



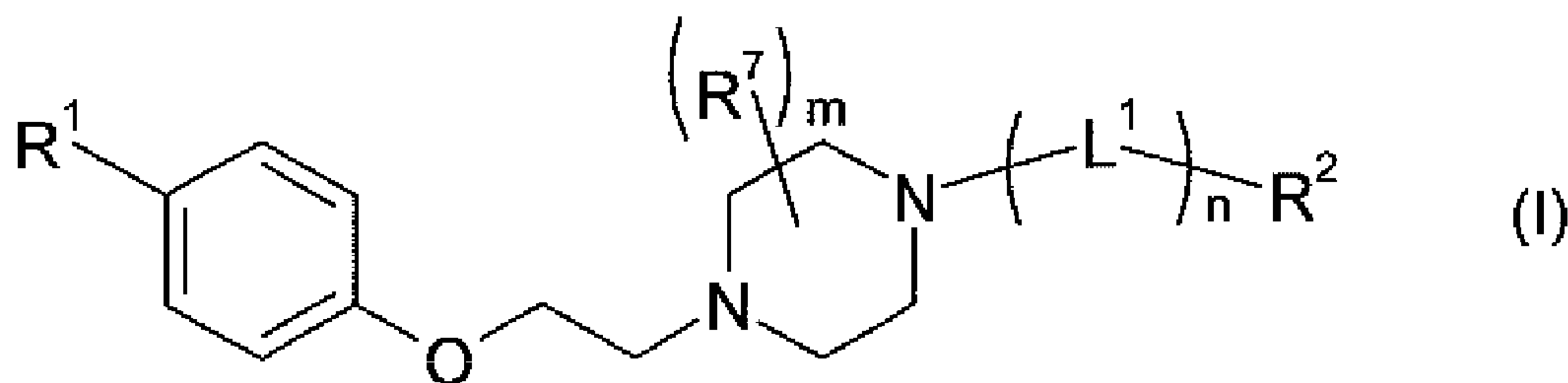
(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2012/06/22
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2012/12/27
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2014/11/24
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** EP 2012/062154
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2012/175715
(30) **Priorité/Priority:** 2011/06/23 (FR11 55547)

(51) **Cl.Int./Int.Cl.** *C07D 213/74* (2006.01),
A61K 31/495 (2006.01), *A61P 3/10* (2006.01),
C07D 241/04 (2006.01), *C07D 241/20* (2006.01),
C07D 277/42 (2006.01), *C07D 295/088* (2006.01),
C07D 295/096 (2006.01), *C07D 295/155* (2006.01),
C07D 295/192 (2006.01), *C07D 295/205* (2006.01),
C07D 295/26 (2006.01), *C07D 307/33* (2006.01),
C07D 495/04 (2006.01)

(71) **Demandeur/Applicant:**
METABOLYS, FR

(72) **Inventeurs/Inventors:**
MOINET, GERARD, FR;
...

(54) **Titre : DERIVES DE PIPERAZINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS DANS LE TRAITEMENT DE L'INSULINORESISTANCE**
(54) **Title: PIPERAZINE DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING SAME, AND USES THEREOF IN THE TREATMENT OF INSULIN RESISTANCE**



(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne un composé de formule (I) dans laquelle R¹, R², R⁷, m, n et L¹ ont la définition donnée à la revendication 1; leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leurs utilisations dans le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.



(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued)**: BAVEREL, GABRIEL, FR; NAZARET, REMI, FR; FERRIER, BERNARD, FR

(74) **Agent**: BENOIT & COTE INC.

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
27 décembre 2012 (27.12.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/175715 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 213/74 (2006.01) **C07D 295/26** (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01) **C07D 241/04** (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01) **C07D 307/33** (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01) **C07D 295/192** (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01) **C07D 295/205** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) **A61K 31/495** (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2012/062154

(22) Date de dépôt international :

