

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 16.07.09.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.01.11 Bulletin 11/03.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : SANOFI-AVENTIS Société anonyme
— FR.

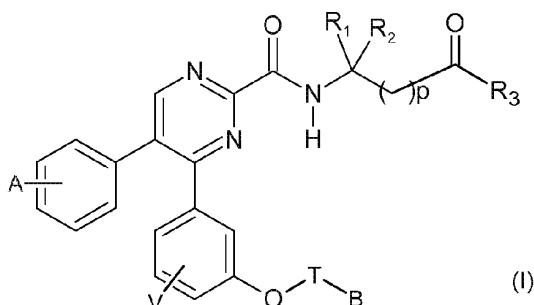
72 Inventeur(s) : ALTENBURGER JEAN MICHEL, FOS-
SEY VALERIE et PETIT FREDERIQUE.

73 Titulaire(s) : SANOFI-AVENTIS Société anonyme.

74 Mandataire(s) : SANOFI AVENTIS.

54 DERIVES DE 5,6-BISARYL-2-PYRIMIDINE-CARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A L'UROTENSINE II.

57 La présente invention a pour objet des composés ré-
pondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- A représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₃-C₅)cycloalkyle, un groupe (C₁-C₄) alcoxy ou un groupe nitrile;
- B représente un groupe -NR₄R₅;

- T représente un groupe (C₁-C₄)alkylène;
 - V représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou
 - R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué;
 - R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy;
 - p représente un nombre entier égal à 0 ou 1;
- ou son sel d'addition à un acide ou à une base.
Procédé de préparation et application en thérapeutique.



DÉRIVÉS DE 5,6-BISARYL-2-PYRIMIDINE-CARBOXAMIDE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A L'UROTENSINE II

5 La présente invention a pour objet des 5,6-bisaryl-2-pyrimidine-carboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique en tant qu'antagonistes des récepteurs à l'Urotensine II.

10 L'Urotensine II est un peptide cyclique constitué de 11 acides aminés et considéré comme étant l'un des plus puissants agents vasoconstricteurs connus à ce jour (Ames et al., 1999, Nature 401,282-286). Son activité biologique est médiée par l'activation d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G, le GPR14, renommé UT (Urotensin II Receptor) par l'International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR). L'activation du récepteur de
15 l'Urotensine II engendre une mobilisation du calcium intracellulaire. L'Urotensine II et son récepteur sont fortement exprimés au niveau du système cardiovasculaire, mais aussi au niveau rénal, cérébral et dans le système endocrinien (Richards and Charles, 2004, Peptides 25,1795-1802). Sur vaisseaux isolés, l'Urotensine II humaine provoque une vasoconstriction dont l'intensité varie en fonction du territoire et de l'espèce concernés (Douglas et al., 2000, Br. J. Pharmacol. 20 131,1262-1274). L'administration d'Urotensine II chez le primate anesthésié induit une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une dégradation de la contractilité et du débit cardiaque, pouvant conduire à fortes doses à un collapsus cardiovasculaire et en définitive à la mort de l'animal (Ames et al., 1999, 25 Nature 401,282-286). Par ailleurs l'Urotensine II stimule la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et agit en synergie avec l'activité mitogénique de la sérotonine et des LDL (Low Density Lipoproteins) oxydés (Watanabe et al., 2001, Circulation 104 ;16-18). Sur les cardiomyocytes en culture, l'Urotensine II induit une hypertrophie cellulaire et une augmentation de la synthèse de matrice extracellulaire (Tzanidis A., et al, 2003, Circ. Res. 93, 246-253).
30

Les taux plasmatiques et urinaires d'Urotensine II ont été rapportés pour être augmentés dans un certain nombre de pathologies cardiovasculaires, rénales et métaboliques chez l'homme. Ces pathologies incluent l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, le diabète et la cirrhose hépatique
35 (Richards and Charles, 2004, Peptides 25,1795-1802 ; Doggrell, 2004, Expert Opin Investig Drugs 13, 479-487).

Des effets centraux de l'Urotensine II ont également été décrits (Matsumoto Y., et al, Neurosci. Lett., 2004, 358, 99).

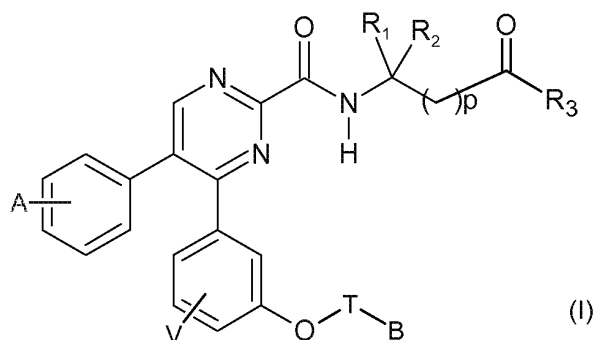
Enfin, il a été montré que certaines lignées de cellules tumorales surexpriment le récepteur de l'Urotensine II (Takahashi K., et al, Peptides, 2003, 24, 301).

