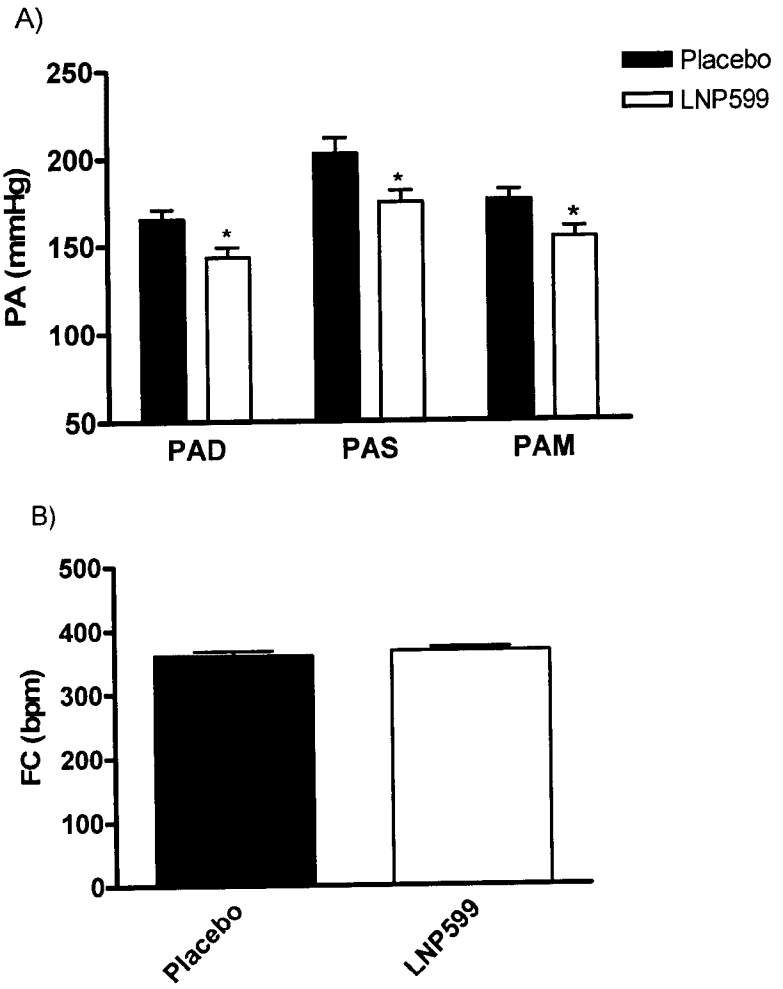

A)
Placebo
LNP599
250
200
150
100
50
PA (mmHg)
*
*
*
PAD
PAS
PAM
B)
500
400
300
200
100
0
FC (bpm)
Placebo
LNP599