22 juin 2012 (22.06.2012)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

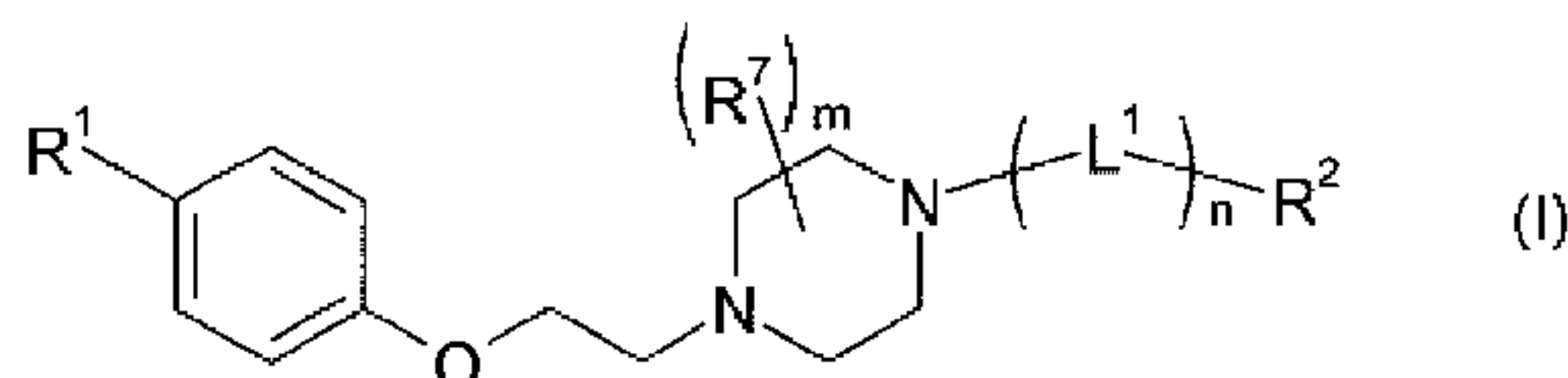
français

(30) Données relatives à la priorité :

11 55547 23 juin 2011 (23.06.2011) FR

(71) **Déposant** (*pour tous les États désignés sauf US*) : **METABOLYS** [FR/FR]; 7 et 11, rue Guillaume Paradin Faculté de Médecine RTH Laënnec, F-69372 LYON Cedex 08 (FR).(72) **Inventeurs; et**(75) **Inventeurs/Déposants** (*pour US seulement*) : **MOINET, Gérard** [FR/FR]; 15 rue Lamartine, F-91400 Orsay (FR). **BAVEREL, Gabriel** [FR/FR]; 6 chemin du Grimpillon, F-69450 Saint Cyr Au Mont D'or (FR). **NAZARET, Rémi** [FR/FR]; 5A rue Roland Garros, F-01000 Bourg En Bresse(FR). **FERRIER, Bernard** [FR/FR]; 36 rue Victorien Sardou, F-69007 Lyon (FR).(74) **Mandataires** : **COLOMBET, Alain** et al.; Cabinet LA-VOIX, 62, rue de Bonnel, F-69003 Lyon (FR).(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) **Title** : PIPERAZINE DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING SAME, AND USES THEREOF IN THE TREATMENT OF INSULIN RESISTANCE(54) **Titre** : DÉRIVÉS DE PIPÉRAZINE, LEURS PROCÉDÉS DE PRÉPARATION ET LEURS UTILISATIONS DANS LE TRAITEMENT DE L'INSULINORÉSISTANCE(57) **Abstract** : The invention relates to a compound of formula (I), where R^1 , R^2 , R^7 , m , n , and L^1 are as defined in claim 1, and to the methods for preparing same, to the pharmaceutical compositions containing same, and to the uses thereof in the treatment of diseases associated with insulin resistance syndrome.(57) **Abrégé** : L'invention concerne un composé de formule (I) dans laquelle R^1 , R^2 , R^7 , m , n et L^1 ont la définition donnée à la revendication 1; leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leurs utilisations dans le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

Dérivés de pipérazine, leurs procédés de préparation et leurs utilisations dans le traitement de l'insulinorésistance

- 5 La présente invention concerne de nouveaux composés utiles notamment dans le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance (ou syndrome X), notamment dans le traitement du diabète de type (II).

10 On observe depuis quelques années une augmentation importante des cas de diabète dans le monde. Actuellement, on compte environ 250 millions de diabétiques dans le monde et les prévisions pour 2030 sont de l'ordre de plus de 400 millions de diabétiques. Le diabète de type (I) (destruction des cellules produisant de l'insuline) est principalement traité par l'injection d'insuline. Le diabète de type (II), qui est le plus répandu (90% des cas de diabète), se caractérise par une résistance des tissus face à l'insuline et nécessite un
15 traitement particulier.