Les antagonistes des récepteurs de l'Urotensine II peuvent être utiles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, l'ischémie cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'hypertrophie et la fibrose cardiaque, les maladies coronaires et l'athérosclérose, l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, l'hypertension portale et la fibrose hépatique, la resténose post-angioplastie, les insuffisances rénales aiguës et chroniques d'origine diabétique et/ou hypertensive, le diabète, l'inflammation vasculaire, et les anévrismes. Par ailleurs les antagonistes des récepteurs de l'Urotensine II peuvent être utiles pour le traitement des désordres du système nerveux central, incluant les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux, le stress, l'anxiété, l'agressivité, la dépression, la schizophrénie mais aussi les vomissements et les maladies du sommeil.

Enfin, les antagonistes des récepteurs de l'Urotensine II peuvent également être utiles pour le traitement de certains cancers.

Des dérivés de 5,6-bisaryl-2-pyridine-carboxamide sont décrits dans la demande internationale WO 2008/020 124 comme des antagonistes des récepteurs GPR14.

Les composés selon la présente invention répondent à la formule (I) :



dans laquelle :

- A représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₃-C₅)cycloalkyle, un groupe (C₁-C₄) alcoxy ou un groupe nitrile ;
- B représente un groupe -NR₄R₅, dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- T représente un groupe (C₁-C₄)alkylène éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes (C₁-C₄)alkyle, hydroxy et (C₁-C₄)alcoxy ;
 - V représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou
 - R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy ;
 - R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ;
 - p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.
- Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.
- Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention.
- Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides ou bases utiles par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.
- Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :
- un atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
 - un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ou quand la chaîne alkyle comprend au moins trois atomes de carbone pouvant être linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle ;
 - un groupe alkylène : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, qui est divalent. A titre d'exemple, on peut citer un groupe méthylène, propylène, butylène, éthylène (-CH₂-CH₂-), ou 2-méthylpropylène ;

- un groupe cycloalkyle : un groupe cyclique saturé, qui comprend de 3 à 8 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- un groupe alcoxy : un groupe de formule -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini.

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

- A représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - B représente un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - T représente un groupe (C₁-C₄)alkylène ;
 - V représente un atome d'halogène ;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
 - ou
 - R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle ;
 - R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ;
 - p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.
- à l'état de base ou à l'état salifié par une base ou un acide.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- A représente un groupe méthyle ;
 - B représente un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent l'un et l'autre un groupe méthyle ;
 - T représente un groupe -(CH₂)₃- ;
 - V représente un atome de chlore ;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
 - R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle ;
 - R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy ;
 - p représente un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- à l'état de base ou à l'état salifié par une base ou un acide.

Pour les composés de formule (I) le radical V est de préférence en position 4 du groupe phényle ; et les autres substituants étant tels que définis pour les composés de formule (I).

- 5 Pour les composés de formule (I) le radical A est de préférence en position 2 du groupe phényle ; et les autres substituants étant tels que définis pour les composés de formule (I).

- 10 Parmi les composés objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants, à l'état de base ou de sels d'addition à un acide ou une base :

Nom IUPAC	Structure Chimique
Acide 1-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique	
1-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylate de méthyle.	
Acide (3S)-3-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)-4-méthylpentanoïque.	

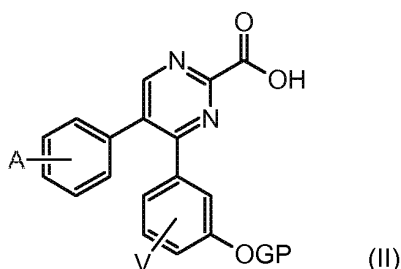
Il est à noter que les composés ci-dessus ont été nommés en nomenclature IUPAC par l'intermédiaire du logiciel ACD/Name, version 10.0, Advanced Chemistry Development, Inc.: Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2006.

5 Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur GP un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans "Protective Group in Organic
10 Synthesis", Green et al., 4th Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 2007.

On entend par groupe partant (Tf), dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un
15 autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advanced Organic Chemistry", M.B. Smith and J. March, 6th
20 Edition, Wiley Interscience, 2007, p. 496-501.

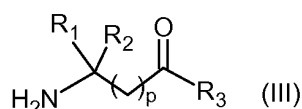
Conformément à la présente invention, on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe (C_1 - C_4)alcoxy selon le procédé caractérisé en ce que :

25 a) on fait réagir un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

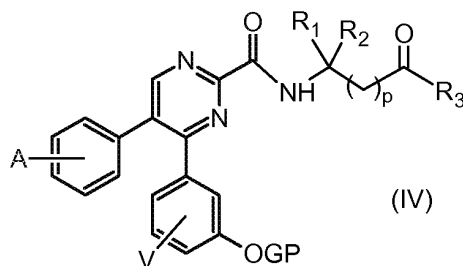


30 dans laquelle A et V sont tels que définis ci-avant pour un composé de formule (I) et GP représente un groupe O-protecteur, avec une amine de formule :

7

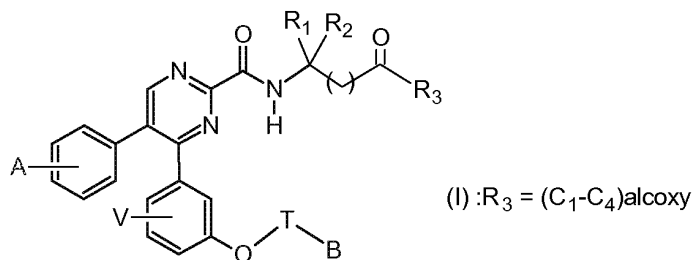


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et p sont tels que définis pour les composés de formule I, pour obtenir un composé de formule :



5

b) on déprotège puis on alkyle la fonction phénol du composé de formule (IV) ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule :



10

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition avec des acides minéraux et/ou organiques.

