



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2002/05/10
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2002/11/15
(30) Priorité/Priority: 2001/05/15 (01.06375) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 417/02, A61K 31/427, A61K 31/40, A61P 3/10, A61P 3/04, C07D 207/04

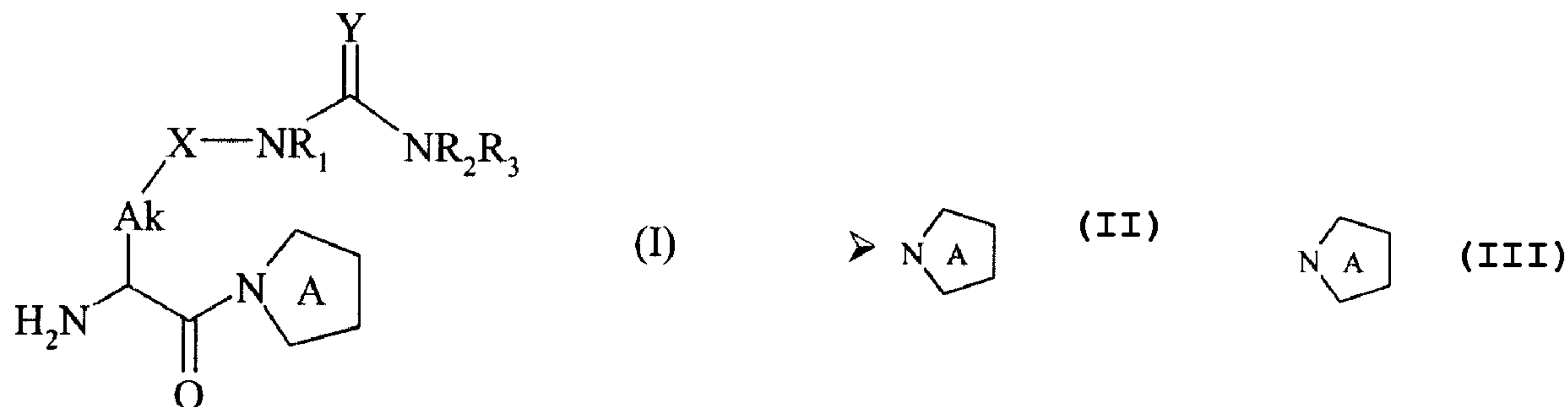
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
DE NANTEUIL, GUILLAUME, FR;
PORTEVIN, BERNARD, FR;
BENOIST, ALAIN, FR;
LEVENS, NIGEL, FR;
NOSJEAN, OLIVIER, FR;
HUSSON-ROBERT, BERNADETTE, FR;
BOULANGER, MICHELLE, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX -AMINO-ACIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW AMINO ACIDS, THEIR PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN THESE AMINO ACIDS

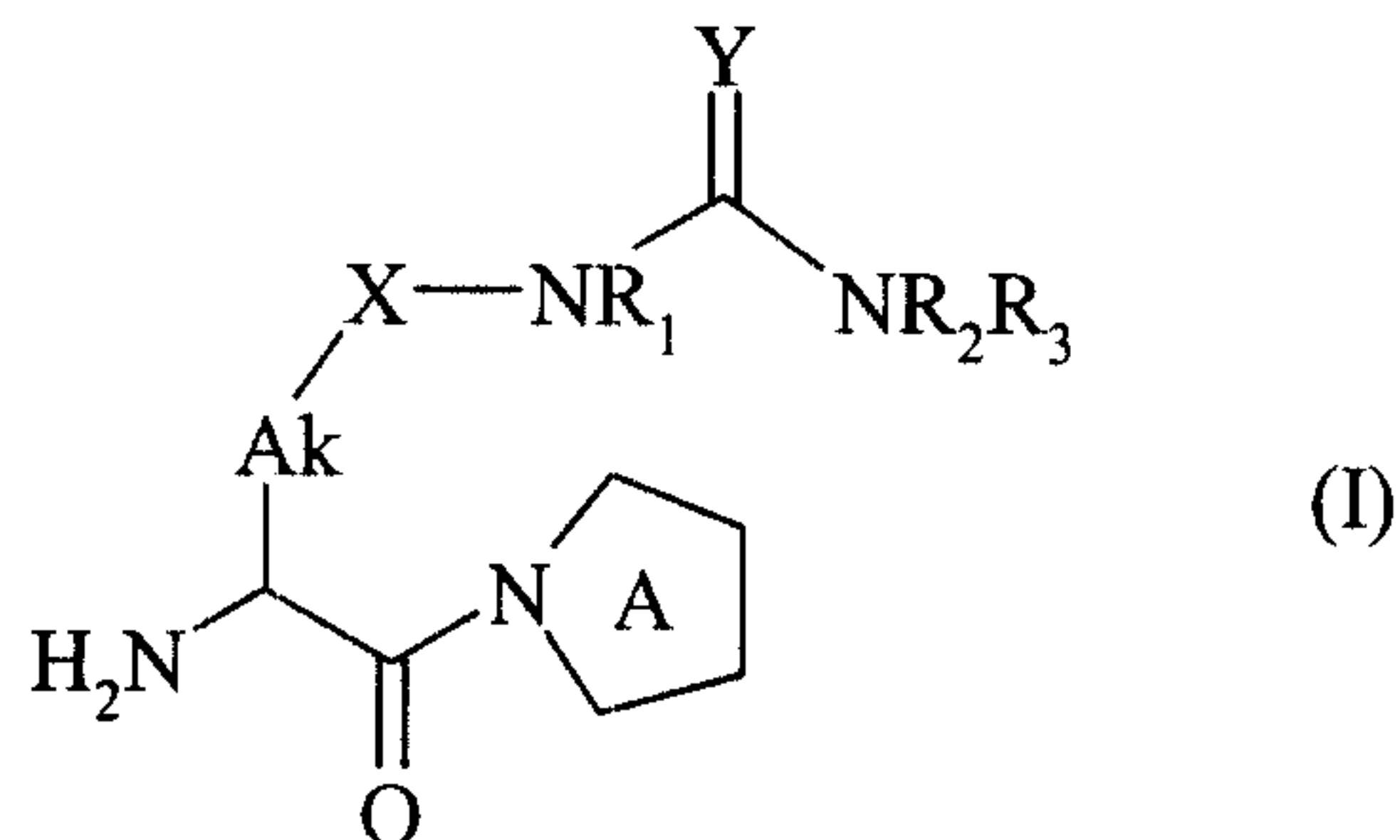


(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I) (voir formule I) dans laquelle (voir formule II) représente un hétérocycle à 5 chaînons; Ak représente une chaîne alkylène; X représente une liaison simple ou un groupement phénylène; R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; Y représente un groupement CHNO₂ ou NR₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; et R₁ représente soit un groupement alkyle, nitro ou cyano, lorsque Y représente CHNO₂, soit un groupement nitro ou cyano, lorsque Y représente NR₄; sous réserve que, lorsque (voir formule III) représente un hétérocycle azoté à 5 chaînons non substitués, Ak représente un groupement -(CH₂)₃-, X représente une liaison simple et Y représente NH, R₃ ne peut représenter un groupement nitro. L'invention vise également des tautomères et isomères optiques des composés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles en tant qu'inhibiteurs de dipeptidyl-peptidase IV, dans le traitement de l'intolérance au glucose et des maladies associées à l'hyperglycémie.

ABRÉGÉ

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle $\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{A} \\ \hline \end{array}$ représente un hétérocycle à 5 chaînons; Ak représente une chaîne alkylène ; X représente une liaison simple ou un groupement phénylène ; R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ; Y représente un groupement CHNO_2 ou NR_4 dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ; et R_3 représente soit un groupement alkyle, nitro ou cyano, lorsque Y représente CHNO_2 , soit un groupement nitro ou cyano, lorsque Y représente NR_4 ; sous réserve que , lorsque $\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{A} \\ \hline \end{array}$ représente un hétérocycle azoté à 5 chaînons non substitués, Ak représente un groupement $-(\text{CH}_2)_3-$, X représente une liaison simple et Y représente NH, R_3 ne peut représenter un groupement nitro. L'invention vise également des tautomères et isomères optiques des composés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles en tant qu'inhibiteurs de dipeptidyl-peptidase IV, dans le traitement de l'intolérance au glucose et des maladies associées à l'hyperglycémie.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d' α -amino-acides, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV).

5 La dipeptidyl-peptidase IV est une sérine protéase membranaire, présente dans de nombreux tissus humains, et impliquée dans de nombreuses pathologies.

En particulier, il a été montré que la DPP IV était responsable de l'inactivation du GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Or, le GLP-1 est un important stimulateur de la sécrétion d'insuline dans le pancréas et a donc un effet bénéfique direct sur le taux de glucose dans le sang.

10 L'inhibition de la DPP IV représente donc une approche extrêmement intéressante dans le traitement de l'intolérance au glucose et des maladies associées à l'hyperglycémie, telles que, par exemple, le diabète non insulino-dépendant (diabète de type II) ou l'obésité.

