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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
3 août 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/079719 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 215/06 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 215/58 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000174

(22) Date de dépôt international :
26 janvier 2006 (26.01.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0500842 27 janvier 2005 (27.01.2005) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **PARMENON, Cécile** [FR/FR]; 1, rue Port Feu Hugon, F-37000 Tours (FR). **VIAUD-MASSUARD, Marie-Claude** [FR/FR]; 62, rue de l'Ermitage, F-37200 Tours (FR). **GUILLARD, Jérôme** [FR/FR]; 14, rue Balthazar Besnard, F-37240 Ligueil (FR). **DACQUET, Catherine** [FR/FR]; 5, rue des Dardanelles, F-75017 Paris (FR). **KTORZA, Alain** [FR/FR]; 17, avenue de la Belle Gabrielle, F-94130 Nogent-sur-Marne (FR). **CAIGNARD, Daniel-Henri** [FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78230 Le Pecq (FR).

(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

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

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

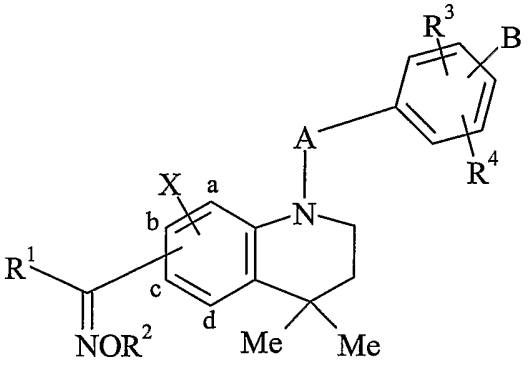
Publiée :

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

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

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC OXIME DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'OXIMES HETEROCYCLIQUES, LEURPROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: R^1, R^2, R^3, R^4 and X are such as defined in the description; A represents an alkylene chain such as defined in the description; B represents an alkyl or alkenyl group substituted by a group (a) or R^7, or B represents a group (b) or R^7. The invention is applicable to preparation of medicines.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : NOR Me Me dans laquelle : > R1, R2, R3, R4 et X sont tels que définis dans la description, > A représente une chaîne alkylène telle que définie dans la description, > B représente un groupement alkyle ou alkényle substitués par un groupement K RD ou R7, ou B représente un groupement ou R7. R° R0 Médicaments

WO 2006/079719 A2

NOUVEAUX DERIVES D'OXIMES HETEROCYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'oximes hétérocycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés décrits dans la présente invention sont nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes : ce sont d'excellents agents hypoglycémiants et hypolipémiants.

Le traitement du diabète non insulino-dépendant de type II reste non satisfaisant en dépit de la mise sur le marché de nombreux dérivés hypoglycémiants oraux destinés à faciliter la sécrétion d'insuline et à favoriser son action au niveau des tissus cibles périphériques.

Lors des dix dernières années, une classe de composés de structure thiazolidinediones (US 5089514, US 5306726) a montré une activité antidiabétique marquée en favorisant la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques cibles (muscles squelettiques, foie, tissu adipeux) de modèles animaux de diabète non insulino-dépendant de type II. Ces composés réduisent également les taux d'insuline et de lipides dans ces mêmes modèles animaux et induisent *in vitro* la différenciation de lignées cellulaires de préadipocytes en adipocytes (A. Hiragun et al., J. Cell. Physiol., 1988, 134, 124-130 ; R.F. Kleitzen et al., Mol. Pharmacol., 1992, 41, 393-398).
Le traitement des lignées cellulaires préadipocytaires avec la thiazolidinedione Rosiglitazone entraîne une induction de l'expression de gènes spécifiques du métabolisme lipidique comme aP2 et l'adipsine ainsi que l'expression des transporteurs du glucose GLUT1 et GLUT4, suggérant que l'effet des thiazolidinediones observé *in vivo* peut-être médié via le tissu adipeux. Cet effet spécifique est obtenu par la stimulation des facteurs nucléaires de transcription : « peroxisome proliferator-activated receptor gamma » (PPAR γ2). Ces dérivés sont susceptibles de restaurer la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus

périphériques tels que le tissu adipeux ou les muscles squelettiques (J.E. Gerich, New Engl. Med., 19, 321, 1231-1245).

Néanmoins, les dérivés de structure thiazolidinediones (troglitazone, rosiglitazone) ont montré chez l'homme des effets secondaires inquiétants, notamment des problèmes hépatiques (Script N° 2470, 1999, Sept. 8th, 25).

De nombreux agents hypoglycémiants présentent des effets secondaires importants (hépatiques, cardiaques, hématopoïétiques) qui limitent leur utilisation à long terme dans le traitement du diabète non insulino-dépendant de type II.

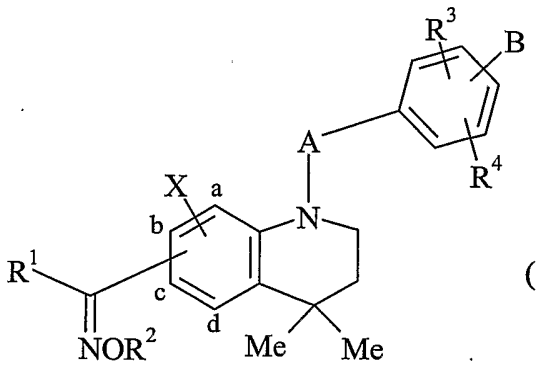
Le développement de nouveaux agents thérapeutiques moins toxiques et actifs à long terme est absolument nécessaire dans cette pathologie.

Par ailleurs, l'hyperlipidémie est souvent observée chez les diabétiques (Diabete Care, 1995, 18 (supplément 1), 86/8/93). L'association de l'hyperglycémie avec l'hyperlipidémie favorise le risque de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques. L'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'obésité sont devenues des pathologies du monde moderne marqué par une prise de nourriture en grande quantité et un manque chronique d'exercice.

L'augmentation de la fréquence de ces pathologies appelle au développement de nouveaux agents thérapeutiques actifs dans ces maladies : des composés présentant une excellente activité hypoglycémiante et hypolipémiante en évitant les effets secondaires observés avec les thiazolidinediones sont par conséquent très utiles dans le traitement et/ou la prophylaxie de ces pathologies et particulièrement indiqués dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de type II pour réduire l'insulino-résistance périphérique et normaliser le contrôle du glucose.