15 A l'étape a) du procédé, lorsqu'on traite un composé de formule (III) avec l'acide de formule (II), on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytris(diméthylamino) phosphonium ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytris(pyrrolidino) phosphonium ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium ou le chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl-N'-éthyl carbodiimide, en présence
20 d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N-N-diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile à
25 une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

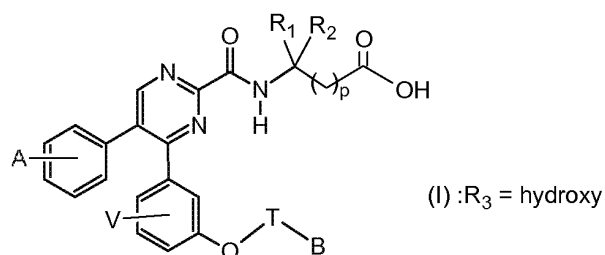
Comme dérivé fonctionnel de l'acide de formule (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de p-nitrophényle.

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

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

A l'étape b) la déprotection de la fonction phénol du composé de formule (IV) par l'acide trifluoroacétique s'effectue à TAdans le DCM et est suivie par l'alkylation du composé ainsi obtenu avec un dérivé chloré Cl-T-B en présence d'une base minérale faible telle que le carbonate de césium, d'une quantité catalytique d'iodure de sodium (NaI) et dans un solvant polaire aprotique tel que l'acétonitrile à une température comprise entre 80 et 100°C, telle que 90°C.

Conformément à la présente invention, on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle R₃ représente un groupe hydroxy selon le procédé caractérisé en ce que on fait réagir un ester de formule (I) dans laquelle R₃ représente un groupe (C₁-C₂)alcoxy avec une base forte pour obtenir un composé de formule :

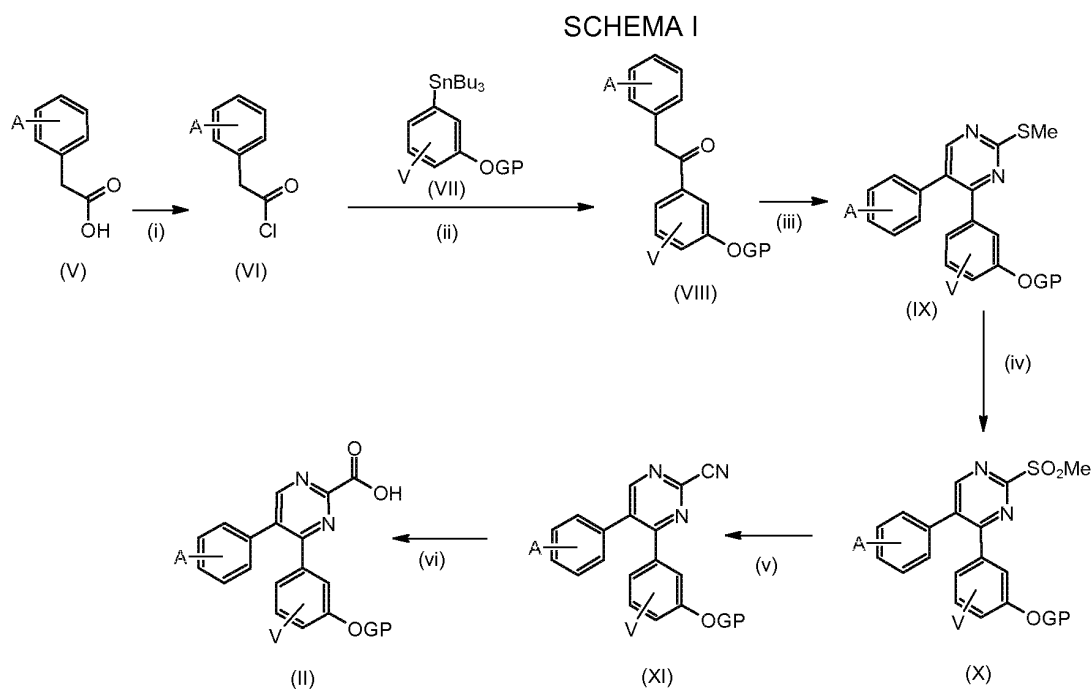


pour obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe hydroxy, on saponifie les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe méthoxy ou éthoxy à l'aide d'une base forte telle que, par exemple, l'hydroxyde de sodium (NaOH) dans un mélange binaire tel que, par exemple, eau/méthanol maintenu à TA ou chauffé à reflux pour conduire, après acidification, aux acides de formule (I).

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition avec des acides et des bases.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (II) se préparent selon le SCHEMA I ci-après dans lequel A et V sont tels que définis pour un composé de formule (I) et GP représente un groupe O-protecteur tel que le radical benzyle ou 4- méthoxybenzyle.