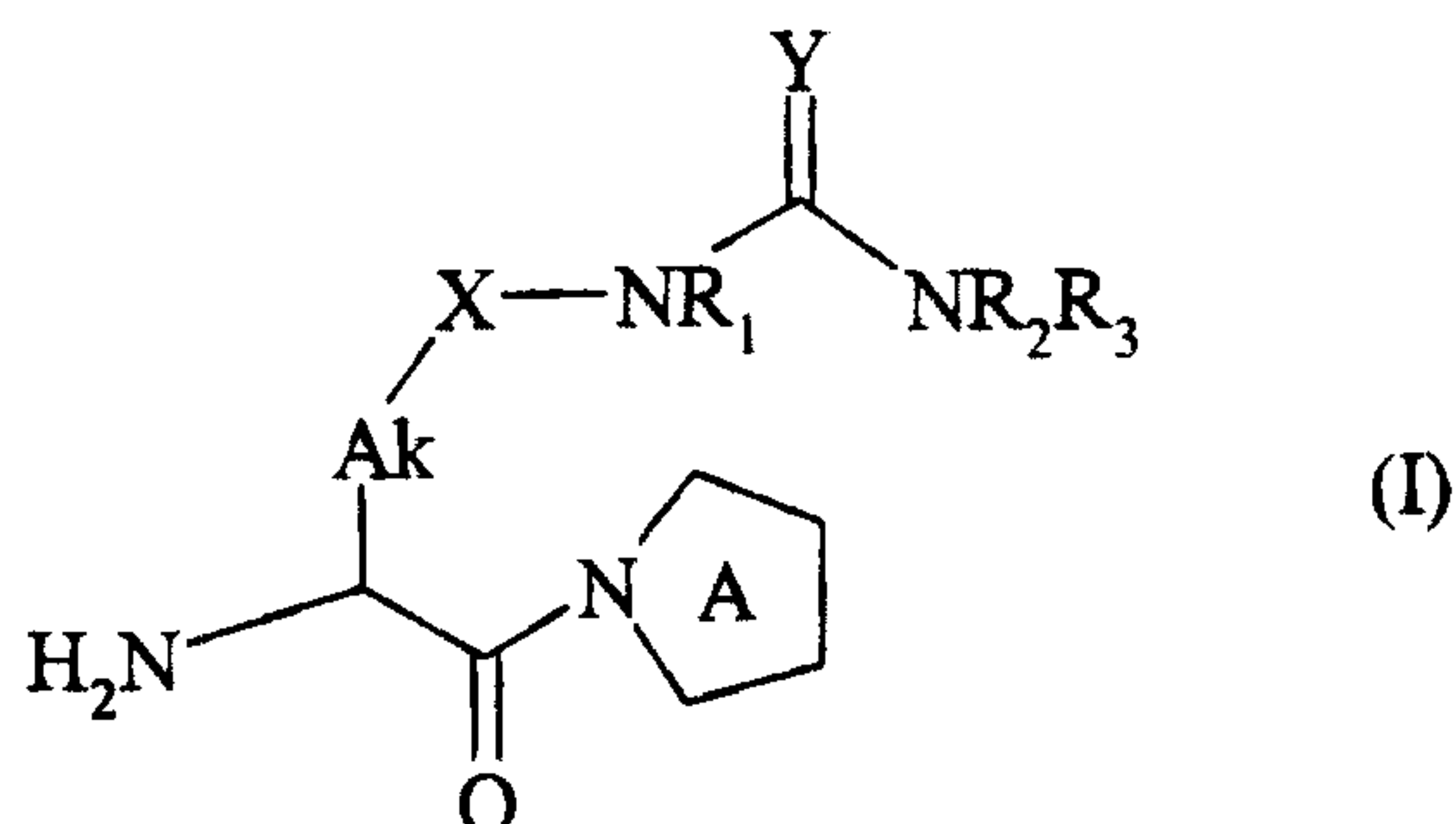
Des inhibiteurs de DPP IV ont déjà été décrits dans la littérature, notamment des dérivés d'amides dans la demande de brevet EP 0 490 379 et dans le journal Adv. Exp. Med. Biol. 15 1997, 421, 157-160, et des dérivés de carbamates dans la demande de brevet DE 19826972.

D'autre part, des dérivés d' α -amino-acides, analogues de l'arginine, ont été décrits dans la demande de brevet WO 96/27593 en tant qu'inhibiteurs de NO-synthase, utiles à ce titre pour le traitement de pathologies du système nerveux central et périphérique, de 20 pathologies des dysfonctionnements du système gastrointestinal et urinaire, et de pathologies liées au système cardiovasculaire ou bronchopulmonaire.


Les composés de l'invention, eux, possèdent des propriétés inhibitrices de dipeptidyl-peptidase IV, qui les rendent donc particulièrement utiles pour le traitement de l'intolérance au glucose et des maladies associées à l'hyperglycémie.

25 Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :

- 2 -




dans laquelle :

- ✦

 représente un hétérocycle azoté à 5 chaînons éventuellement substitué par un groupement cyano,
- 5 ✦ Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,
- ✦ X représente une liaison simple ou un groupement phénylène,
- ✦ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ✦ Y représente NR₄ ou CH-NO₂,
- 10 • R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ✦ R₃ représente :
 - soit un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro et cyano, dans le cas où Y représente CH-NO₂,
 - 15 - soit un groupement choisi parmi nitro et cyano, lorsque Y représente NR₄,

leurs tautomères lorsqu'ils existent, leurs isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

- 3 -

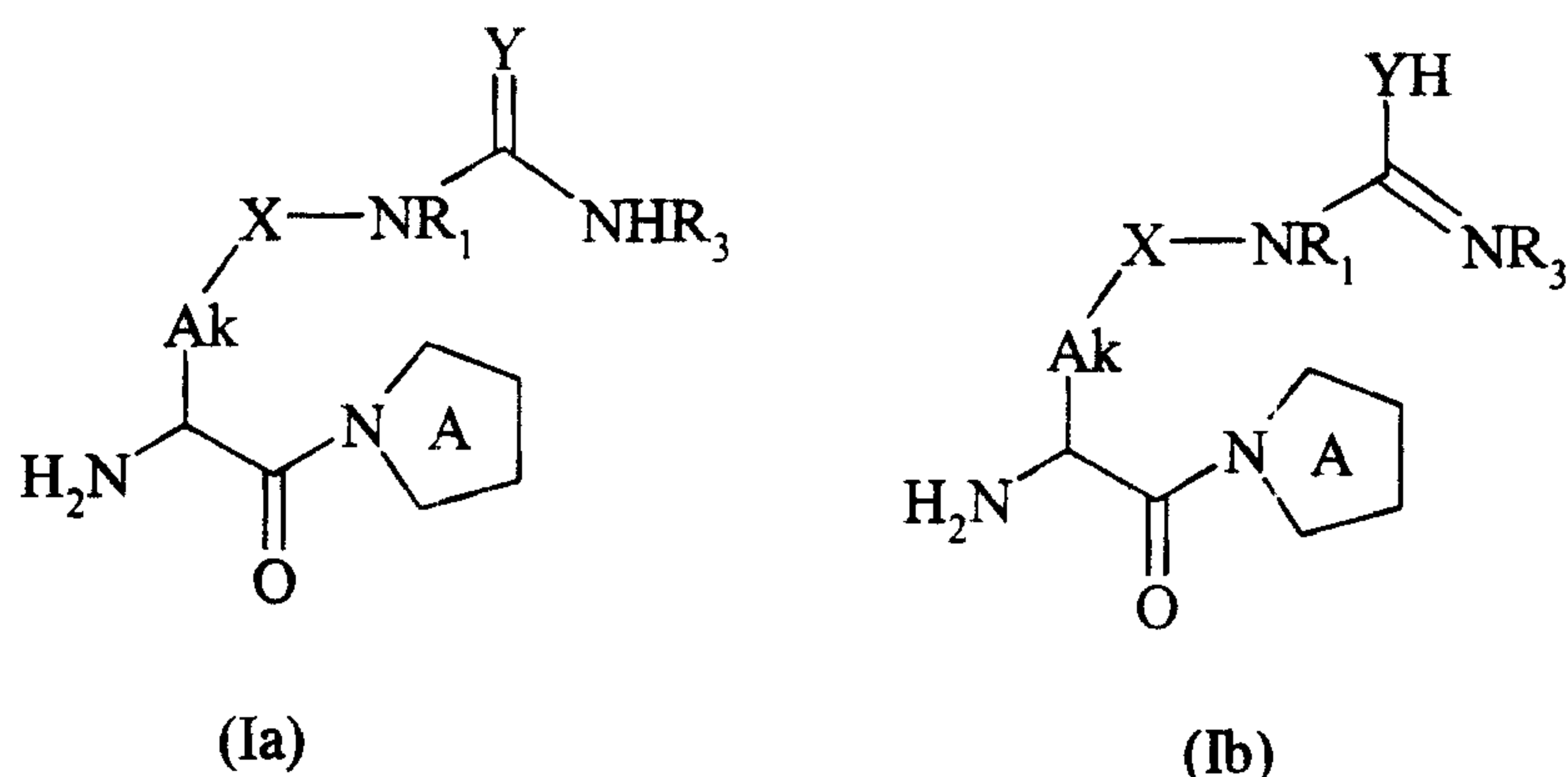
à l'exclusion des composés pour lesquels, simultanément,  représente un hétérocycle azoté à 5 chaînons non substitué, Ak représente le groupement $-(\text{CH}_2)_3-$, X représente une liaison simple, Y représente NH et R_3 représente le groupement nitro.

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

Par hétérocycle azoté à 5 chaînons, on entend un groupement monocyclique saturé de 5
 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome
 10 d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