Les composés de la présente invention, outre leur nouveauté, répondent à ces critères pharmacologiques et constituent d'excellents agents hypoglycémiants et hypolipémiants.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- A représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_a (où R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

- R^1 et R^2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

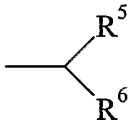
- R^3 et R^4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR', où R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
ou R^3 et R^4 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant optionnellement contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

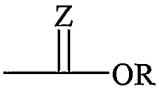
- B représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

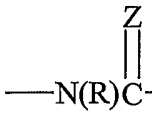
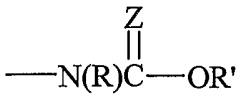
  ♦ par un groupement de formule (II) :



(II)

dans laquelle :

* R^5 représente un groupement  ,  ,

 ou  dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment,

* et R^6 représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle,

hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, Tétrazole, —OR , —NRR' , —N(R)-C(=Z)—R'

—N(R)-C(=Z)—OR' ou —O—C(=O)—R ,

dans lesquels Z est tel que défini précédemment et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment,

- ou par un groupement R^7 où R^7 représente un groupement CN, tétrazole,

—N(R)C(=Z)—R' , —N(R)C(=Z)—OR' ou —O—$(CH_2)_n$—C(R^8)(R^9)—COOR

dans lesquels Z est tel que défini précédemment, et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R^8 et R^9, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié étant entendu que R^8 et R^9 ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R^7 tels que définis précédemment,

étant entendu que :

* l'oxime R^1-C(=N-OR^2)- peut être de configuration Z ou E,

* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être optionnellement partiellement hydrogénés,

* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être optionnellement partiellement hydrogéné sur un des cycles

dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être optionnellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, formyle, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aroyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

De façon préférée, le groupement R^1-C(=N-OR^2)- est en position c.

Le groupement préféré pour R^3 et R^4 est l'atome d'hydrogène.

X représente avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle comme le groupement méthyle par exemple.

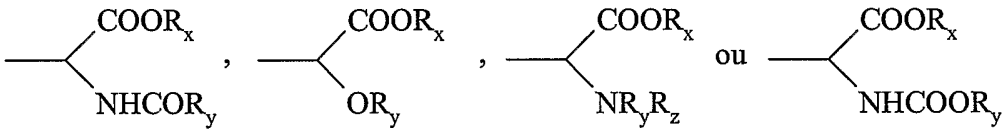
Préférentiellement, A représente une chaîne alkylène dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome et plus particulièrement par un atome d'oxygène.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement éthylèneoxy.

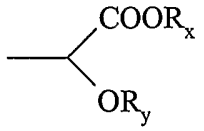
Les groupements R^2 préférés sont l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle, comme par exemple le groupement méthyle.

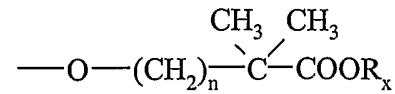
R^1 représente avantageusement un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi des groupements tels que alkyle, alkoxy, cyano, alkoxycarbonyle, carboxy, ou atomes d'halogène.

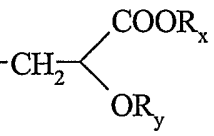
Les groupements B préférés sont les groupements alkyle ou alkényle, et plus particulièrement les groupements alkyle, substitués par un groupement



dans lesquels R_x, R_y et R_z, identiques ou différents, représentent :
un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle comme par exemple les groupements méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle,
un groupement polyhalogénoalkyle comme par exemple les groupements trifluorométhyle ou trifluoroéthyle,
ou un groupement phényle non substitué ou substitué par un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, acyle ou aroyle.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels B représente un groupement alkyle ou alkényle substitué par un groupement  où R_x et R_y sont tels que défninis précédemment.

B représente également avantageusement un groupement  dans lequel n et R_x sont tels que définis précédemment.

Encore plus préférentiellement, B représente un groupement 

dans lequel R_x et R_y sont tels que définis précédemment.

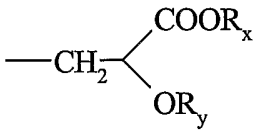
Très avantageusement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels :

A représente une chaîne —CH_2—CH_2—O— ,

R^3 et R^4 représentent simultanément un atome d'hydrogène,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

R^1 représente un groupement phényle non substitué,

B représente un groupement  dans lequel R_x et R_y sont tels que définis précédemment.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle,

* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle,

* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque,

* le (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle,

* l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque,

* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]propanoate d'éthyle,

* l'acide 2-(acétyloxy)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque,

* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate d'éthyle,

* l'acide 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoïque,

* le 2-(2-benzoylanilino)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle,

* l'acide 2-(2-benzoylanilino)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque,

* le (2*S*)-3-{4-[2-(6-[(4-cyanophényl)(méthoxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate d'éthyle,

* le 4-[[1-(2-{4-[(2*S*)-2,3-diéthoxy-3-oxopropyl]phénoxy}éthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl](méthoxyimino)méthyl]benzoate d' éthyle,

* l'acide 4-[[1-(2-{4-[(2*S*)-2-carboxy-2-éthoxyéthyl]phénoxy}éthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl](méthoxyimino)méthyl]benzoïque,

* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle,

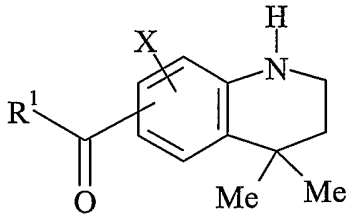
* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque,

* le 3-{4-[2-(6-[cyclohexyl(hydroxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}2(*S*)-éthoxypropanoate d'éthyle,

* l'acide 3-{4-[2-(6-[cyclohexyl(hydroxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}2(*S*)-éthoxypropanoïque.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

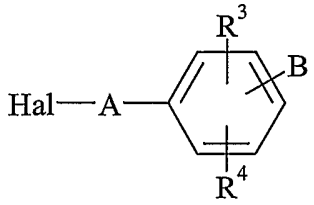
La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (III) :



(III)

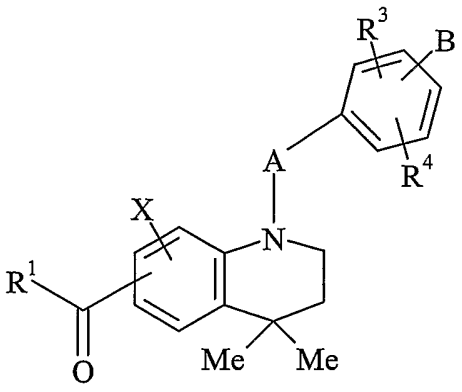
dans laquelle R^1 et X sont tels que définis dans la formule (I),

sur lequel on condense en milieu basique un composé de formule (IV) :



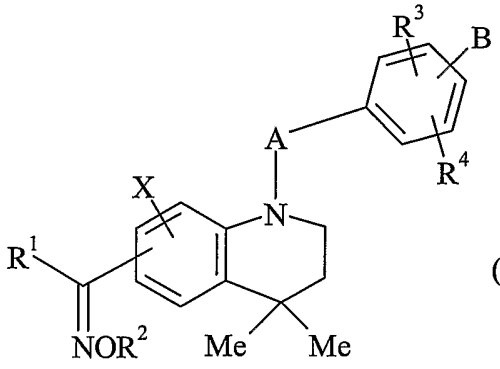
(IV)

dans laquelle A, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

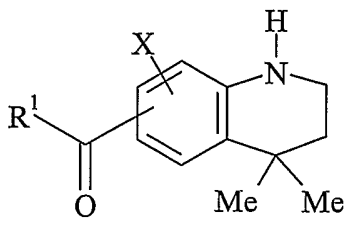
dans laquelle R^1, R^3, R^4, X, A et B sont tels que définis dans la formule (I),
que l'on soumet à l'action d'un composé de formule $R^2O\text{-}NH_2$ dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I) :