Dans l'étape (i), l'acide benzylique de formule (V) est transformé en chlorure d'acide de formule (VI) à l'aide d'un agent halogénant tel que le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le toluène à une température comprise entre la TA et la température de reflux du solvant.

Une réaction de couplage organopalladiée à l'étape (ii) entre le chlorure d'acide de formule (VI) et le composé de formule (VII) à l'aide d'un dérivé du

palladium tel que le dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) et d'une base minérale faible telle que l'acétate de potassium (KOAc) dans un solvant tel que le toluène à une température comprise entre la TAet la température de reflux du solvant permet d'obtenir le composé de formule (VIII).

5 A l'étape (iii), la cétone de formule (VIII) réagit dans un premier temps avec le 1,1-diméthoxy-N,N-diméthylméthanamine et le cétal intermédiaire obtenu est cyclisé en pyrimidine (IX) à l'aide de sulfate de carbamimidothioate de méthyle (2:1) (ou sulfate de pseudothiourée) en présence d'une base organique telle que la triéthylamine et dans un mélange de solvants tel que le système pyridine/eau à
10 une température comprise entre la TAet la température de reflux du solvant.

A l'étape (iv), la fonction thioéther du composé de formule (IX) est oxydée en sulfone de formule (X) à l'aide d'un oxydant tel que l'acide méta-chloroperbenzoïque (MCPBA) dans un solvant tel que le DCM et à l'étape (v), le
15 groupe partant ainsi généré est substitué par un groupe nitrile à l'aide d'un sel tel que le cyanure de tétrabutylammonium et dans un solvant tel que le DCM ce qui permet d'obtenir le composé de formule (XI).

A l'étape (vi), on hydrolyse le composé de formule (XI) à l'aide d'une base minérale forte telle que l'hydroxyde de sodium 1N dans un solvant tel que le dioxane à une température comprise entre la TAet la température de reflux du
20 solvant, suivie de l'acidification avec un acide fort tel que l'acide chlorhydrique 1 N (étape vi) pour obtenir un composé de formule (II).

Dans le SCHEMA I, les composés de départ et les réactifs, quand leurs modes de préparation ne sont pas décrits, sont disponibles dans le commerce ou
25 décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer
30 la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans les tableaux ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les abréviations et formules brutes suivantes sont utilisées :

35	AcOEt	Acétate d'éthyle
	AcOH	Acide acétique
	DCM	Dichlorométhane
	DIEA	N,N-diisopropyléthylamine

	DMF	Diméthylformamide
	EtOH	Ethanol
	h	heure(s)
	MCPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
5	min	minute(s)
	MeOH	Méthanol
	HCl	Acide chlorhydrique
	K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
	KOAc	Acétate de potassium
10	NaOH	Hydroxyde de sodium
	NaHCO ₃	Hydrogénocarbonate de sodium
	NaHSO ₃	Hydrogénosulfite de sodium
	Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
	NMP	N-méthylpyrrolidinone
15	PCC	Chlorochromate de pyridinium
	PdCl ₂ (dppf)	Dichlorure de [1,1'-bis(cyclopentadiényl) diphénylphosphino]ferrocène] palladium (II)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II)
20	TBTU	Tétrafluoroborate de N-[(1H-benzotriazol-1- yloxy)(diméthylamino)méthylidène]-N- méthylméthanaminium.
	TEA	Triéthylamine
	TFA	Acide trifluoroacétique
	THF	Tétrahydrofurane
25	TA	Température ambiante.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire caractéristique (MH⁺) et le temps de rétention (tr) en minutes (min).

30 Les spectres de masse sont obtenus dans les conditions de couplage LC/MS suivantes :

Colonne : Kromasil 50 x 2,1 mm 6,5 µm

Eluants : A = CH₃CN / TFA (1000 / 0,5)

B = H₂O / CH₃CN / TFA (1000 / 30 / 0,5)

35

Gradients	t (mm)	%A	%B	Débit (ml/mm)
	0	0	100	0,5

12	100	0	0,5
15	100	0	0,5

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN¹H), tels que décrits ci-dessous, sont enregistrés à 400MHz dans du DMSO-d₆, en utilisant le pic du DMSO-d₆ comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; m = massif ou singulet large ; H = proton.

Exemple 1 : Chlorhydrate d'acide 1-([4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylique

1.a. Chlorure de (2-méthylphényl)acétyle

A une solution de 10 g d'acide (2-méthylphényl)acétique et 5,2 ml de chlorure de thionyle dans 100 ml de toluène anhydre portée à 80°C sous argon est ajouté goutte à goutte 1 ml de DMF. Après 6h d'agitation à 80°C et 18h à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir 11,5 g de composé attendu.

1.b. 1-Chloro-4-iodo-2-[(4-méthoxybenzyl)oxy]benzène

Une suspension de 300 g de 2-chloro-5-iodophénol, de 184 g de 1-(chlorométhyl)-4-méthoxybenzène et de 195,5 g de K₂CO₃ anhydre dans 1,2 l de DMF anhydre est agitée 5h à 70°C puis ramenée à TA. Le milieu réactionnel est ensuite réparti dans 3 l d'un mélange éther/eau 2:1. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est concrétisé dans du pentane. Après filtration et séchage sous pression réduite, on obtient 406 g de composé attendu.