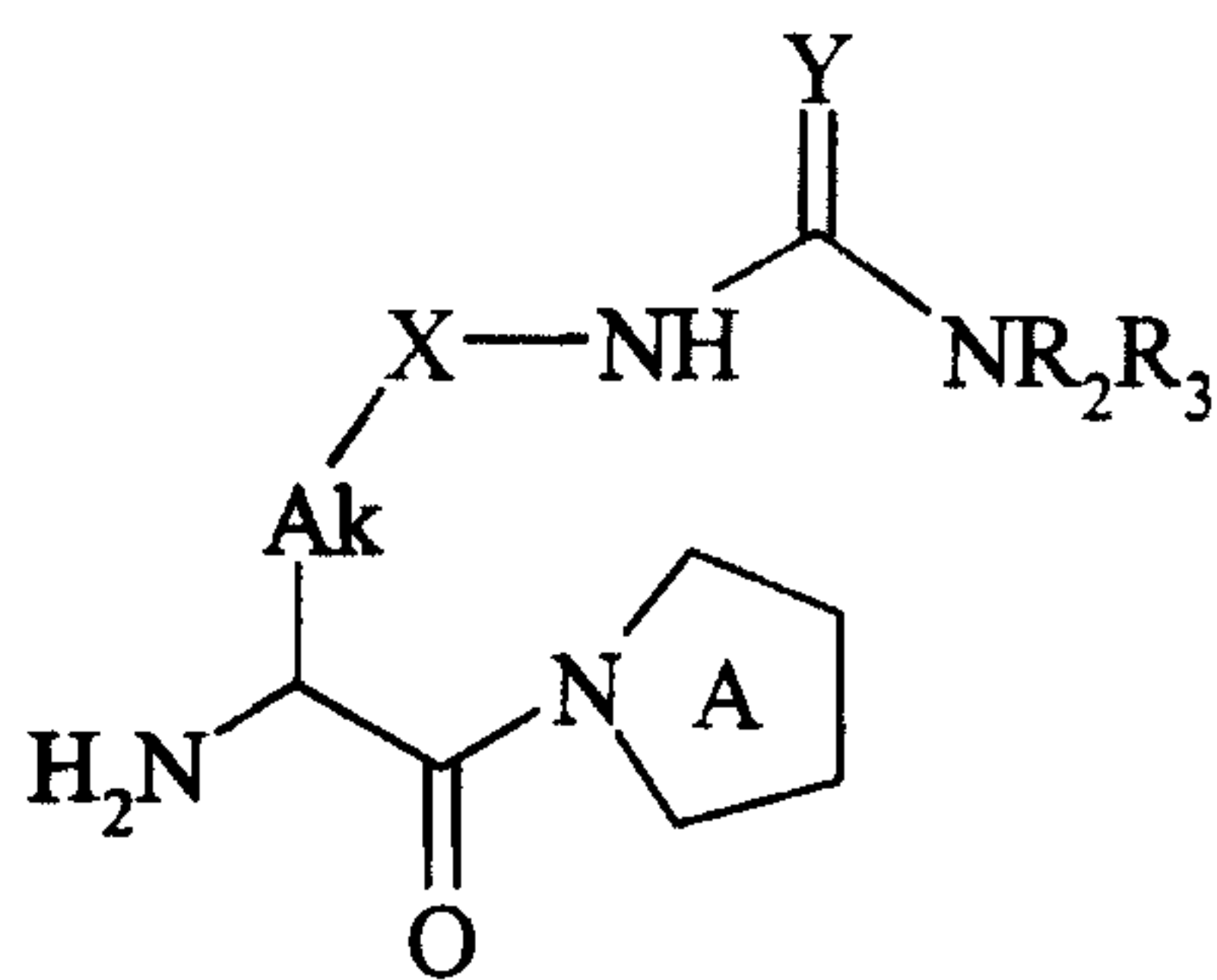
Les hétérocycles azotés à 5 chaînons préférés sont les groupements pyrrolidinyle et thiazolidinyle.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène existent
 15 sous deux formes tautomères qui sont représentées par les formules (Ia) et (Ib) :

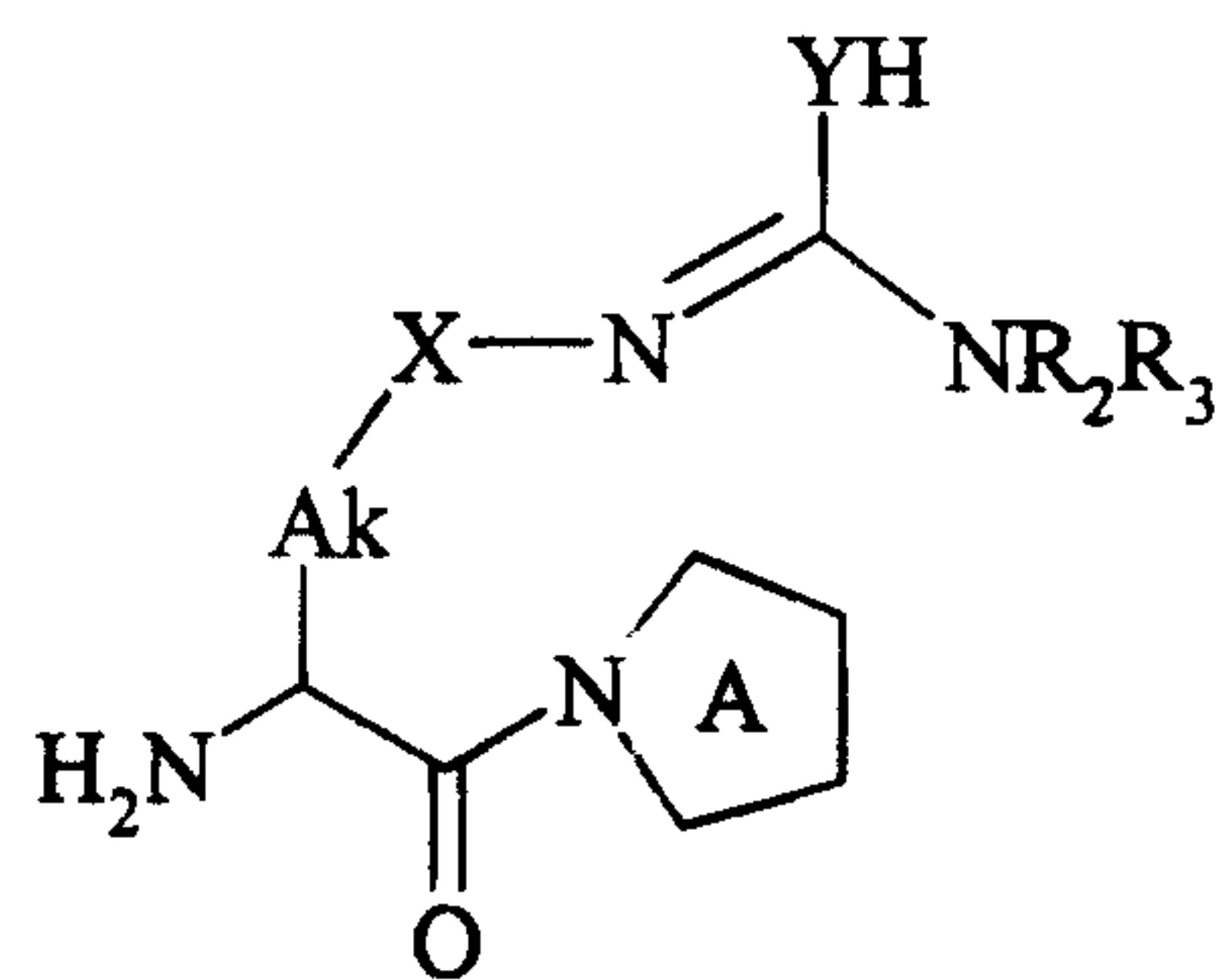


et qui font toutes deux partie intégrante de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_3 représente un atome d'hydrogène existent
 sous deux formes tautomères qui sont représentées par les formules (Ic) et (Id) :




(Ic)



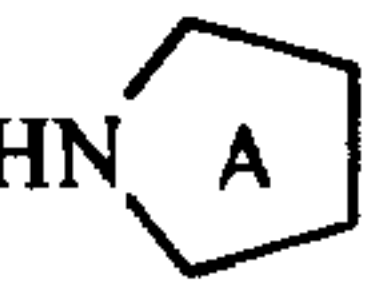
(Id)

et qui font toutes deux partie intégrante de l'invention.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels  représente un groupement 1-pyrrolidinyle éventuellement substitué par un groupement cyano, ou 1,3-thiazolidin-3-yle éventuellement substitué par un groupement cyano.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels la configuration en α de la fonction amide est (S).

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ak représente le groupement $(CH_2)_4$.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels  représente un groupement 1-pyrrolidinyle substitué par un groupement cyano, ou 1,3-thiazolidin-3-yle substitué par un groupement cyano, et Ak représente le groupement $(CH_2)_3$.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X représente une liaison simple.

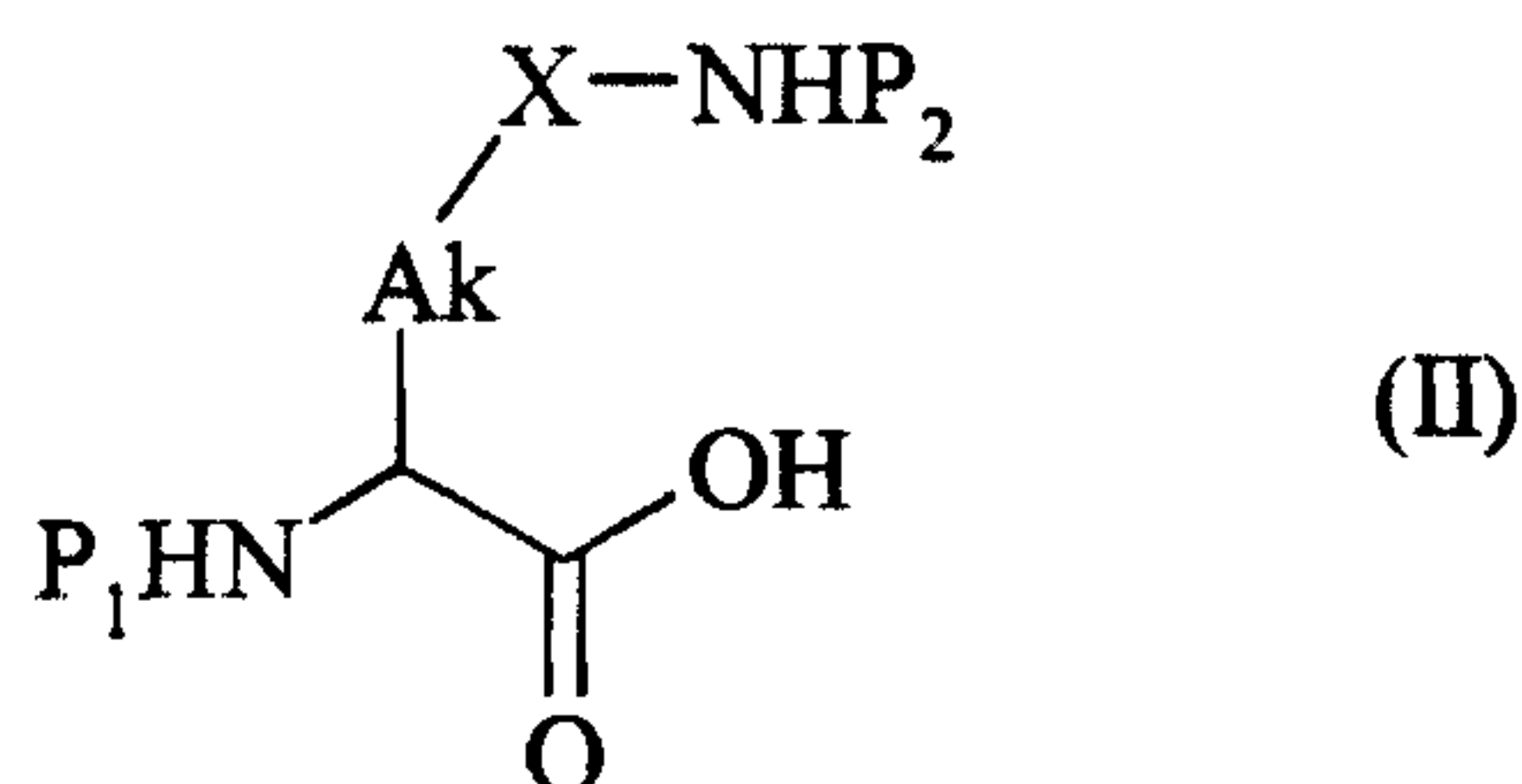
Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Y représente un groupement NR_4 , dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_3 représente le groupement nitro.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement :

- la N-{(4S)-4-amino-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidiny]-5-oxopentyl}-N'-nitroguanidine, ses tautomères, ses isomères optiques ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la N-{(5S)-5-amino-6-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidiny]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, ses tautomères, ses isomères optiques ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- et la N-{(5S)-5-amino-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, ses tautomères, ses isomères optiques ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



dans laquelle Ak et X sont tels que définis dans la formule (I), P_1 représente un groupement protecteur de la fonction amino, et P_2 représente un groupement protecteur de la fonction amino différent de P_1 ,

avec un composé de formule (III) :

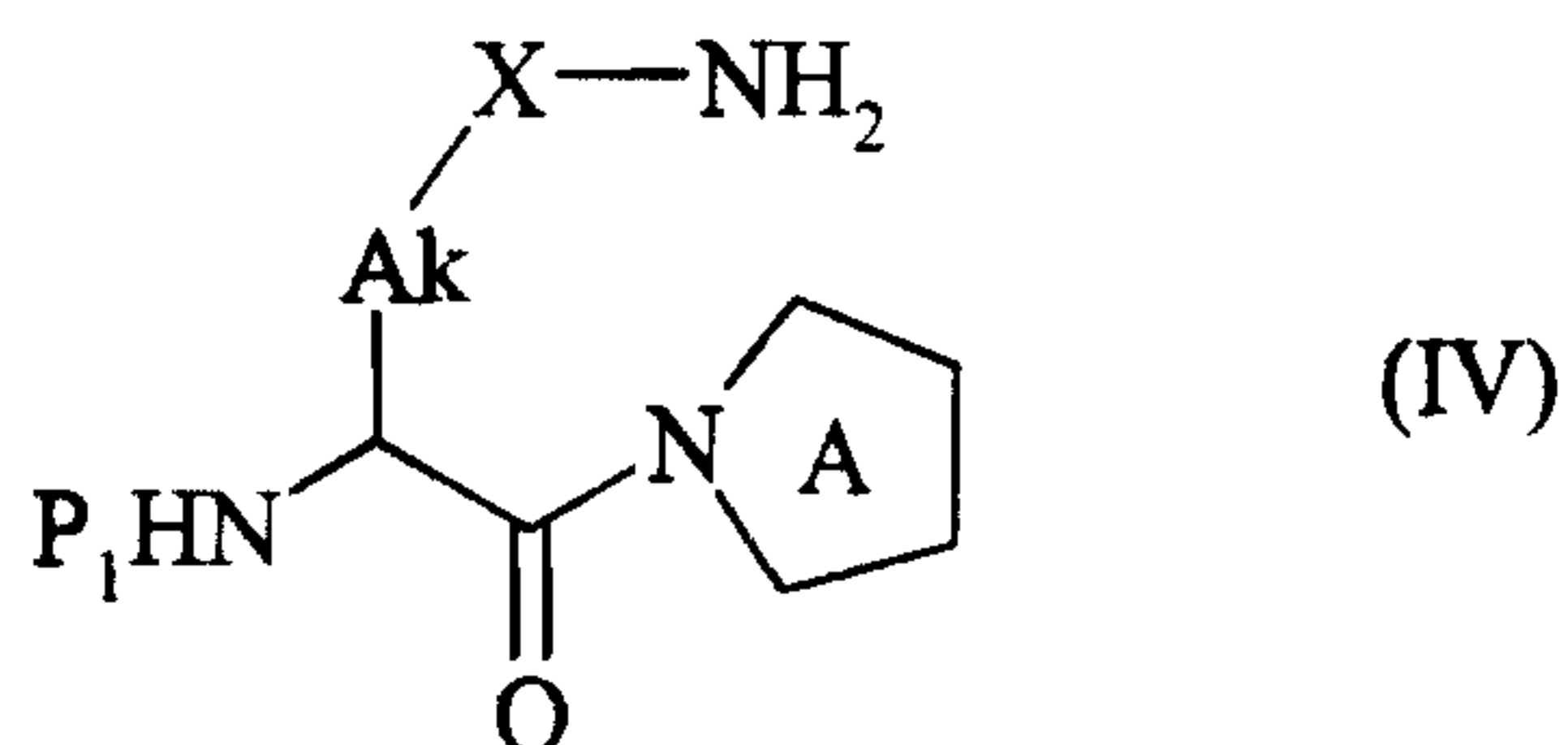



dans laquelle $-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{A} \\ \hline \end{array}$ est tel que défini dans la formule (I),

dans des conditions classiques de couplage peptidique,

- 6 -

pour conduire après déprotection au composé de formule (IV),

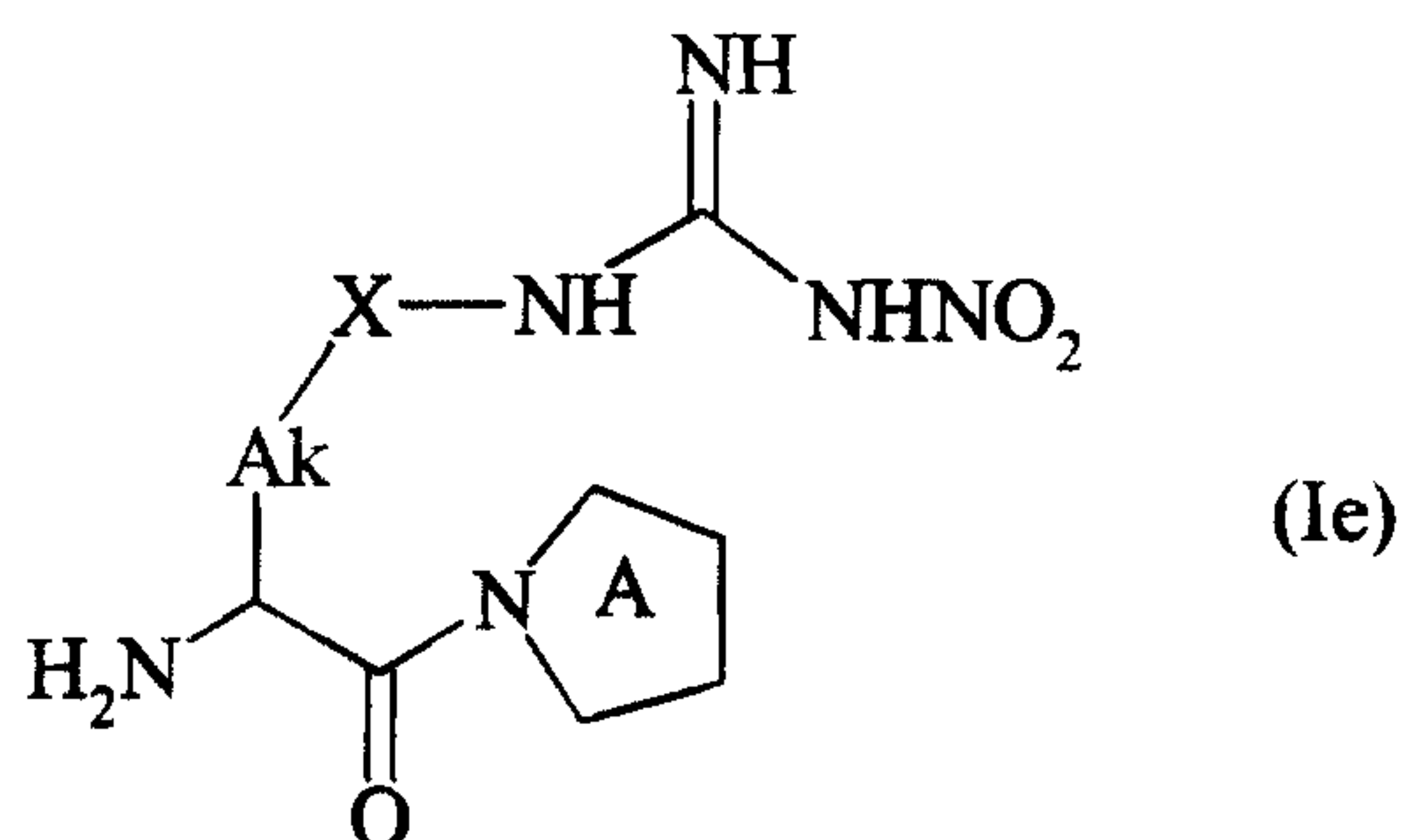



dans laquelle , P₁, Ak et X sont tels que définis précédemment,

5 que l'on transforme ensuite, par des réactions classiques de la chimie organique, suivies d'une réaction de déprotection, en composé de formule (I),