(I)

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

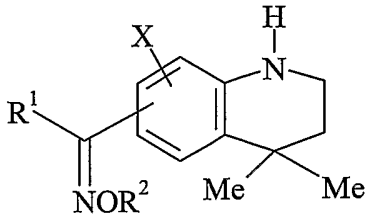
Une variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (III) :



(III)

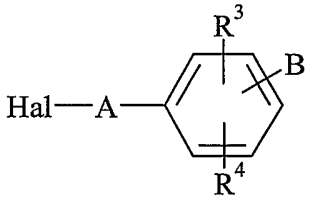
dans laquelle R^1 et X sont tels que définis dans la formule (I),

sur lequel on condense un composé de formule $R^2O\text{-}NH_2$ dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (VI) :



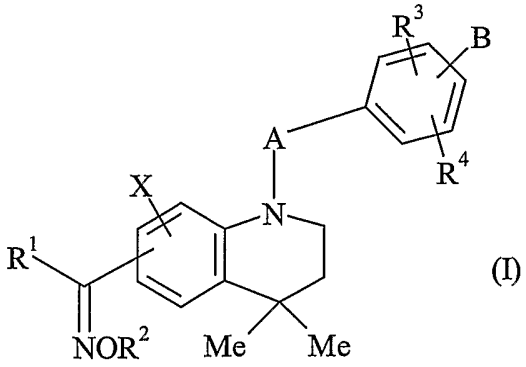
(VI)

dans laquelle R^1, R^2 et X sont tels que définis dans la formule (I),
sur lequel on condense en milieu basique un composé de formule (IV) :



(IV)

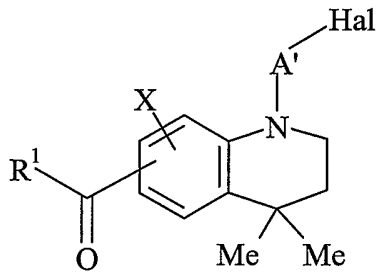
dans laquelle A, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I) :



(I)

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

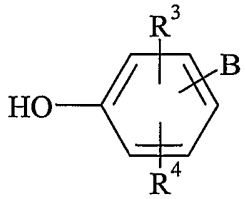
Une autre variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels A représente une chaîne alkylèneoxy, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (VII) :



(VII)

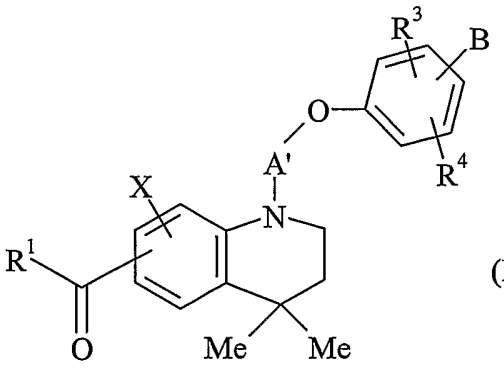
dans laquelle R^1 et X sont tels que définis dans la formule (I), A' représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) et Hal représente un atome d'halogène,

sur lequel on condense en milieu basique un composé de formule (VIII) :



(VIII)

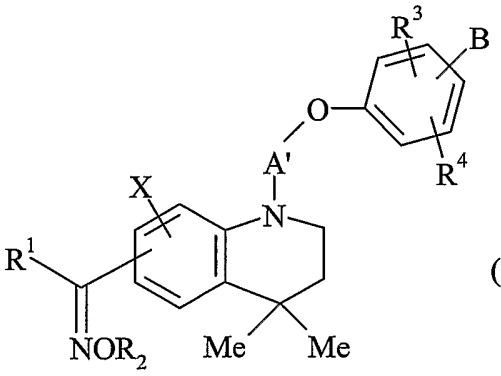
dans laquelle B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (IX) :



(IX)

dans laquelle R^1, X, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I), et A' représente une chaîne alkylène (C_1-C_6),

sur lequel on condense un composé de formule R^2O-NH_2 dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

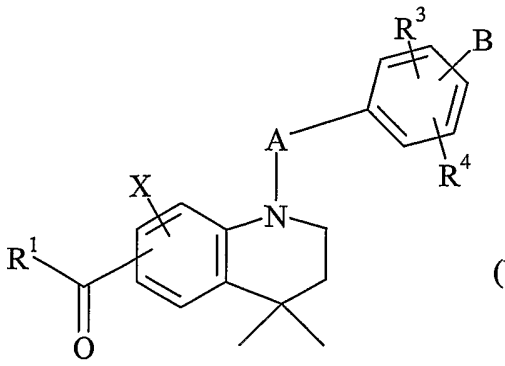


(I/a)

dans laquelle R^1, R^2, X, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I), et A' représente une chaîne alkylène (C_1-C_6),
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (III) ou (VII) sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme du métier par des réactions de chimie classiques, ou décrits dans la littérature.

L'invention concerne également les composés de formule (V) :



(V)

dans laquelle R^1, R^3, R^4, X, A et B sont tels que définis dans les composés de formule (I), utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I) et en tant qu'agents hypoglycémiants et hypolipémiants.

Les composés de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes.

Ces composés montrent notamment une excellente activité dans la réduction des taux de glucose sanguin. Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, des dyslipidémies et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de type II, l'intolérance au glucose, les désordres reliés au syndrome X (incluant l'hypertension, l'obésité, la résistance à l'insuline, l'athérosclérose, l'hyperlipidémie), les maladies artérielles coronaires et d'autres maladies cardiovasculaires (incluant l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse), les maladies rénales (incluant les glomérulonéphrites, les glomérulosclérоses, le syndrôme néphrotique, la néphrosclérose hypertensive), les rétinopathies, les désordres reliés à l'activation des cellules endothéliales, le psoriasis, le syndrôme polycystique ovarien, la démence, les complications diabétiques et l'ostéoporose.

Ils peuvent être utilisés comme inhibiteurs de l'aldose réductase, pour améliorer les fonctions cognitives dans la démence et les complications du diabète, les maladies

inflammatoires intestinales, les dystrophies myotoniques, les pancréatites, l'artériosclérose, le xanthome.

L'activité de ces composés est également recommandée pour le traitement et/ou la prophylaxie d'autres maladies incluant le diabète de type I, les hypertriglycéridémies, le syndrome X, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les maladies cardiovasculaires notamment l'athérosclérose.

De plus, ces composés sont indiqués pour être utilisés dans la régulation de l'appétit, notamment dans la régulation de la prise de nourriture chez des sujets souffrant de désordres tels que l'obésité, l'anorexie, la boulimie et l'anorexie nerveuse.
Ainsi, ces composés peuvent être utilisés en prévention ou pour le traitement de l'hypercholestérolémie, de l'obésité avec des effets avantageux sur l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, l'ostéoporose, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline ou les maladies dans lesquelles l'insulino-résistance est un mécanisme physiopathologique secondaire.