1.c. Tributyl{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}stannane

A un mélange de 8 g de composé obtenu à l'étape 1.b. et de 13 g d'hexabutylstannane dans 40 ml de NMP anhydre, sont ajoutés 6,3 g de KOAc anhydre. La suspension est agitée sous barbotage d'argon pendant 30 min puis on ajoute 872 mg de PdCl₂ (dppf) et le milieu réactionnel est porté 3h à 80°C puis

refroidi à température ambiante. On ajoute alors 300 ml d'une solution aqueuse à 5 % de fluorure de potassium et l'agitation est maintenue 30 min. Après filtration du milieu réactionnel sur un gâteau de célite et rinçage avec 300 ml d'AcOEt, la phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane/AcOEt de 0 à 10 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 8,84 g de composé attendu.

10 1.d. 1-{4-Chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-2-(2-méthylphényl)éthanone

15 A une solution de 1 g de composé obtenu à l'étape 1.a. et de 3,5 g de composé obtenu à l'étape 1.b. dans 20 ml de toluène anhydre sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 208 mg de PdCl₂ (PPh₃)₂. Le mélange est porté à 95°C sous agitation pendant 3h, refroidi à TA et dilué dans 200 ml d'un mélange AcOEt/eau 1:1. Après séchage de la phase organique sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt 9:1. Après concentration sous pression réduite, on obtient 2,2 g de composé attendu.

20 1.e. 4-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)-2-(méthylthio)pyrimidine

25 Un mélange de 4,8 g de composé obtenu à l'étape précédente et de 6 g de 1,1-diméthoxy-N,N-diméthylméthanamine dans 50 ml de DMF anhydre est porté à 80°C sous agitation pendant 24h. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 5 ml d'eau et 25 ml de pyridine. On ajoute alors 1,93 g de sulfate de carbamimidothioate de méthyle (2:1) (ou sulfate de pseudothiourée) et 2,45 ml de triéthylamine. La solution est chauffée 48h à 95°C puis refroidie à T.A. et diluée avec 400 ml d'AcOEt. Après lavages avec une solution aqueuse d'HCl 0,1N puis 100 ml de saumure puis 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt 9:1 ce qui permet d'obtenir, après concentration sous pression réduite, 3,12 g de composé attendu.

30

35

1.f. 4-{4-Chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)-2-(méthylsulfonyl)pyrimidine

5 A une solution de 3,1 g de composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de DCM refroidie à 0°C sont ajoutés 6,6 g de MCPBA à 70 % en masse. Le milieu réactionnel est agité 1h à TA puis réparti dans 400 ml d'un mélange DCM/solution aqueuse saturée en NaHCO₃ 3 : 1. La phase organique est lavée successivement avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 2 fois 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHSO₃ puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt 8:2. Après concentration sous pression réduite, on obtient 1,64 g de composé attendu.

15 1.g. 4-{4-Chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidine-2-carbonitrile

20 A une solution de 1,64 g de composé obtenu à l'étape précédente dans 80 ml de DCM sont ajoutés 1,8 g de cyanure de N,N,N-tributylbutan-1-aminium. Après 2h d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec 200 ml de DCM et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. On obtient 1,4 g de composé attendu.

25 1.h. Acide 4-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidine-2-carboxylique

30 A une solution de 820 mg de composé obtenu à l'étape précédente dans 6 ml de 1,4-dioxane placée sous argon, sont ajoutés 6 ml d'une solution aqueuse de soude 1N. Le milieu réactionnel est agité 7 h à 55°C puis refroidi à température ambiante. On ajoute alors 6 ml d'une solution aqueuse d'HCl 1N et le mélange réactionnel est extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange DCM/MeOH 9:1. Après concentration sous pression réduite, on obtient 300 mg de composé attendu.

35 1.i. 1-([4-{4-chloro-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylate de méthyle

A une solution de 300 mg de composé obtenu à l'étape précédente dans 2 ml d'acétonitrile, sont ajoutés 0,42 ml de DIEA et 138 mg de chlorhydrate de 1-aminocyclohexanecarboxylate de méthyle. A la suspension, agitée à 0°C sont ensuite ajoutés 312 mg de TBTU et le milieu réactionnel est agité 2h à TApuis dilué dans 100 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée successivement à l'eau, avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 100 ml de saumure. Après séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient cyclohexane/AcOEt de 0 à 30 % d'AcOEt. Après concentration sous pression réduite, on obtient 386 mg de composé attendu.

1.j. 1-({[4-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylate de méthyle

A une solution de 386 mg de composé obtenu à l'étape précédente dans 7 ml de DCM anhydre refroidie à 0°C, sont ajoutés 0,49 ml de TFA. La solution est agitée 2h à TApuis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 20 ml d'AcOEt et lavé à l'eau et 20 ml de saumure. Après séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite, on obtient 309 mg de composé attendu.

1.k. 1-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylate de méthyle

A une suspension de 309 mg de composé obtenu à l'étape précédente et de 524 mg de carbonate de césium dans 5 ml d'acétonitrile agitée à 90°C, sont ajoutés 117 mg de chlorhydrate de 3-chloro-N,N-diméthylpropan-1-amine et 15 mg d'iodure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 2h à 90°C, refroidi et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu repris par 20 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée à l'eau et 20 ml de saumure puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange DCM/MeOH 9 :1 ce qui permet d'obtenir après concentration sous pression réduite 175 mg de composé attendu.