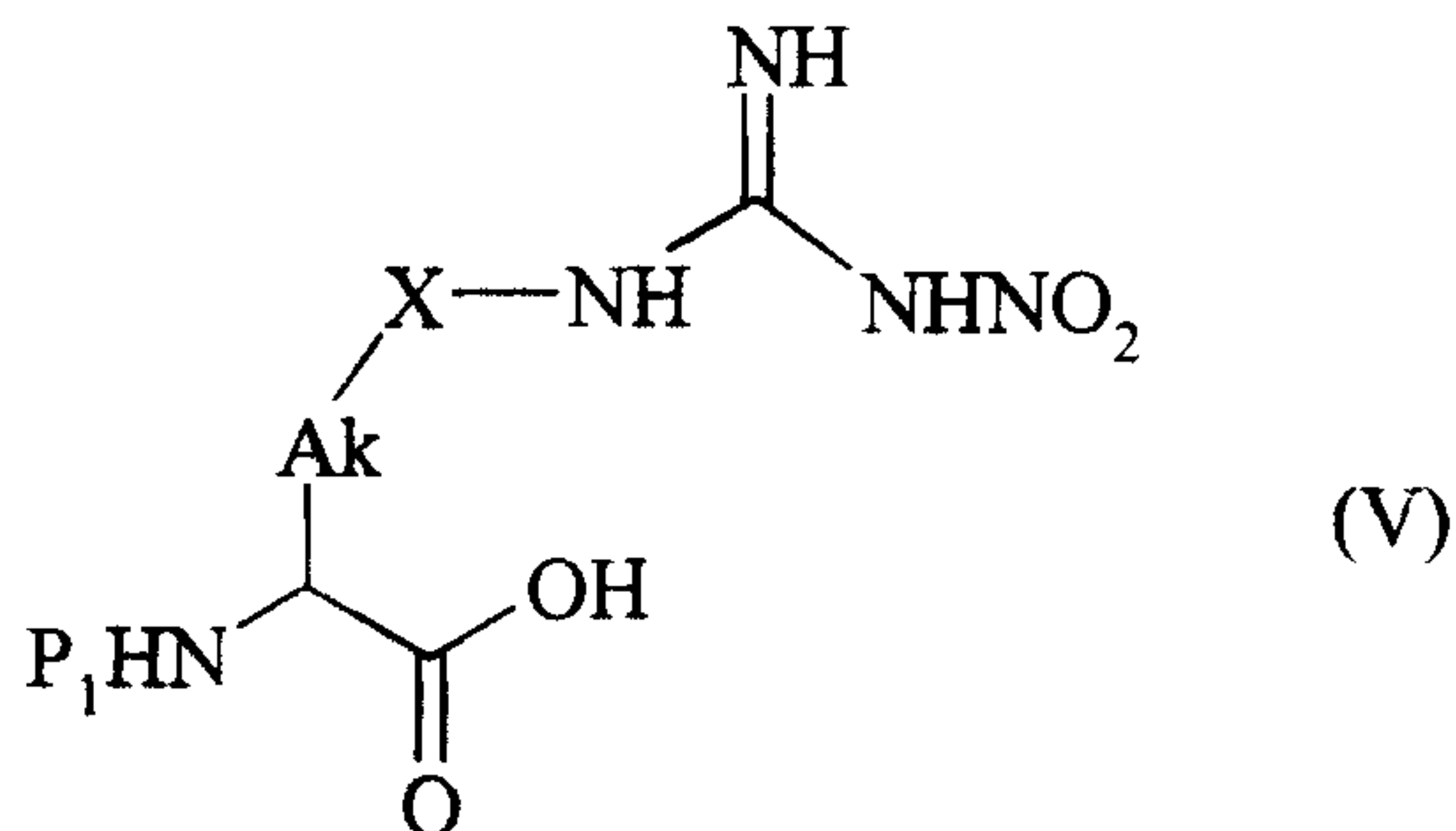
que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 Les composés de formule (Ie), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle , R₁, Ak et X sont tels que définis dans la formule (I),

peuvent également être obtenus à partir du composé de formule (V) :



dans laquelle P_1 , Ak et X sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (III), dans des conditions classiques de couplage peptidique,

pour conduire après déprotection éventuelle au composé de formule (Ie), que l'on purifie,
5 le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des
10 propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils ont des propriétés inhibitrices de la dipeptidyl-peptidase IV qui les rendent utiles dans le traitement de l'intolérance au glucose et des maladies associées à une hyperglycémie telles que le diabète de type II ou l'obésité.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe
15 actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

20 La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient et les traitements éventuellement associés. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

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

25 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

Par composé de configuration (2α) ou (2β), on entend composé choisi parmi les composés de configurations absolues ($2R$) et ($2S$), étant entendu que lorsque le composé (2α) représente le composé de configuration absolue ($2R$), alors le composé (2β) représente le composé ($2S$).

EXEMPLE 1 : N-{(4S)-4-Amino-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-5-oxopentyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

Stade A : N-{(4S)-4-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-5-oxopentyl}-N'-nitroguanidine

A 10 mmoles de N²-(tert-butyloxycarbonyl)-N⁵-[(imino)-(nitroamino)-méthyl]-ornithine en solution dans la diméthylformamide sont ajoutées 10 mmoles de (2S)-2-cyano-pyrrolidine, 10 mmoles de 1-hydroxybenzotriazole et 10 mmoles de dicyclohexylcarbodiimide. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la dicyclohexylurée formée est filtrée, puis la diméthylformamide évaporée. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/éthanol 95/5) pour conduire au produit attendu.

Stade B : N-{(4S)-4-Amino-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-5-oxopentyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le dioxane est ajoutée une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, de l'eau est ajoutée et la solution lyophilisée pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	39,58	6,04	29,37	10,62
<i>trouvé</i>	40,35	6,00	29,00	10,90

5 **EXEMPLE 2 : N-[(4S)-4-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N'-cyanoguanidine, sesquichlorhydrate**

Stade A : 1-[(S)-N⁵-(Benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithyl]-pyrrolidine

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de pyrrolidine.

Stade B : 1-[(S)-N²-(Tert-butyloxycarbonyl)-ornithyl]-pyrrolidine

10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'éthanol sont hydrogénées en présence de palladium sur charbon à 10 %, à température et pression ambiantes, pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et évaporé, puis, après
15 addition d'eau, il est lyophilisé pour conduire au produit attendu.

Stade C : N-{(4S)-4-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl}-N'-cyanoguanidine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Synthesis 1975, 332, à partir du composé obtenu au stade précédent et de NaN(CN)₂.

20 Stade D : N-[(4S)-4-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N'-cyanoguanidine, sesquichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	43,03	7,06	27,37	17,32
<i>trouvé</i>	43,26	7,23	26,82	16,85

5 **EXEMPLE 3 : N-[(4S)-4-Amino-5-(1,3-thiazolidin-3-yl)-5-oxopentyl]-N'-cyanoguanidine**

Stade A : 3-{(S)-N⁵-(Tert-butyloxycarbonyl)-N²-[(9H-fluorèn-9-yl-méthoxy)-carbonyl]-ornithyl}-1,3-thiazolidine

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir de (S)-N⁵-(tert-butyloxycarbonyl)-N²-(9H-fluorèn-9-yl-méthoxy)-carbonyl]-ornithine et de 1,3-thiazolidine.

Stade B : 3-{(S)-N²-[(9H-Fluorèn-9-yl-méthoxy)-carbonyl]-ornithyl}-1,3-thiazolidine, chlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : N-[(4S)-4-Amino-5-(1,3-thiazolidin-3-yl)-5-oxopentyl]-N'-cyanoguanidine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Synthesis 1975, 332, à partir du composé obtenu au stade précédent et de NaN(CN)₂.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	44,43	6,71	31,08	11,86
<i>trouvé</i>	44,41	6,68	30,18	10,52

EXEMPLE 4 : N-[(5S)-5-Amino-6-(1-pyrrolidinyl)-6-oxohexyl]-N'-cyanoguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 en remplaçant la (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine par la (S)-N⁶-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine.

EXEMPLE 5 : N¹-[(4S)-4-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N²-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine, dichlorhydrate

Stade A : 1-[(S)-N⁵-(Benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithyl]-pyrrolidine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de pyrrolidine.

Stade B : 1-[(S)-N²-(Tert-butyloxycarbonyl)-ornithyl]-pyrrolidine

10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'éthanol sont hydrogénées en présence de palladium sur charbon à 10 %, à température et pression ambiantes, pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et évaporé, puis, après addition d'eau, il est lyophilisé pour conduire au produit attendu.

Stade C : N¹-{(4S)-4-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl}-N²-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Bioorg. Med. Chem. 1997, 7 (23), 3045-3048, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-1-méthylthio-2-nitro-éthylènamine.

- 12 -

Stade D : *N1-[(4S)-4-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N2-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine, dichlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent.

5 **Microanalyse élémentaire** :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	40,23	7,03	19,55
<i>trouvé</i>	40,17	6,98	18,92

10 **EXEMPLE 6** : *N-[(4S)-4-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate*

Stade A : *1-[(S)-N⁵-(Benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithyl]-pyrrolidine*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de pyrrolidine.

15 **Stade B** : *1-[(S)-N²-(Tert-butyloxycarbonyl)-ornithyl]-pyrrolidine*

10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'éthanol sont hydrogénées en présence de palladium sur charbon à 10 %, à température et pression ambiantes, pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et évaporé, puis, après addition d'eau, il est lyophilisé pour conduire au produit attendu.

20 **Stade C** : *N-[(4S)-4-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Chem. Pharm. Bull. 1997, 45 (1), 53-61, à partir du composé obtenu au stade précédent, de N-cyanoimido-S,S-diméthylthiocarbonate et de méthylamine.

Stade D : *N-[(4S)-4-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-5-oxopentyl]-N''-cyano-N'-méthyl-guanidine, chlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent.

5 Spectrométrie de masse : $[M + H]^+ = 267$; $[M + Cl]^+ = 301$; $[M - H]^- = 265$.

EXEMPLE 7 : *N-[(4S)-4-Amino-5-[(4R)-4-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant la (2S)-2-cyano-pyrrolidine par la (4R)-4-cyano-1,3-thiazolidine.

10 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
<i>calculé</i>	34,14	5,16	27,87	9,11	10,08
<i>trouvé</i>	34,32	5,11	27,70	9,23	10,44

15 **EXEMPLE 8** : *N-[(4S)-4-Amino-5-[(2 α)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate*

Stade A : *N-[(4S)-4-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5-[2-carbamoyl-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1, en remplaçant la (2S)-2-cyano-pyrrolidine par le (\pm)-1,3-thiazolidine-2-carboxamide.