L'utilisation de ces composés permet de réduire le cholestérol total, le poids corporel, la résistance à la leptine, le glucose plasmatique, les triglycérides, les LDL, les VLDL ainsi que les acides gras libres plasmatiques. Ils peuvent être utilisés en association avec des inhibiteurs de la HMG CoA réductase, les fibrates, l'acide nicotinique, la cholestyramine, le colestipol, le probucol, le GLP1, la metformine, les biguanides ou les inhibiteurs de la réabsorption du glucose, et peuvent être administrés ensembles ou à des périodes différentes pour agir en synergie chez le patient traité.

Ils présentent par ailleurs une activité dans les pathologies cancéreuses et notamment les cancers hormono-dépendants tels le cancer du sein et le cancer du colon, ainsi qu'un effet inhibiteur des processus d'angiogénèse impliqués dans ces pathologies.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per

ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou plusieurs prises.

La présente invention concerne également une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique de formule (I) ou de formule (V) tels que définis précédemment et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.
Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents antiradicalaires ou piégeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q_{10}, qui agit en tant que piégeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

Les associations préférées selon l'invention sont :
- l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy] phényl}propanoïque et le coenzyme Q_{10},
- l'acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl) éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque et le coenzyme Q_{10}.

Par ailleurs, l'association selon l'invention possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel (IMC = poids (kg) / taille^2 (m^2)) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité (IMC ≥ 30) et les surcharges pondérales (25 < IMC < 30) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation signification des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un composé de formule (I) ou de formule (V) et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.
L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un composé de formule (I) ou de formule (V) et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un composé de formule (I) ou de formule (V) et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...
En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) ou de formule (V) tels que définis précédemment et un agent antioxydant comme le coenzyme Q_{10} ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et

s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les préparations et exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Préparation 1 : 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl}-2-éthoxy-propanoate d'éthyle

Stade A : N-(2-Bromoéthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine

Sous atmosphère d'Argon, 5,1 ml de bromure de bromoacétyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 6,3 g de 4,4-diméthyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoléine dans le THF anhydre à 0°C. 8,2 ml de triéthylamine sont ensuite additionnés goutte à goutte entraînant la formation d'un précipité. Le mélange est laissé sous vive agitation pendant une heure avant d'être hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par l'eau et par une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Sous atmosphère d'Argon, les huiles résiduelles sont solubilisées dans le toluène anhydre et refroidie à 0°C. 98 ml d'une solution de borohydrure complexé par le THF à 1M dans le THF sont additionnés lentement. Après retour à température ambiante, la solution est agitée 2 heures puis hydrolysée par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après 15 minutes d'agitation, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par l'eau et par une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile incolore.

SM (IE) : m/z= 267 (M ^{79}Br) ; 268 (M ^{80}Br) ; 174.

Stade B* : *N-(2-Bromoéthyl)-4,4-diméthyl-6-benzoyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine

Sous atmosphère inerte, 1,8 ml de tétrachlorure de titane sont additionnés goutte à goutte à une solution de 1,5 g du composé obtenu au stade A et 1,9 ml de chlorure de benzoyle dans 7 ml de 1,2-DCE anhydre. Le milieu est porté au reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé sur de l'eau glacée et extrait par deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques regroupées sont lavées par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1 puis 8/2) sous la forme d'une huile jaune.

SM (IS) : m/z = 371 (M+H ^{79}Br) ; 372 (M+H ^{80}Br).

Stade C* : *3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl}-2-éthoxy-propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 2,15 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 371 mg de 2-éthoxy-3-(4-hydroxy-phényl)-propanoate d'éthyle dans le DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 870 mg du composé obtenu au stade B en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1 puis 8/2) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

SM (IE) : m/z = 529 (M) ; 307 ; 173.

Préparation 2 : 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl}-2(*S*)-éthoxy-propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 5,69 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 981 mg de 2(*S*)-éthoxy-3-(4-hydroxy-phényl)-propanoate d'éthyle dans le

DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 2,3 g du composé obtenu au stade B de la Préparation 1 en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1 puis 8/2) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune .

SM (IE) : m/z = 529 (M) ; 307 ; 173.

Préparation 3 : 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4-diméthyl-3,4-dihydro(2*H*)-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl}-2-(4-trifluorométhyl-phénoxy)-propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 2,19 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 560 mg de 3-(4-hydroxy-phényl)-2-(4-trifluorométhyl-phénoxy)propanoate d'éthyle dans le DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 883 mg du composé obtenu au stade B de la Préparation 1 en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1 puis 8/2) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune .

SM (IE) : m/z = 645 (M) ; 278 ; 105.

Préparation 4 : Acide 2(*S*)-acétoxy-3-{4-[2-(6-benzoyl-4,4-diméthyl-3,4-dihydro(2*H*)-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl} propanoïque

Sous atmosphère inerte, 2,62 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 425 mg d'acide 2(*S*)-acétoxy-3-(4-hydroxy-phényl) propanoïque dans le DMF

anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 1,06 g du composé obtenu au stade B de la Préparation 1 en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 8/2) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune.

Point de fusion : 60-62°C.

Préparation 5 : 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4-diméthyl-3,4-dihydro(2*H*)-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 1,79 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 380 mg de 3-(4-hydroxy-phényl)-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-propanoate d'éthyle dans le DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 725 mg du composé obtenu au stade B de la Préparation 1 en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1 puis 8/2) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune .

Point de fusion : 56-58°C.

Préparation 6 : 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4-diméthyl-3,4-dihydro(2*H*)-1-quinolinyl)-éthoxy]-phényl}-2-(2-benzoyl-phénylamino)-propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 1,23 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 697 mg de 2-(2-benzoyl-phénylamino)-3-(4-hydroxy-phényl)-propanoate d'éthyle dans le DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 1 g du

composé obtenu au stade B de la Préparation 1 en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5 puis 75/25) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune .

Point de fusion : 75-77°C.

Préparation 7 : 3-(4-{2-[6-(4-Cyanobenzoyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro(2*H*)-1-quinolinyl]-éthoxy}-phényl)-2(*S*)-éthoxy-propanoate d'éthyle

Stade A : 4-[1-(2-Bromoéthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carbonyl]-benzonitrile

Sous atmosphère inerte, 0,74 ml de tétrachlorure de titane sont additionnés goutte à goutte à une solution de 900 mg du composé obtenu au stade A de la Préparation 1 et 1,11 g de chlorure de 4-cyanobenzoyle dans 5 ml de 1,2-DCE anhydre. Le milieu est porté au reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé sur de l'eau glacée et extrait par deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques regroupées sont lavées par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 9/1 puis 8/2) sous la forme d'une huile brune.

SM (IE) : m/z = 397 (M) ; 303.

Stade B : 3-(4-{2-[6-(4-Cyanobenzoyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro(2H)-1-quinolinyl]-éthoxy}-phényl)-2(S)-éthoxy-propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 2,15 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 371 mg de 2(*S*)-éthoxy-3-(4-hydroxy-phényl)-propanoate d'éthyle dans le

DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 870 mg du composé obtenu au stade A en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5 puis 75/25) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune .

SM (IE) : m/z = 554 (M) ; 303 ; 130.

Préparation 8 : 4-(1-{2-[4-(2(*S*)-Ethoxy-2-éthoxycarbonyl-éthyl)-phénoxy]-éthyl}-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carbonyl)-benzoate d'éthyle

Stade A* : *4-[1-(2-Bromoéthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carbonyl]-benzoate d'éthyle

Sous Argon, la 2,5 g du composé obtenu au stade A de la Préparation 1 sont solubilisés dans 15 ml de 1,2-DCE anhydre puis sont ajoutés successivement 4,73 g de chlorure de téréphtaloyle et 2,56 ml de tétrachlorure de titane goutte à goutte. La solution résultante est portée au reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, 20 mL d'éthanol absolu sont additionnés et le mélange est de nouveau porté au reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé sur de l'eau glacée et extrait par 2 fois au dichlorométhane. Les phases organiques regroupées sont lavées par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé du titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5 puis 8/2) sous la forme d'une huile verte.

SM (IE) : m/z = 443 ($M^{79}Br$) ; 444 ($M^{80}Br$) ; 350 ; 177 ; 149.

Stade B : ***4-(1-{2-[4-(2(S)-Ethoxy-2-éthoxycarbonyl-éthyl)-phénoxy]-éthyl}-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carbonyl)-benzoate d'éthyle***

Sous atmosphère inerte, 5,24 g de carbonate de potassium sont ajoutés en une portion à une solution de 902 mg de 2(*S*)-éthoxy-3-(4-hydroxy-phényl)-propanoate d'éthyle dans le DMF anhydre. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis 2,5 g du composé obtenu au stade A en solution dans le DMF anhydre sont additionnés. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 24 à 48 heures. Après évaporation d'un maximum de DMF, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile verte.

SM (IE) : m/z = 350 ; 177 ; 149 ; 107 ; 43.

Préparation 9 : 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl) éthoxy]phényl}-2(*S*)-éthoxypropanoate d'éthyle

Stade A : ***1-(2-Bromoéthyl)-4,4,7-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine***

On procède comme au stade A de la Préparation 1 en remplaçant la 4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine par la 4,4,7-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine.
Huile incolore.

SM (IE) : m/z = 160 ; 281 (M ^{79}Br) ; 283 (M ^{81}Br).

Stade B : ***N-(2-Bromoéthyl)-4,4,7-triméthyl-6-benzoyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine***

On procède comme au stade B de la Préparation 1 à partir du composé obtenu au stade A.
Huile orangée.

SM (IE) : m/z = 44 ; 77 ; 105 ; 292 ; 341 ; 385 (M ^{79}Br) ; 387 (M ^{81}Br).

Stade C : ***3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl) éthoxy]phényl}-2(S)-éthoxypropanoate d'éthyle***

On procède comme dans la Préparation 2 à partir du composé obtenu au stade B.
Huile jaune.

SM (IE) : m/z = 544 (M+H) ; 561 ($M+NH_4$) ; 566 (M+Na).

Préparation 10 : Acide 3-{4-[2-(6-Benzoyl-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2(*S*)-éthoxypropanoïque

On procède comme dans la Préparation 2 à partir du composé obtenu dans la Préparation 9 et en remplaçant le 2(*S*)-éthoxy-3-(4-hydroxyphényl)-propanoate d'éthyle par l'acide 2(*S*)-éthoxy-3-(4-hydroxyphényl)-propanoïque.

Préparation 11 : 3-{4-[2-(6-(Cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoate d'éthyle

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant au stade B le chlorure de benzoyle par le chlorure de cyclohexylcarbonyle.

SM (IE) : m/z = 536 (M+H).

Préparation 12 : Acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque

On procède comme dans la Préparation 2 à partir du composé obtenu dans la Préparation 11.

SM (IE) : m/z = 508 (M+H) ; 530 (M+Na).

Exemple 1 : 2-Ethoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 350 mg du composé obtenu dans la Préparation 1 sont solubilisées dans 5 ml de pyridine puis 460 mg d'hydrochlorure d'hydroxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune.

Point de fusion : 46-48°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*72,77*	*7,40*	*5,14*
% expérimental	*72,69*	*7,29*	*5,11*

Exemple 2 : 2-Ethoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 550 mg du composé obtenu dans la Préparation 1 sont solubilisées dans 10 ml de pyridine puis 868 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune orangée.

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*73,09*	*7,58*	*5,01*
% expérimental	*73,19*	*7,80*	*5,14*

Exemple 3 : Acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque

200 mg du composé obtenu dans l'Exemple 2 sont solubilisés dans 5 ml de THF et la solution résultante est refroidie à 0°C avant l'addition par portions de 2 mL de 20 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium à 0,1N. Après retour à température ambiante, le milieu est agité pendant 24 heures puis le pH de la solution est amené à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1N. Après extractions au dichlorométhane, les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt : 8/2 + 1% AcOH) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse brune .

Point de fusion : 62-64°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*72,43*	*7,22*	*5,28*
% expérimental	*72,17*	*7,07*	*5,21*

Exemple 4 : (2*S*)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 350 mg du composé obtenu dans la Préparation 2 sont solubilisées dans 8 ml de pyridine puis 552 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans

l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune orangée.

SM (IS) : m/z = 559 (M+H); 581 (M+Na)

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*73,09*	*7,58*	*5,01*
% expérimental	*72,98*	*7,66*	*5,03*

Exemple 5 : Acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque

270 mg du composé obtenu dans l'Exemple 4 sont solubilisés dans 7 ml de THF et la solution résultante est refroidie à 0°C avant l'addition par portions de 2 mL de 26 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium à 0,1N. Après retour à température ambiante, le milieu est agité pendant 24 heures puis le pH de la solution est amené à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1N. Après extractions au dichlorométhane, les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt : 8/2 + 1% AcOH) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse brune.

Point de fusion : 62-64°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*72,43*	*7,22*	*5,28*
% expérimental	*72,59*	*7,21*	*5,17*

Exemple 6 : 3-{4-[2-(6-[(Méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-[4(trifluorométhyl)phénoxy] propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 300 mg du composé obtenu dans la Préparation 3 sont solubilisées dans 7 ml de pyridine puis 388 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse blanche.

Point de fusion : 44-46°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*69,42*	*6,12*	*4,15*
% expérimental	*69,81*	*6,23*	*4,32*

Exemple 7 : Acide 2-(acétyloxy)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque

Sous atmosphère inerte, 530 mg du composé obtenu dans la Préparation 4 sont solubilisées dans 8 ml de pyridine puis 858 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 8/2) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune pâle.

Point de fusion : 64-66°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*70,57*	*6,66*	*5,14*
% expérimental	*70,24*	*6,80*	*5,14*

Exemple 8 : 3-{4-[2-(6-[(Méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 500 mg du composé obtenu dans la Préparation 5 sont solubilisées dans 10 ml de pyridine puis 858 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune.