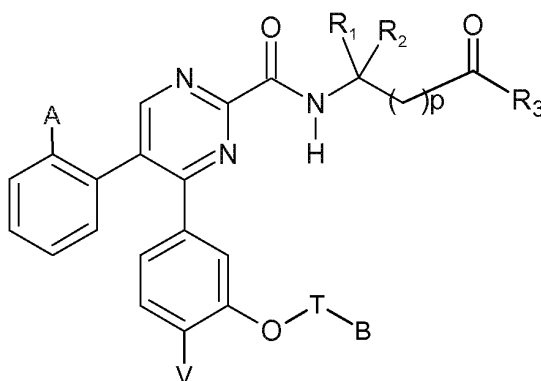
1.l. Chlorhydrate d'acide 1-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique.

5 A une solution de 175 mg de composé obtenu à l'étape précédente dans 1 ml d'un mélange THF/EtOH 2 :1, sont ajoutés 0,62 ml d'une solution aqueuse de soude 1N. Le milieu réactionnel est agité 5h à 40°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 0,2 ml d'acétonitrile et 0,93 ml d'une solution aqueuse d'HCl 1N et purifié par chromatographie sur phase inverse (RP18) en éluant avec un gradient HCl aq10⁻²N/acétonitrile de 0 à 80 % en acétonitrile en 40 min. Après concentration sous pression réduite et lyophilisation, on obtient 98 mg de composé attendu.

10 Le tableau 1 indique les structures chimiques de quelques composés selon l'invention ainsi que leurs propriétés physiques (analyse par couplage LC/UV/MS : chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). Ces composés sont exemplifiés ci-avant ou préparés selon des modes opératoires similaires à ceux des composés exemplifiés (exemples 1 à 3).

15 Dans ces tableaux, Me représente un groupe méthyle.

TABLEAU I



N°	A	p	R ₁	R ₂	V	T	B	R ₃	F°C MH ⁺ ; tr (min.)
1		0			Cl	(CH ₂) ₃	NMe ₂	OH	160 551 ; 1,03
2		0			Cl	(CH ₂) ₃	NMe ₂	OMe	156
3		1	CH(Me) ₂ énantio mère (S)	H	Cl	(CH ₂) ₃	NMe ₂	OH	142

Composé 1: RMN¹H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 8,90 (s, 1H) ; 8,80 (s, 1H) ; 7,45-7,30 (m, 6H) ; 7,00 (d, 1H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,05 (t, 2H) ; 2,65 (s, 6H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,60-1,30 (m, 4H).

5

Le GPR₁₄ est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G (Gq). Son activation par un ligand spécifique provoque une augmentation de Ca²⁺ dans la cellule via la voie PLC (PhosphoLipase C), IP₃ (Inositol-1,4,5-triPhosphate) et DAG (Diacylglycerol). L'augmentation de la quantité de Ca²⁺ dans la cellule est mesurée à l'aide d'une sonde perméante Fluo-4AM qui lorsqu'elle se lie au Ca²⁺, émet à 520 nm. La sonde non liée au Ca²⁺ est non fluorescente.

10

L'affinité, ou activité inhibitrice, des composés de formule (I) selon l'invention pour les récepteurs GPR₁₄ humains a été déterminée *in vitro* en utilisant un test de mobilisation calcique intracellulaire (test de FlipR) comme décrits dans S. Flohr et al., J. Med. Chem., 2002, 45, 1799-1805. Pour ce test des cellules CHO transfectées avec le gène GPR14 humain ont été utilisées.

15

Ensemencement des cellules

Les cellules CHO_{GPR14} sont cultivées en plaque de 96 puits pour une utilisation à J+1, ou 40 000 cellules par puits pour une utilisation à J+2.

20

Charge des cellules CHO_{GPR14} avec la sonde Fluo-4AM

Après un lavage des puits par le tampon de mesure les cellules sont chargées par le Fluo-4AM (20 mM) en présence d'acide pluronique. Les cellules sont incubées durant le temps nécessaire à la charge, à l'abri de la lumière en présence de 5% de CO₂. Les cellules sont lavées par le tampon de mesure pour éliminer l'excès de sonde.

25

Ajout des produits au FlipR et mesure

Après stabilisation des plaques à température ambiante à l'abri de la lumière, celles-ci sont placées dans le FlipR afin d'effectuer une mesure de la fluorescence.

30

Après une période de stabilisation du signal, les composés de formule (I) selon l'invention sont injectés par le FlipR, en dilution sériée à raison de 10 concentrations différentes par composé.

35

Après un prétraitement par les composés de formule (I) selon l'invention, l'agoniste des récepteurs GPR₁₄, l'Urotensine II, est ajoutée dans le FlipR à une concentration égale à la CE₅₀ de l'agoniste. L'enregistrement des données s'effectue en continu pendant toute la durée de l'expérience.

Traitement des données

Dans chaque plaque, une série de 16 puits contrôles est traitée par l'Urotensine II seule. Pour les autres puits de la plaque, les cellules sont prétraitées dans un premier temps par les composés de formule (I) selon l'invention en gamme de concentrations-réponses puis par l'Urotensine II.