20 Stade B : *N-[(4S)-4-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5-[(2 α)-2-carbamoyl-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate*

Le mélange de diastéréoisomères obtenu au stade A précédent est séparé par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol/NH₄OH 90/10/0,5).

Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade C : *N*-{(4*S*)-4-[(*Tert*-butyloxycarbonyl)-amino]-5-[(2 α)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl}-*N'*-nitroguanidine

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans la pyridine sont
5 ajoutées 20 mmoles d'imidazole, puis le mélange réactionnel est refroidi à -30°C , et 40
mmoles de POCl_3 sont additionnées au goutte à goutte. La température est ensuite amenée
à -20°C en 1 heure. La pyridine est ensuite évaporée, et le résidu est dissout dans l'acétate
d'éthyle. La solution est lavée, séchée, évaporée et le résidu obtenu est purifié par
10 chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH 95/5/0,5) pour
conduire au produit attendu.

Stade D : *N*-{(4*S*)-4-Amino-5-[(2 α)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl}-*N'*-
nitroguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir
du composé obtenu au stade C précédent.

15 **Microanalyse élémentaire** :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %	<i>S</i> %	<i>Cl</i> %
<i>calculé</i>	34,14	5,16	27,87	9,11	10,08
<i>trouvé</i>	34,41	4,93	27,67	9,35	9,71

EXEMPLE 9 : *N*-{(4*S*)-4-Amino-5-[(2 β)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-5-oxopentyl}-
20 *N'*-nitroguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C et D de l'exemple 8,
à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'exemple 8.

Spectrométrie de masse : LC/ESI/HR et MS/MS : $[M + H]^+ = 316$.

EXEMPLE 10 : N-[(5S)-5-Amino-6-(1-pyrrolidiny)-6-oxohexyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de N²-(tert-butyloxycarbonyl)-N⁶-[(imino)-(nitroamino)-méthyl]-lysine et de pyrrolidine.

5 **EXEMPLE 11 : N-[(5S)-5-Amino-6-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-6-oxohexyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de N²-(tert-butyloxycarbonyl)-N⁶-[(imino)-(nitroamino)-méthyl]-lysine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

Microanalyse élémentaire :

10		C %	H %	N %	Cl %
	<i>calculé</i>	41,44	6,38	28,19	10,19
	<i>trouvé</i>	41,66	6,31	27,78	10,18

EXEMPLE 12 : N-[(5S)-5-Amino-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-6-oxohexyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de N²-(tert-butyloxycarbonyl)-N⁶-[(imino)-(nitroamino)-méthyl]-lysine et de 1,3-thiazolidine.

Spectrométrie de masse : M + H]+ = 305, M - H]- = 303

EXEMPLE 13 : N-[(5S)-5-Amino-6-[(4R)-4-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-6-oxohexyl]-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de N²-(tert-butyloxycarbonyl)-N⁶-[(imino)-(nitroamino)-méthyl]-lysine et de (4R)-4-cyano-1,3-thiazolidine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
<i>calculé</i>	36,11	5,51	26,80	8,76	9,69
<i>trouvé</i>	36,36	5,49	26,68	8,81	10,04

5 **EXEMPLE 14 : N-{(5S)-5-Amino-6-[(2 α)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate**

Stade A : N-{(5S)-5-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-6-[2-carbamoyl-1,3-thiazolidin-3-yl]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir de N²-(tert-butyloxycarbonyl)-N⁶-[(imino)-(nitroamino)-méthyl]-lysine et de (\pm)-1,3-thiazolidine-2-carboxamide.

Stade B : N-{(5S)-5-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-6-[(2 α)-2-carbamoyl-1,3-thiazolidin-3-yl]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

15 Le mélange de diastéréoisomères obtenu au stade A précédent est séparé par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane / méthanol / NH₄OH 90/10/0,5).
Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade C : N-{(5S)-5-Amino-6-[(2 α)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C et D de l'exemple 8 à partir du composé obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
<i>calculé</i>	36,11	5,51	26,80	8,76	9,69
<i>trouvé</i>	36,52	5,49	26,85	9,26	9,51

EXEMPLE 15 : N-{(5S)-5-Amino-6-[(2 β)-2-cyano-1,3-thiazolidin-3-yl]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C et D de l'exemple 8, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'exemple 14.

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
<i>calculé</i>	36,11	5,51	26,80	8,76	9,69
<i>trouvé</i>	36,50	5,49	26,00	9,66	9,66

10 **EXEMPLE 16 : N-{(4S)-4-Amino-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-5-oxopentyl}-N'-cyanoguanidine, sesquichlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
15 <i>calculé</i>	43,03	7,06	27,37	17,32
<i>trouvé</i>	43,26	7,23	26,82	16,85

EXEMPLE 17 : N-{(5S)-5-Amino-6-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-6-oxohexyl}-N'-cyanoguanidine, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir de (S)-N⁶-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

Spectrométrie de masse : $M + H]^+ = 292$, $M - H]^- = 290$

EXEMPLE 18 : N-[(5S)-5-Amino-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-6-oxohexyl]-N'-cyanoguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir de (S)-N⁶-

(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de 1,3-thiazolidine.

EXEMPLE 19 : N¹-[(4S)-4-Amino-5-(1,3-thiazolidin-3-yl)-5-oxopentyl]-N²-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 5 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de 1,3-thiazolidine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
<i>calculé</i>	35,11	6,16	18,61	8,52	18,84
<i>trouvé</i>	35,54	5,99	18,04	8,61	19,51

10 **EXEMPLE 20 : N¹-[(5S)-5-Amino-6-(1-pyrrolidinyl)-6-oxohexyl]-N²-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine, dichlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 5 à partir de (S)-N⁶-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de pyrrolidine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	41,94	7,31	18,81	19,05
<i>trouvé</i>	41,87	7,26	18,34	19,75

EXEMPLE 21 : N¹-{(5S)-5-Amino-6-[(2S)-2-cyano-pyrrolidinyl]-6-oxohexyl}-N²-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine, dichlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 5 à partir de (S)-N⁶-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

Spectrométrie de masse : ESI/FIA/HR et MS/MS : [M + H]⁺ = 325 ; [M + Na]⁺ = 347.

EXEMPLE 22: N¹-[(5S)-5-Amino-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-6-oxohexyl]-N²-méthyl-2-nitro-1,1-éthylènediamine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 5 à partir de (S)-N⁶-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de 1,3-thiazolidine.

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
<i>calculé</i>	36,93	6,46	17,94	8,22	18,17
<i>trouvé</i>	37,08	6,49	17,17	8,11	18,63

10 **EXEMPLE 23: N-[(4S)-4-Amino-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-5-oxopentyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

EXEMPLE 24: N-[(4S)-4-Amino-5-(1,3-thiazolidin-3-yl)-5-oxopentyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 à partir de (S)-N⁵-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-ornithine et de 1,3-thiazolidine.

EXEMPLE 25: N-[(5S)-5-Amino-6-(1-pyrrolidinyl)-6-oxohexyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 à partir de (S)-N⁶-(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de pyrrolidine.

EXEMPLE 26: N-[(5S)-5-Amino-6-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-6-oxohexyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 à partir de (S)-N⁶-

(benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

EXEMPLE 27 : N-[(5S)-5-Amino-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-6-oxohexyl]-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 à partir de (S)-N⁶-
5 (benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butyloxycarbonyl)-lysine et de 1,3-thiazolidine.

EXEMPLE 28 : N-{4-[(2S)-2-Amino-3-((2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl)-3-oxopropyl]-phényl}-N''-cyano-N'-méthylguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 6 à partir de (S)-4-
10 [(benzyloxycarbonyl)-amino]-N²-(tert-butyloxy-carbonyl)-phényl-alanine et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

EXEMPLE 29 : N-{4-[(2S)-2-Amino-3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)-propyl]-phényl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

Stade A : 4-[(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)-propyl]-aniline

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir d'acide (2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-3-(4-aminophényl)-propanoïque et de pyrrolidine.

Stade B : N-{4-[(2S)-2-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)-propyl]-phényl}-N'-nitroguanidine

20 Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec le N-méthyl-N'-2-dioxohydrazinecarboximidohydrazide-2-oxyde, selon le procédé décrit dans J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1968-1970.

Stade C : *N*-{4-[(2*S*)-2-Amino-3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)-propyl]-phényl}-*N'*-nitroguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

5 **Microanalyse élémentaire** :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %	<i>Cl</i> %
<i>calculé</i>	47,13	5,93	23,55	9,94
<i>trouvé</i>	48,06	5,77	23,60	10,00

10 **EXEMPLE 30** : *N*-[(6*S*)-6-Amino-7-(1,3-thiazolidin-3-yl)-7-oxoheptyl]-*N'*-nitroguanidine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 29 à partir d'acide (2*S*)-2-[(*tert*-butyloxycarbonyl)-amino]-7-amino-heptanoïque et de 1,3-thiazolidine.

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %	<i>S</i> %	<i>Cl</i>
15 <i>calculé</i>	34,73	6,28	22,09	8,43	15,84
<i>trouvé</i>	34,78	6,19	21,24	8,58	15,56

EXEMPLE 31 : *N*-[(6*S*)-6-Amino-7-[(2*S*)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-7-oxoheptyl]-*N'*-nitroguanidine, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 29 à partir d'acide (2*S*)-2-[(*tert*-butyloxycarbonyl)-amino]-7-amino-heptanoïque et de (2*S*)-2-cyano-pyrrolidine.