FIGURE 6

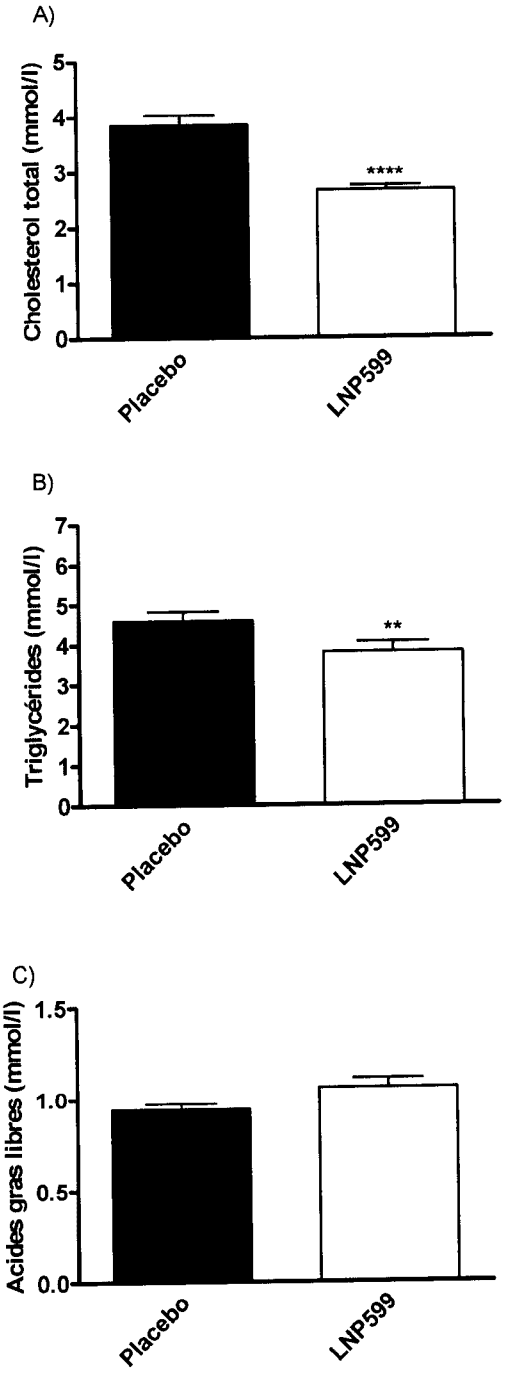
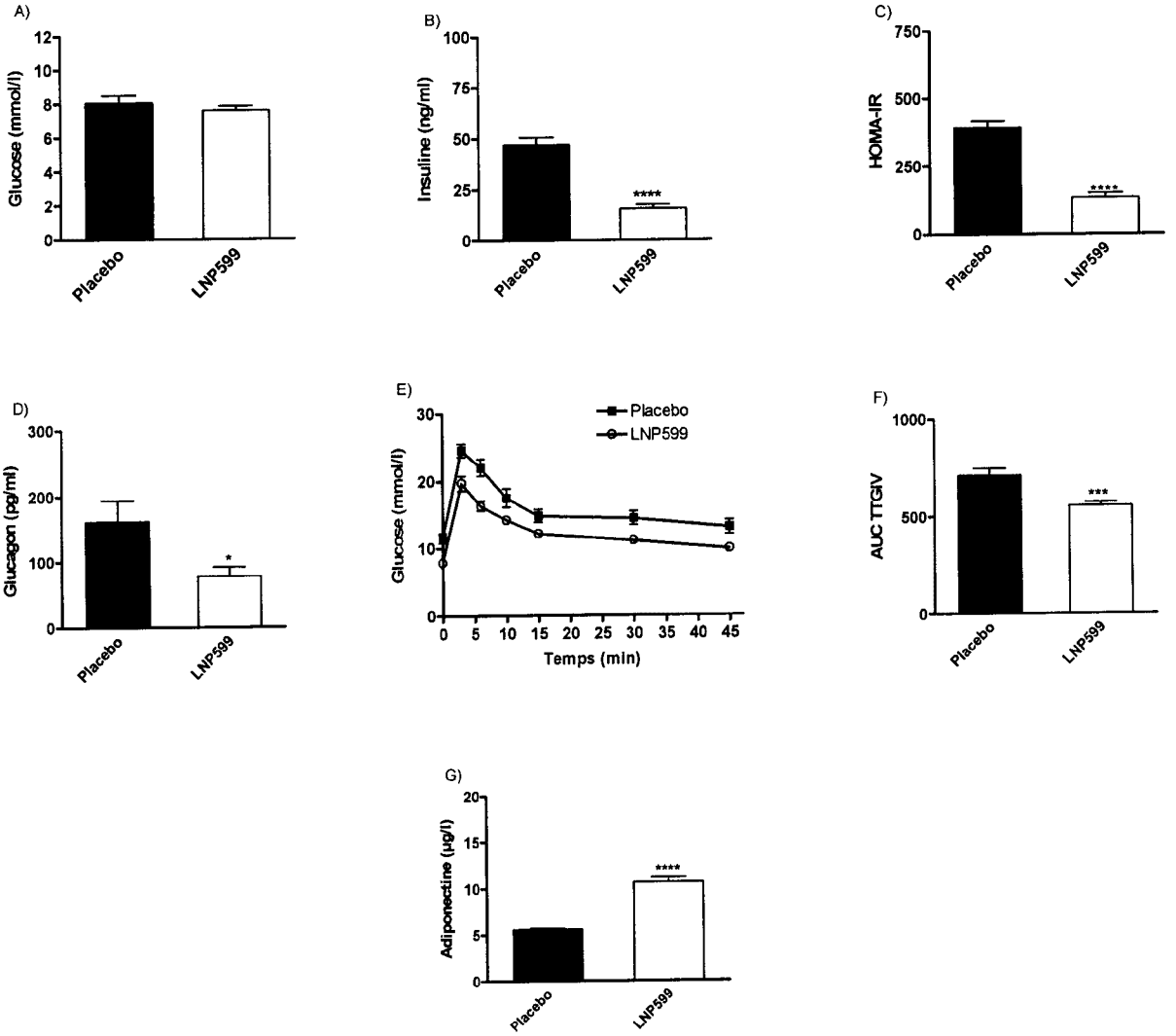
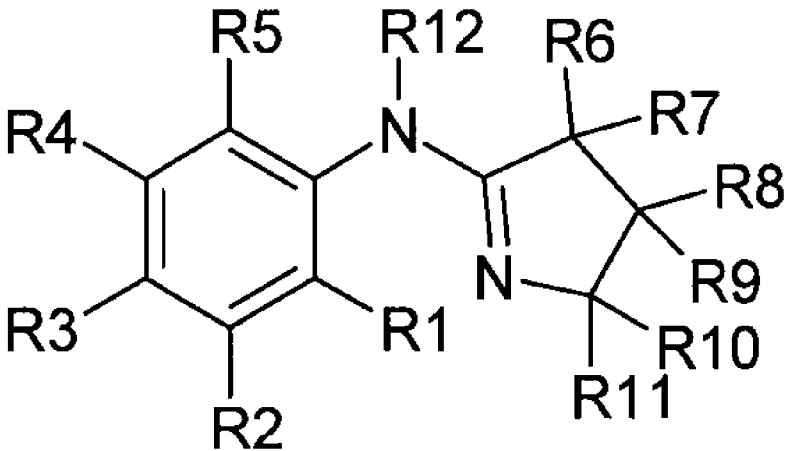

A)
Cholesterol total (mmol/l)
5
4
3
2
1
0
****
Placebo
LNP599
B)
Triglycérides (mmol/l)
7
6
5
4
3
2
1
0
**
Placebo
LNP599
C)
Acides gras libres (mmol/l)
1.5
1.0
0.5
0.0
Placebo
LNP599

FIGURE 7


A)
Glucose (mmol/l)
12
10
8
6
4
2
0
Placebo
LNP599
B)
Insuline (ng/ml)
100
75
50
25
0
****
Placebo
LNP599
C)
HOMA-IR
750
500
250
0
****
Placebo
LNP599
D)
Glucagon (pg/ml)
300
200
100
0
*
Placebo
LNP599
E)
Placebo
LNP599
Glucose (mmol/l)
30
20
10
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
Temps (min)
F)
AUC TTGIV
1000
500
0
***
Placebo
LNP599
G)
Adiponectine (µg/l)
20
15
10
5
0
****
Placebo
LNP599



(I)