Pour les puits contrôles, les valeurs de fluorescence mesurées juste avant l'injection de l'Urotensine II (min) ainsi que celles de la fluorescence mesurée au pic de l'effet de l'Urotensine II (max) sont moyennées et l'amplitude moyenne du signal est calculée selon la formule suivante:

$\Delta_{UroII} = (\text{moyenne des valeurs fluorescence max}) - (\text{moyenne des valeurs fluorescence min}).$

On procède de la même manière pour chaque puits traité par le composé de formule (I) selon l'invention ($\Delta_{UroII} + Cl$).

Le pourcentage d'inhibition de la liaison Urotensine II à son récepteur GPR₁₄ pour chaque concentration de produit est calculé comme décrit ci-dessous :

% d'inhibition de la liaison Urotensine II / récepteur GPR₁₄ :

$$= 100 \times \frac{\Delta_{(Uro II)} - \Delta_{(Uro II + Cl)}}{\Delta_{(Uro II)}}$$

Les composés testés ont une Cl₅₀ dans le test FlipR de l'ordre de 10⁻⁶M. De préférence, la Cl₅₀ est inférieure à 200nM.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs des récepteurs de l'Urotensine II.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I) ou encore un énantiomère, un diastéréoisomère ou un mélange racémique de ce composé.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et/ou la prévention de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'ischémie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'hypertrophie et la fibrose cardiaque, des maladies coronaires et de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle systémique, de l'hypertension pulmonaire, de l'hypertension portale, de la fibrose hépatique, de la resténose post angioplastie, des insuffisances rénales et plus particulièrement aiguë et chronique d'origine diabétique et/ou hypertensive,

du diabète, de l'inflammation en général, de la fibrose en général et des anévrismes.

5 Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans le traitement et/ou la prévention des désordres du système nerveux central, incluant notamment les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux, le stress, l'anxiété, l'agressivité, la dépression, la schizophrénie ou encore des maladies du sommeil.

10 Des médicaments comprenant des composés antagonistes de l'Urotensine II tels que les composés selon l'invention trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans le traitement et/ou la prévention des vomissements.

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique dans le traitement de certains cancers.

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans le traitement et/ou la prévention de l'asthme et des maladies respiratoires.

15 Il est à noter que les composés selon l'invention qui ont un groupe R_3 correspondant à une fonction ester, après absorption par voie orale, peuvent subir une hydrolyse enzymatique pour libérer l'acide correspondant et ainsi être utiles en tant que prodrogues.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, un énantiomère, un diastéréoisomère ou un mélange racémique de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

5 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

10

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

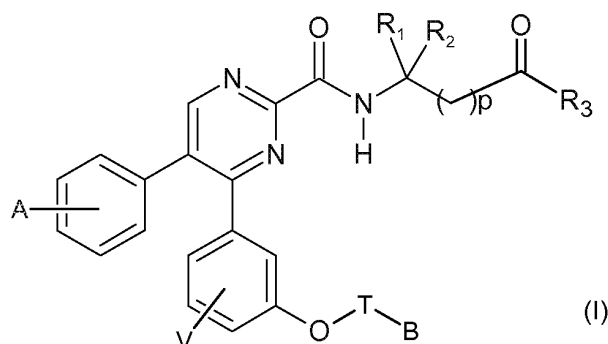
	Composé selon l'invention	50,00 mg
	Mannitol	223,75 mg
15	Croscarmellose sodique	6,00 mg
	Amidon de maïs	15,00 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg

20

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

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) dans lequel :



dans laquelle :

- A représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, (C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₅)cycloalkyle, (C₁-C₄) alcoxy, un groupe nitrile ;

- B représente un groupe -NR₄R₅, dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle et R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- T représente un groupe (C₁-C₄)alkylène éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et les groupes (C₁-C₄)alkyle, hydroxy et (C₁-C₄)alcoxy ;

- V représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

- R₁ et R₂ représentent :

○ soit R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

○ soit R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy ;

- R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ;

- p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.

ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel :

- A représente un (C₁-C₄)alkyle ;

- B représente un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- T représente un groupe (C₁-C₄)alkylène ;
 - V représente un atome d'halogène ;
 - R₁ et R₂ représentent :
 - soit R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
 - soit R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle ;
 - R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ;
 - p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.
- ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 dans lequel :

- A représente un méthyle ;
 - B représente un groupe -NR₄R₅, où R₄ et R₅ représentent l'un et l'autre un groupe méthyle ;
 - T représente un groupe -(CH₂)₃- ;
 - V représente un atome de chlore ;
 - R₁ et R₂ représentent :
 - soit R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
 - soit R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un groupe (C₃-C₈)cycloalkyle ;
 - R₃ représente un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy ;
 - p représente un nombre entier égal à 0 ou 1.
- ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel le radical V est de préférence en position -4- du phényle.

- ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lequel le radical A est de préférence en position -2- du phényle.

- ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base.