Point de fusion : 58-60°C.

Exemple 9 : Acide 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque

400 mg du composé obtenu dans l'Exemple 8 sont solubilisés dans 10 ml de THF et la solution résultante est refroidie à 0°C avant l'addition par portions de 2 mL de 36 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium à 0,1N. Après retour à température ambiante, le milieu est agité pendant 24 heures puis le pH de la solution est amené à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1N. Après extractions au dichlorométhane, les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et les

solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt : 8/2 + 1% AcOH) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse brune .

Point de fusion : 62-64°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*65,74*	*6,03*	*4,79*
% expérimental	*65,99*	*6,33*	*4,74*

Exemple 10 : 2-(2-Benzoylanilino)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 540 mg du composé obtenu dans la Préparation 6 sont solubilisées dans 10 ml de pyridine puis 663 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse jaune.

Point de fusion : 78-80°C.

Exemple 11 : Acide 2-(2-benzoylanilino)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque

198 mg du composé obtenu dans l'Exemple 10 sont solubilisés dans 3 ml de THF et la solution résultante est refroidie à 0°C avant l'addition par portions de 2 mL de 16 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium à 0,1N. Après retour à température ambiante, le milieu est agité pendant 24 heures puis le pH de la solution est amené à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1N. Après extractions au dichlorométhane,

les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt : 8/2 + 1% AcOH) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse orange.

Point de fusion : 100-102°C

Microanalyse élémentaire :

	C	*H*	*N*
% théorique	*75,75*	*6,36*	*6,16*
% expérimental	*75,51*	*6,59*	*5,92*

Exemple 12 : (2*S*)-3-{4-[2-(6-[(4-Cyanophényl)(méthoxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 175 mg du composé obtenu dans la Préparation 7 sont solubilisées dans 6 ml de pyridine puis 263 mg d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 95/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

SM (IS) : m/z = 584 (M+H) ; 601 ($M+NH_4$) ; 606 (M+Na).

Exemple 13 : 4-[[1-(2-{4-[(2*S*)-2,3-Diéthoxy-3-oxopropyl]phénoxy}éthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl](méthoxyimino)méthyl] benzoate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 1,15 g du composé obtenu dans la Préparation 8 sont solubilisées dans 15 ml de pyridine puis 1,60 g d'hydrochlorure de méthoxylamine sont ajoutés en une portion. La solution est portée au reflux pendant 6 heures. Après retour à température

ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau puis par une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/AcOEt : 85/15) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune orangée.

SM (IS) : m/z = 631 (M+H).

Exemple 14 : Acide 4-[[1-(2-{4-[(2*S*)-2-carboxy-2-éthoxyéthyl]phénoxy}éthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl](méthoxyimino)méthyl] benzoïque

600 mg du composé obtenu dans l'Exemple 13 sont solubilisés dans 6 ml de THF et la solution résultante est refroidie à 0°C avant l'addition par portions de 2 mL de 95 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium à 0,1N. Après retour à température ambiante, le milieu est agité pendant 24 heures puis le pH de la solution est amené à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1N. Après extractions au dichlorométhane, les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH : 99/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une mousse rose.

Point de fusion : 83-85°C.

Exemple 15 : 2-Ethoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 1 à partir du composé obtenu dans la Préparation 9. Huile jaune.

SM (IS) : m/z = 559 (M+H) ; 581 (M+Na).

Exemple 16 : Acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque

On procède comme dans l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 15.
Mousse jaune.

Point de fusion : 84-86°C.

Exemple 17 : 3-{4-[2-(6-[cyclohexyl(hydroxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}2(*S*)-éthoxypropanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 1 à partir du composé obtenu dans la Préparation 11.

Exemple 18 : Acide 3-{4-[2-(6-[cyclohexyl(hydroxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}2(*S*)-éthoxypropanoïque

On procède comme dans l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 17.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Exemple A : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 g). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant deux semaines suivant le traitement. La DL_{50}, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

Exemple B : Efficacité dans les modèles génétiques

Des mutations chez des animaux de laboratoire ainsi que des sensibilités différentes à des régimes alimentaires ont permis le développement de modèles animaux présentant des diabètes non insulino-dépendants et des hyperlipidémies associés à l'obésité et à la résistance à l'insuline.
Des modèles génétiques souris (ob/ob) (Diabetes, 1982, 31 (1), 1-6) et rats Zucker (fa/fa) ont été développés par différents laboratoires pour comprendre la physiopathologie de ces maladies et tester l'efficacité de nouveaux composés antidiabétiques (Diabetes, 1983, 32, 830-838).

Effet antidiabétique et hypolipémiant chez la souris ob/ob

La souris femelle ob/ob (Harlan) âgée de 10 semaines est utilisée pour les tests *in vivo*. Ces animaux sont maintenus sous un cycle lumière-obscurité de 12 heures à 25 °C. Cette souris a une hyperglycémie basale située à 2 g/l. Les animaux sont randomisés par rapport à leur glycémie pour former des groupes de six. Les composés testés par voie intrapéritonéale sont dissous dans un mélange de diméthylsulfoxide (10 %) et de solutol (15 %) pour être

administrés à 10 mg/kg sous un volume de 2,5 ml/kg, deux fois par jour pendant quatre jours. Par voie *per os*, les composés sont testés à 30 mg/kg administrés sous un volume de 2,5 ml/kg de HEC 1 %, deux fois par jour pendant quatre jours. Les groupes contrôles reçoivent les solvants dans les mêmes conditions que les groupes traités. L'activité des produits est évaluée par une mesure de la glycémie 24 heures après la dernière administration et par la mesure quotidienne du poids corporel.

Les composés de l'invention montrent une très bonne capacité à réduire la glycémie, l'insulinémie et la triglycéridémie comparable aux effets obtenus avec la Rosiglitazone, substance de référence, mais avec une variation du poids corporel non significative. Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été observé durant les test *in vivo*.
A titre d'exemple, l'acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque montre après traitement à 3 mg/kg pendant 4 jours une réduction de 57 % de la triglycéridémie, de 32 % de la glycémie et de 56 % de l'insulinémie.

<u>Exemple C</u> : Composition pharmaceutique

1000 comprimés dosés à 5 mg de l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque

(Exemple 5)	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

Exemple D : Composition pharmaceutique

1000 comprimés dosés à 5 mg de l'acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque

(Préparation 12)	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

Exemple E : Variation du poids corporel

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes associations à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H_2O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

Les résultats obtenus montrent clairement :

- que l'association selon l'invention entre un composé de formule (I) ou de formule (V) et un agent antioxydant permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.