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %	<i>Cl</i> %
25 <i>calculé</i>	43,15	6,69	27,10	9,80
<i>trouvé</i>	43,75	6,59	26,93	9,94

EXEMPLE 32 : N-{4-[(2S)-2-Amino-3-oxo-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-propyl]-phényl}-N'-nitroguanidine, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 29 à partir d'acide (2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-3-(4-aminophényl)-propanoïque et de (2S)-2-cyano-pyrrolidine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 33 : Inhibition de la dipeptidyl-peptidase IV *in vitro*

L'effet des composés sur l'activité enzymatique *in vitro* de la DPPIV est évalué comme suit. L'enzyme de rein de porc est dosée à l'aide d'un substrat chromogène, le glycyl-prolyl-*p*-nitroanilide 1,4 mM, qui est hydrolysé pour libérer de la *p*-nitroaniline absorbant à 405 nm. L'activité de l'enzyme est déterminée par absorbance, en présence de concentrations variables du composé à évaluer (10^{-4} à 10^{-9} M le plus souvent). Les données obtenues permettent de déterminer la dose efficace pour l'inhibition à 50 % de l'activité contrôle (IC_{50}). Les composés de l'invention possèdent une IC_{50} comprise entre 1nM et 10 μ M.

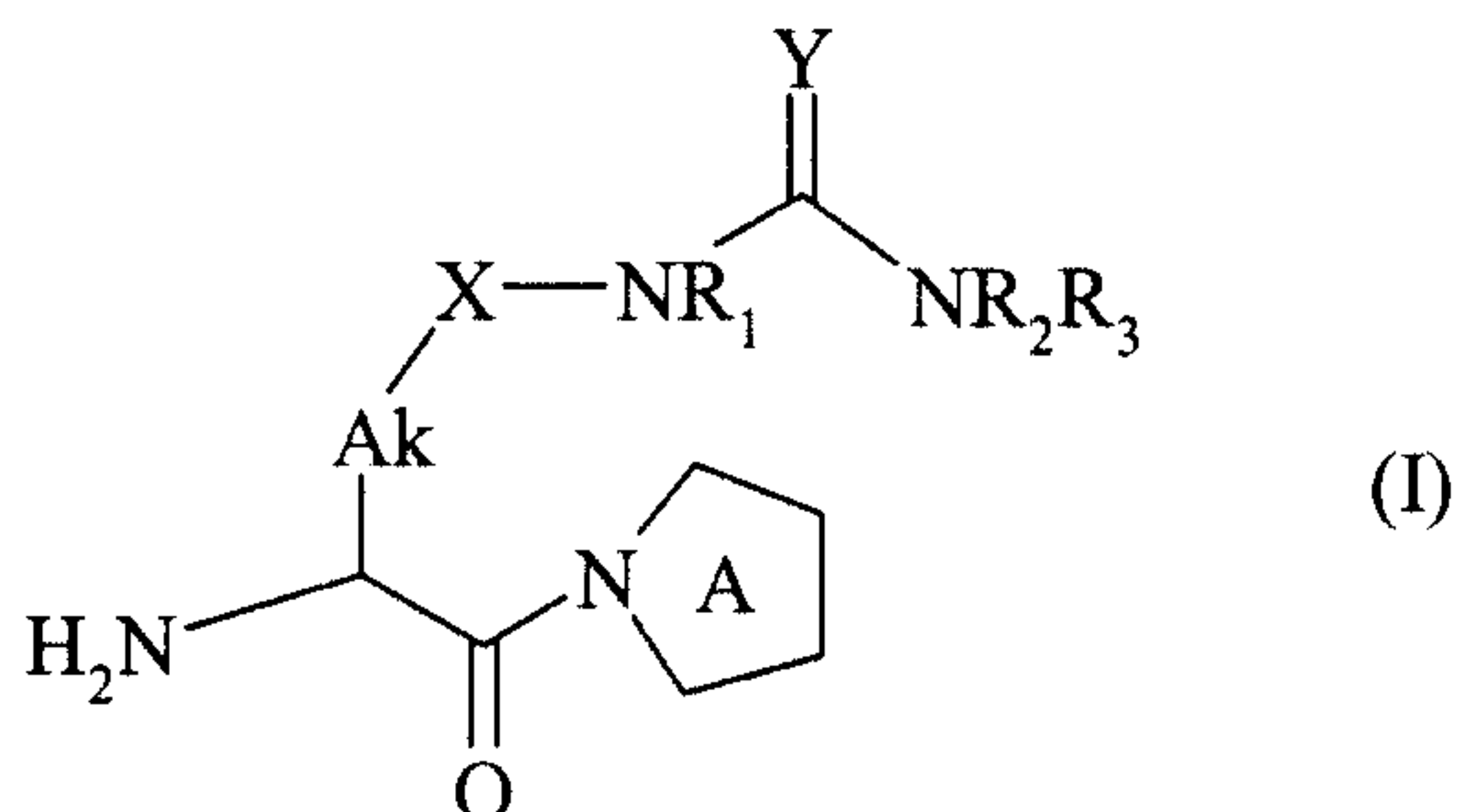
EXEMPLE 34 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

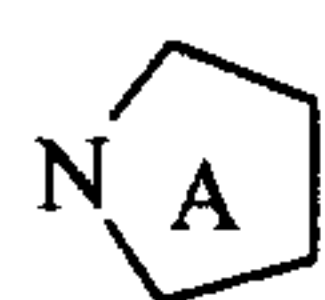
Composé de l'exemple 1	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g
Talc.....	3 g

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit :

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

 représente un hétérocycle azoté à 5 chaînons éventuellement substitué par un groupement cyano,

Ak représente une chaîne alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifiée,

X représente une liaison simple ou un groupement phénylène,


R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,



Y représente un groupement CH-NO₂ ou NR₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

R₃ représente :

- soit un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, nitro ou cyano, lorsque Y représente CH-NO₂,
- soit un groupement nitro ou cyano, lorsque Y représente NR₄,

ainsi que leurs tautomères, leurs isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

sous réserve que, lorsque  représente un hétérocycle azoté à 5 chaînons non substitués, Ak représente un groupement $-(\text{CH}_2)_3-$, X représente une liaison simple et Y représente NH, R₃ ne peut représenter un groupement nitro, étant entendu que l'expression « hétérocycle azoté à 5 chaînons » désigne un groupement monocyclique saturé de 5 contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant un atome d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis dans le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que  représente un groupement 1-pyrrolidinyle éventuellement substitué par un groupement cyano, ou un groupement 1,3-thiazolidin-3-yle éventuellement substitué par un groupement cyano.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que la configuration en α de la fonction amide est (S).
4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Ak représente le groupement $(\text{CH}_2)_4$.
5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que  représente un groupement 1-pyrrolidinyle substitué par un groupement cyano, ou un groupement 1,3-thiazolidin-3-yle substitué par un groupement cyano, et Ak représente un groupement $(\text{CH}_2)_3$.
6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que X représente une liaison simple.
7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que Y représente un groupement NR_4 dans lequel R₄ représente un atome

d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié.

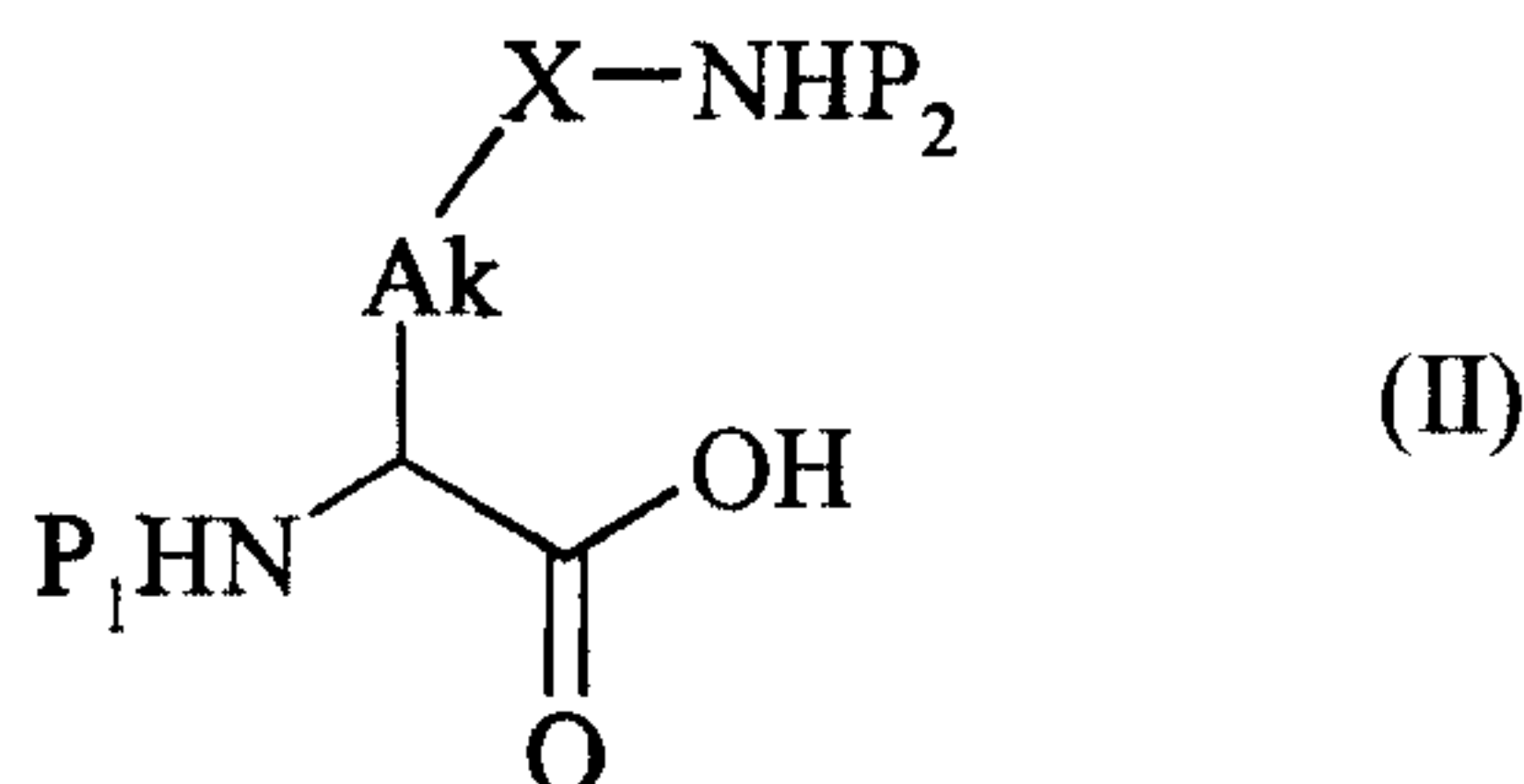
8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que R₃ représente un groupement nitro.