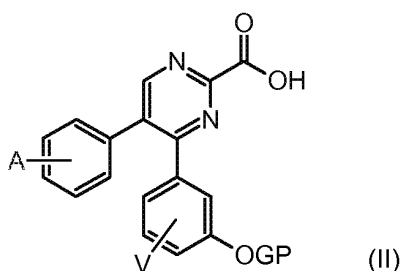
6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 choisis parmi :

5 - Acide 1-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylique- 1-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)cyclohexanecarboxylate de méthyle.- Acide (3S)-3-({[4-{4-chloro-3-[3-(diméthylamino)propoxy]phényl}-5-(2-méthylphényl)pyrimidin-2-yl]carbonyl}amino)-4-méthylpentanoïque.

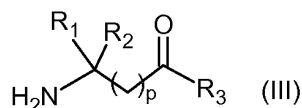
10 ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base.

7. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un (C₁-C₄)alcoxy selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que :

15 a) on fait réagir un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

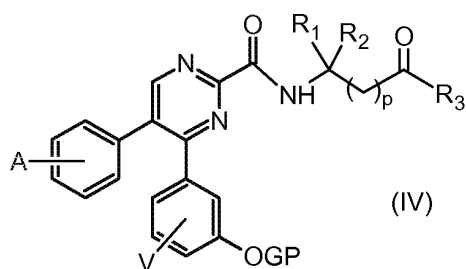


20 dans laquelle A et V sont tels que définis ci-avant pour un composé de formule (I) et GP représente un groupe O-protecteur, avec une amine de formule :



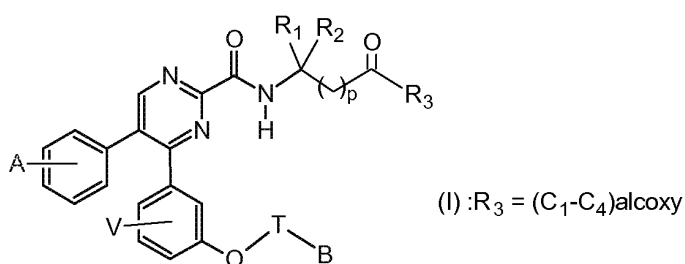
25 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et p sont tels que définis pour les composés de formule I, pour obtenir un composé de formule :

24



b) on déprotège puis on alkyle la fonction phénol du composé de formule (IV) ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule :

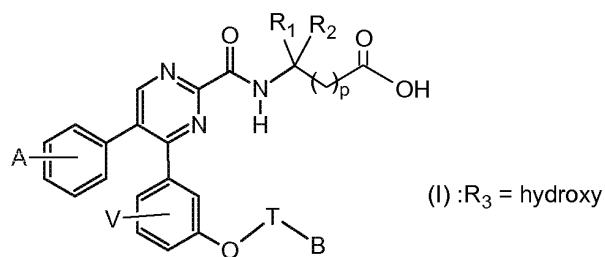
5



8. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe hydroxy selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que :

10

On fait réagir un ester de formule (I) dans laquelle R_3 représente un $(C_1-C_2)\text{alcoxy}$ avec une base forte pour obtenir un composé de formule :



15

9. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel d'addition de ce composé à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

10. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel

d'addition de ce composé à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 5 **11.** Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'ischémie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'hypertrophie et la fibrose cardiaque, des maladies coronaires et de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, de l'hypertension portale, 10 de la fibrose hépatique de la resténose post-angioplastie, des insuffisances rénales aiguë et chronique d'origine diabétique et/ou hypertensive, du diabète, d'inflammation, de fibroses et des anévrismes, des désordres du système nerveux central, incluant les maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux, le stress, l'anxiété, l'agressivité, la 15 dépression, la schizophrénie ou encore des maladies du sommeil et de cancers ou de maladies respiratoires, de l'asthme.
- 20 **12.** Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des vomissements.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 724555
FR 0954939

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 2008/020124 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; ALTENBURGER JEAN-MICHEL [FR]; FOSSEY VALERIE [FR]) 21 février 2008 (2008-02-21) * le document en entier * -----	1-12	C07D239/28 A61K31/505 A61P9/00 A61P13/12 A61P3/10 A61P25/00 A61P11/00 A61P35/00
A	WO 2004/029204 A2 (MERCK & CO INC [US]; KOPKA IHOR E [US]; LI BING [US]; HAGMANN WILLIAM) 8 avril 2004 (2004-04-08) * le document en entier * -----	1-12	
A	US 2004/259887 A1 (DOW ROBERT L [US]) 23 décembre 2004 (2004-12-23) * le document en entier * -----	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
26 avril 2010		Megido, Benigno	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0954939 FA 724555**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **26-04-2010**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008020124 A1	21-02-2008	AR 062294 A1	29-10-2008
		AU 2007285659 A1	21-02-2008
		CA 2659928 A1	21-02-2008
		CL 23292007 A1	07-03-2008
		CN 101511789 A	19-08-2009
		CR 10603 A	03-07-2009
		EA 200970192 A1	28-08-2009
		EP 2059508 A1	20-05-2009
		FR 2904827 A1	15-02-2008
		JP 2010500332 T	07-01-2010
		KR 20090050075 A	19-05-2009
		US 2009318473 A1	24-12-2009
		UY 30534 A1	31-03-2008
WO 2004029204 A2	08-04-2004	AU 2003275242 A1	19-04-2004
		CA 2499497 A1	08-04-2004
		EP 1546115 A2	29-06-2005
		JP 2006510597 T	30-03-2006
US 2004259887 A1	23-12-2004	AUCUN	