Exemple F : Composition pharmaceutique

100 comprimés dosés à 30 mg de l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl} propanoïque et 10 mg de coenzyme Q_{10}

Acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl} propanoïque (Exemple 5) ..... 3 g
Coenzyme Q_{10} ..... 1 g
Amidon de blé ..... 20 g
Amidon de maïs ..... 20 g
Lactose ..... 30 g
Stéarate de magnésium ..... 2 g
Silice ..... 1 g
Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

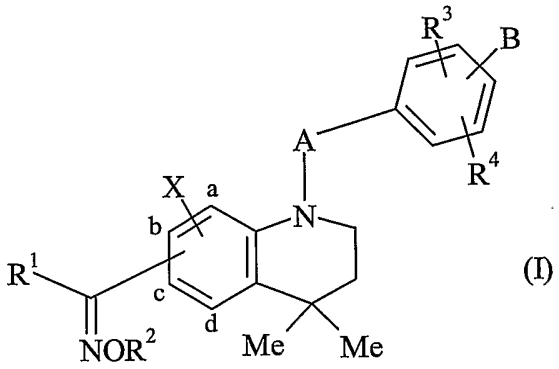
Exemple G : Composition pharmaceutique

100 comprimés dosés à 30 mg de l'acide 3-{4-[2-(6-(Cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque

Acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque (Préparation 12) ..... 3 g
Coenzyme Q_{10} ..... 1 g
Amidon de blé ..... 20 g
Amidon de maïs ..... 20 g
Lactose ..... 30 g
Stéarate de magnésium ..... 2 g
Silice ..... 1 g
Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- A représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_a (où R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

- R^1 et R^2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

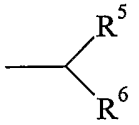
- R^3 et R^4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR', où R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire

ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
ou R^3 et R^4 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant optionnellement contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

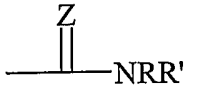
- B représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

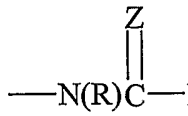
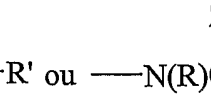
  ♦ par un groupement de formule (II) :



(II)

dans laquelle :

* R^5 représente un groupement  ,  ,

 ou  dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment,

* et R^6 représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, Tétrazole, —OR, —NRR', —N(R)-C(=Z)—R'

—N(R)-C(=Z)—OR' ou —O—C(=O)—R ,

dans lesquels Z est tel que défini précédemment et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment,

♦ ou par un groupement R^7 où R^7 représente un groupement CN, tétrazole,

—N(R)C(=Z)—R' , —N(R)C(=Z)—OR' ou —O—$(CH_2)_n$—C(R^8)(R^9)—COOR

dans lesquels Z est tel que défini précédemment, et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R^8 et R^9, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié étant entendu que R^8 et R^9 ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R^7 tels que définis précédemment,

étant entendu que :

* l'oxime R^1-C(=N-OR^2)- peut être de configuration Z ou E,

* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être optionnellement partiellement hydrogénés,

* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être optionnellement partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être optionnellement substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, formyle, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aroyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels le groupement R^1-C(=N-OR^2)- est en position c, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^3 et R^4 représentent un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

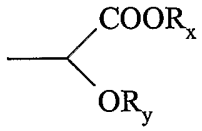
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

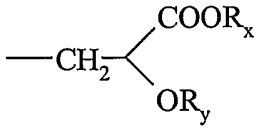
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement éthylèneoxy, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^2 représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^1 représente un groupement phényle non substitué ou substitué, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

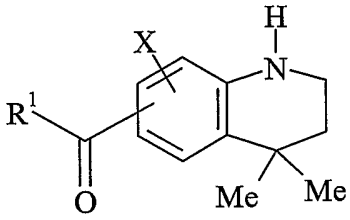
10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels B représente un groupement alkyle substitué par un groupement  dans lequel R_x et R_y, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels B représente un groupement  dans lequel R_x et R_y, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl) éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle, le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl) méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle, l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque, le (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl) éthoxy]phényl}propanoate d'éthyle, l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl} propanoïque, le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]propanoate d'éthyle, l'acide 2-(acétyloxy)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque, le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy] phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate d'éthyle, l'acide 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoïque, le 2-(2-benzoylanilino)-3-{4-[2-(6-[(méthoxy imino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl} propanoate d'éthyle, l'acide 2-(2-benzoylanilino)-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl) méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque, le (2*S*)-3-{4-[2-(6-[(4-Cyanophényl)(méthoxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate d'éthyle, le 4-[[1-(2-{4-[(2*S*)-2,3-diéthoxy-3-oxopropyl]phénoxy}éthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl](méthoxyimino)méthyl]benzoate d' éthyle, l'acide 4-[[1-(2-{4-[(2*S*)-2-carboxy-2-éthoxyéthyl]phénoxy}éthyl)-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl](méthoxyimino)méthyl]benzoïque, le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino) (phényl)méthyl]-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl} propanoate d'éthyle, l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-4,4,7-triméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}propanoïque, le 3-{4-[2-(6-[cyclohexyl(hydroxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl) éthoxy]phényl}2(*S*)-éthoxypropanoate d'éthyle, l'acide 3-{4-[2-(6-[cyclohexyl (hydroxyimino)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}

2(*S*)-éthoxypropanoïque, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

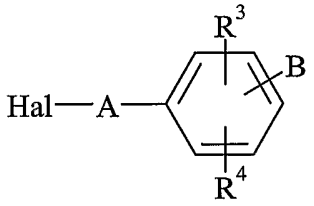
13. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (III) :



(III)

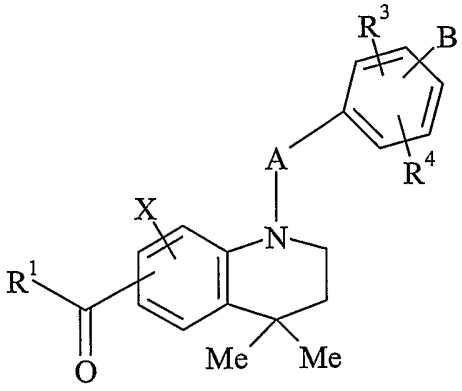
dans laquelle R^1 et X sont tels que définis dans la formule (I),

sur lequel on condense en milieu basique un composé de formule (IV) :



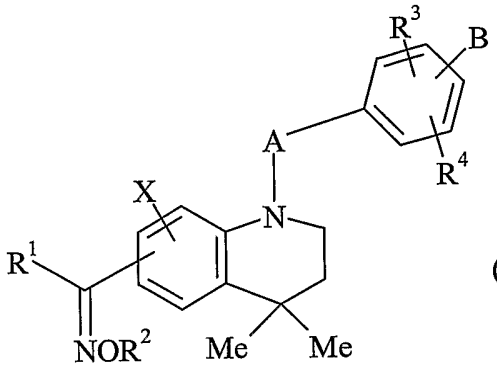
(IV)

dans laquelle A, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

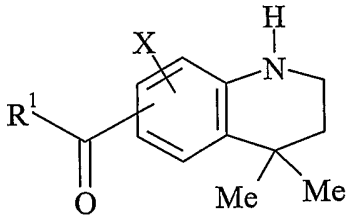
dans laquelle R^1, R^3, R^4, X, A et B sont tels que définis dans la formule (I),
que l'on soumet à l'action d'un composé de formule $R^2O\text{-}NH_2$ dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I) :