9. La N-{(4S)-4-amino-5-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-5-oxopentyl}-N'-nitroguanidine, ainsi que ses isomères optiques, ses tautomères et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. La N-{(5S)-5-amino-6-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, ainsi que ses isomères optiques, ses tautomères et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. La N-{(5S)-5-amino-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-6-oxohexyl}-N'-nitroguanidine, ainsi que ses isomères optiques, ses tautomères et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :

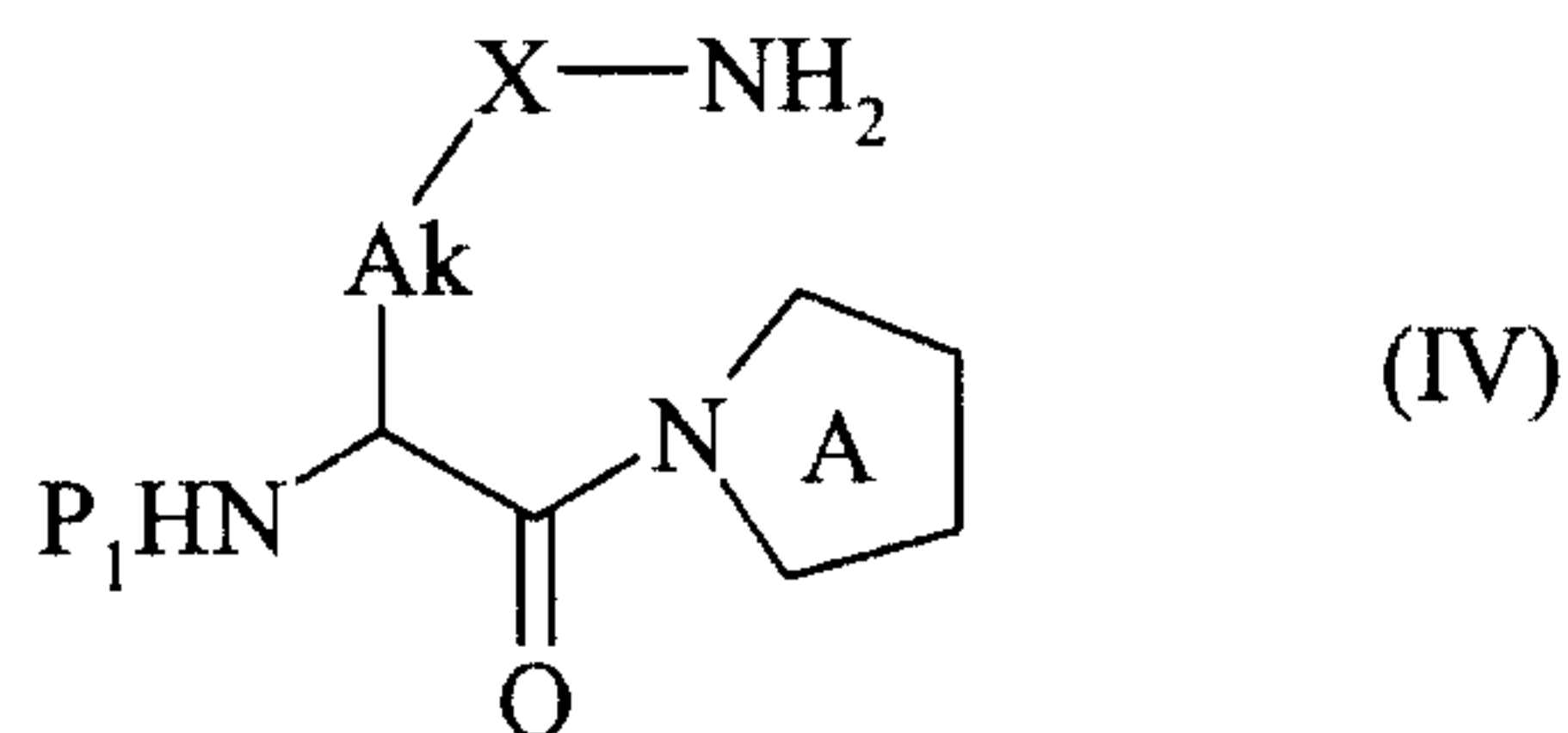


dans laquelle Ak et X sont tels que définis dans la revendication 1, P₁ représente un groupement protecteur de la fonction amino, et P₂ représente un groupement protecteur de la fonction amino différent de P₁,

avec un composé de formule (III) :



dans laquelle $-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{A} \\ \hline \end{array}$ est tel que défini dans la formule (I), pour conduire après déprotection à un composé de formule (IV) :



dans laquelle $\text{HN} \begin{array}{|c|} \hline \text{A} \\ \hline \end{array}$, P_1 , Ak et X sont tels que définis précédemment, que l'on transforme ensuite, par des réactions classiques de la chimie organique, suivies d'une réaction de déprotection, en un composé de formule (I),

composé de formule (I) que l'on purifie le cas échéant, dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on transforme, le cas échéant, en l'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

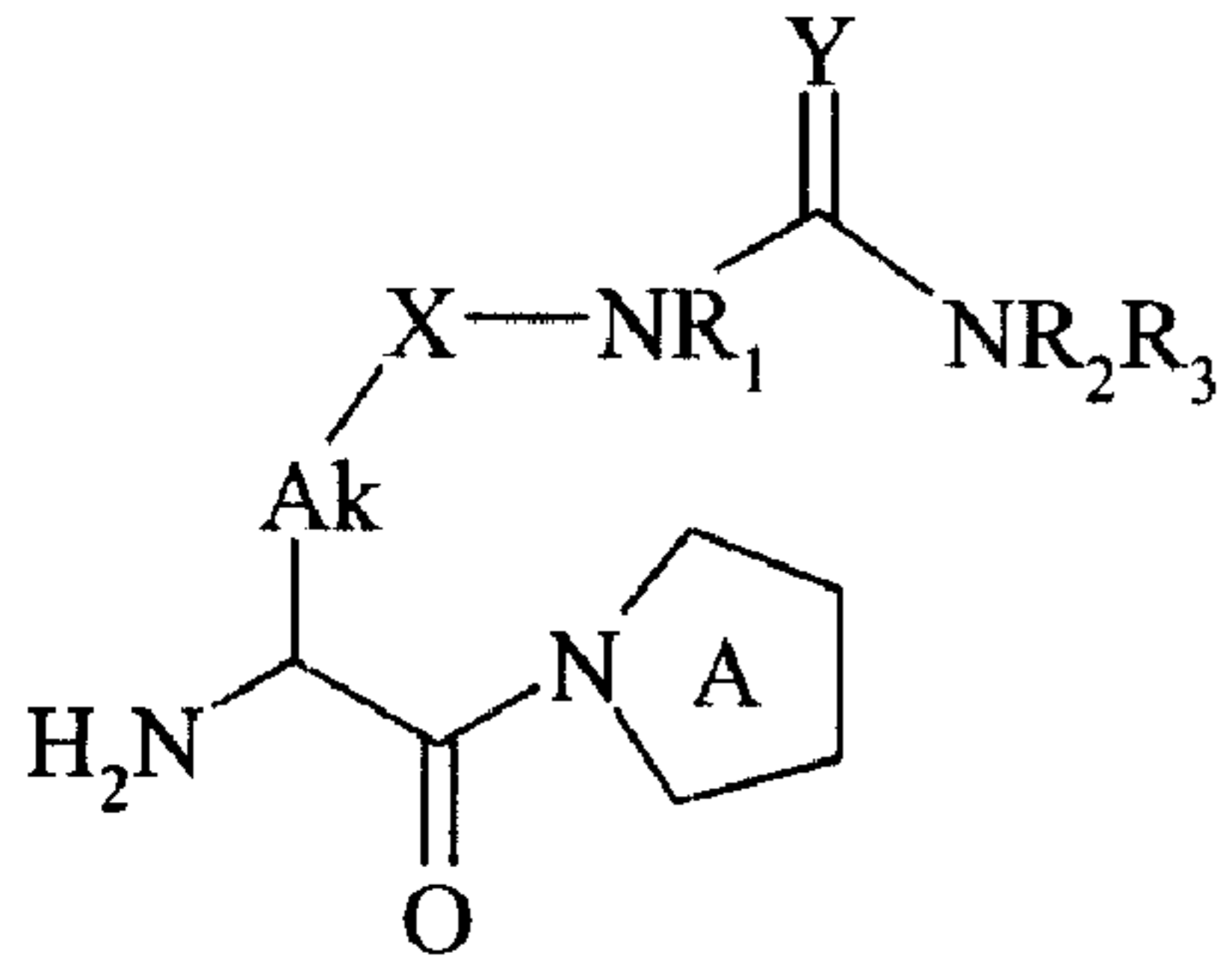
13. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en association avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de l'intolérance au glucose ou des maladies associées à une hyperglycémie.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement du diabète de type II ou de l'obésité.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de diabètes.

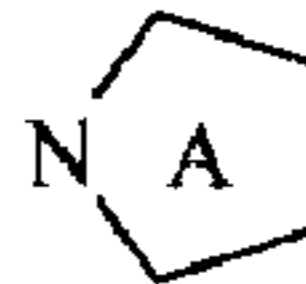
17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour le traitement de l'intolérance au glucose ou des maladies associées à une hyperglycémie.
18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour le traitement de diabète.
19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour le traitement du diabète de type II ou de l'obésité.
20. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la fabrication d'un médicament utile comme inhibiteur de dipeptidyl-peptidase IV dans le traitement de l'intolérance au glucose ou des maladies associées à une hyperglycémie.
21. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la fabrication d'un médicament utile comme inhibiteur de dipeptidyl-peptidase IV dans le traitement du diabète de type II ou de l'obésité.
22. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la fabrication d'un médicament antidiabétique.



(I)



(II)



(III)