(I)

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

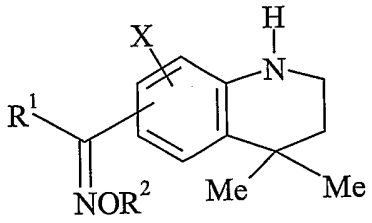
14. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R^1 et X sont tels que définis dans la formule (I),

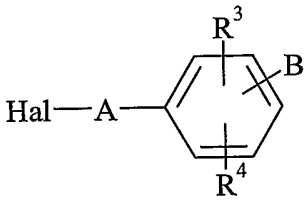
sur lequel on condense un composé de formule $R^2O\text{-}NH_2$ dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

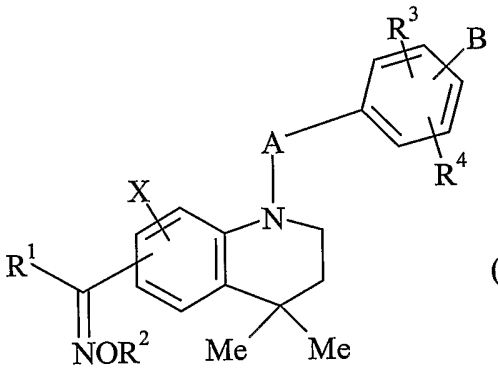
dans laquelle R^1, R^2 et X sont tels que définis dans la formule (I),

sur lequel on condense en milieu basique un composé de formule (IV) :



(IV)

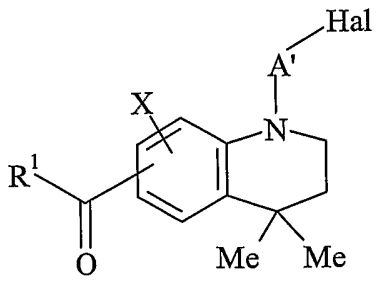
dans laquelle A, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I) :



(I)

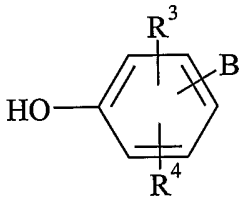
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

15. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente une chaîne alkylèneoxy, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (VII) :



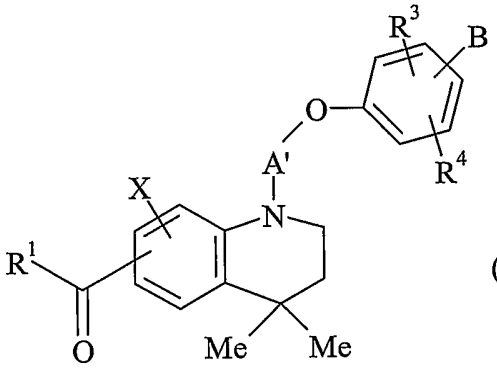
(VII)

dans laquelle R^1 et X sont tels que définis dans la formule (I), A' représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) et Hal représente un atome d'halogène,
sur lequel on condense en milieu basique un composé de formule (VIII) :



(VIII)

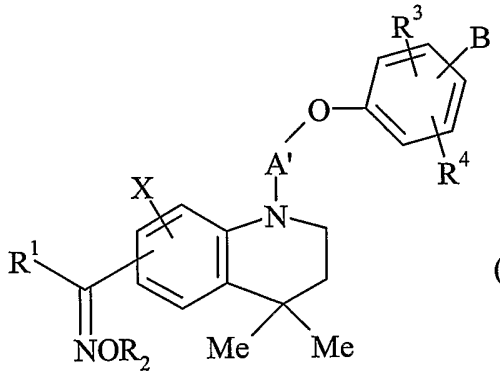
dans laquelle B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (IX) :



(IX)

dans laquelle R^1, X, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I), et A' représente une chaîne alkylène (C_1-C_6),

sur lequel on condense un composé de formule $R^2O\text{-}NH_2$ dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

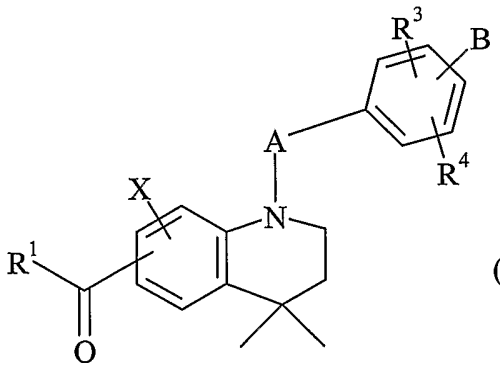


(I/a)

dans laquelle R^1, R^2, X, B, R^3 et R^4 sont tels que définis dans la formule (I), et A' représente une chaîne alkylène (C_1-C_6),

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

16. Composé de formule (V) selon la revendication 13 :



(V)

dans laquelle R^1, R^3, R^4, X, A et B sont tels que définis dans les composés de formule (I) selon la revendication 1, utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I) et en tant qu'agents hypoglycémiants et hypolipémiants.

17. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou de formule (V) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et 16 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

18. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, des dyslipidémies, et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de type II, de la résistance à l'insuline, de l'intolérance au glucose, des désordres reliés au syndrome X, des maladies artérielles coronaires et d'autres maladies cardiovasculaires, des maladies rénales, des rétinopathies, des désordres reliés à l'activation des cellules endothéliales, du psoriasis, du syndrome polycystique ovarien, de la démence, de l'ostéoporose, des maladies inflammatoires intestinales, des dystrophies myotoniques, des pancréatites, de l'artériosclérose, du xanthome, mais également dans le traitement ou la prévention du diabète de type I, de l'obésité, de la régulation de l'appétit, de l'anorexie, de la boulimie, de l'anorexie nerveuse, ainsi que des pathologies cancéreuses et notamment les cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein et le cancer du colon, et en tant qu'inhibiteurs d'angiogénèse.

19. Association contenant un composé de formule (I) ou de formule (V) selon l'une des revendications 1 à 12 et 16 et un agent antioxydant.

20. Association selon la revendication 19 dans laquelle le composé de formule (I) est l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl} propanoïque, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

21. Association selon la revendication 19 dans laquelle le composé de formule (V) est l'acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)

éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

22. Association selon la revendication 19, 20 ou 21 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme Q_{10}.

23. Association selon la revendication 19, 20 ou 21 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

24. Association selon la revendication 19 qui est l'acide (2*S*)-2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy] phényl} propanoïque et le coenzyme Q_{10}.

25. Association selon la revendication 19 qui est l'acide 3-{4-[2-(6-(cyclohexylcarbonyl)-4,4-diméthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-quinolinyl)éthoxy]phényl}-2-éthoxy propanoïque et le coenzyme Q_{10}.

26. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25, seule ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

27. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 26 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

28. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 26 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

29. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

30. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

31. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

32. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

33. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

34. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.