De nombreux composés ont été proposés pour le traitement du diabète, notamment du diabète de type (II). On connaît notamment de EP2781797 des dérivés de pipérazine. On connaît également de WO02/100341 des dérivés phénylés.

- 20 Actuellement, dans environ 40% des cas, le traitement n'est pas efficace et le seuil de glycémie à jeun souhaité de 1,26 g/litre de sang n'est pas atteint.

Il est donc nécessaire de proposer de nouveaux composés permettant un traitement plus efficace des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

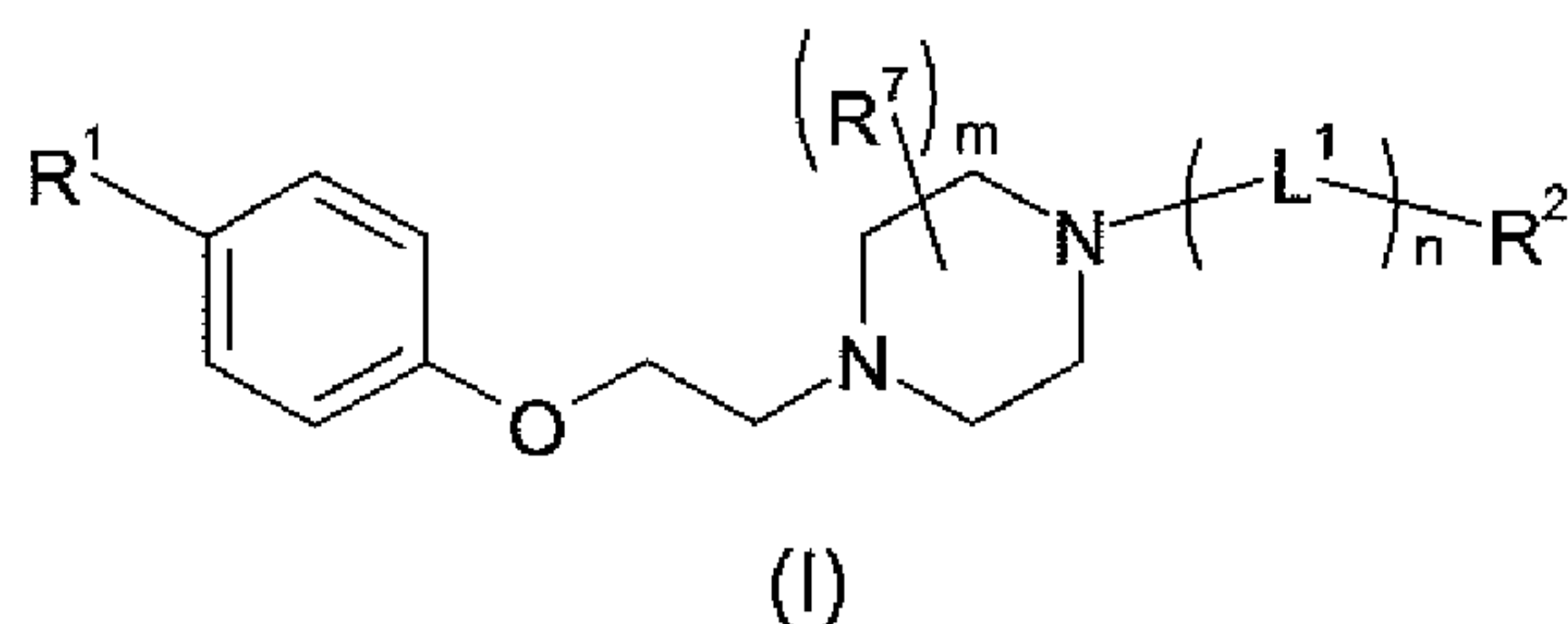
- 25 Un objectif de la présente invention est donc de fournir des composés efficaces dans le traitement des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir un procédé de préparation de ces composés.

- 30 Un autre objectif encore de la présente invention est de fournir un moyen de traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance, notamment diabète de type (II). Un objectif de la présente invention est de proposer des composés permettant notamment d'inhiber la néoglucogenèse.

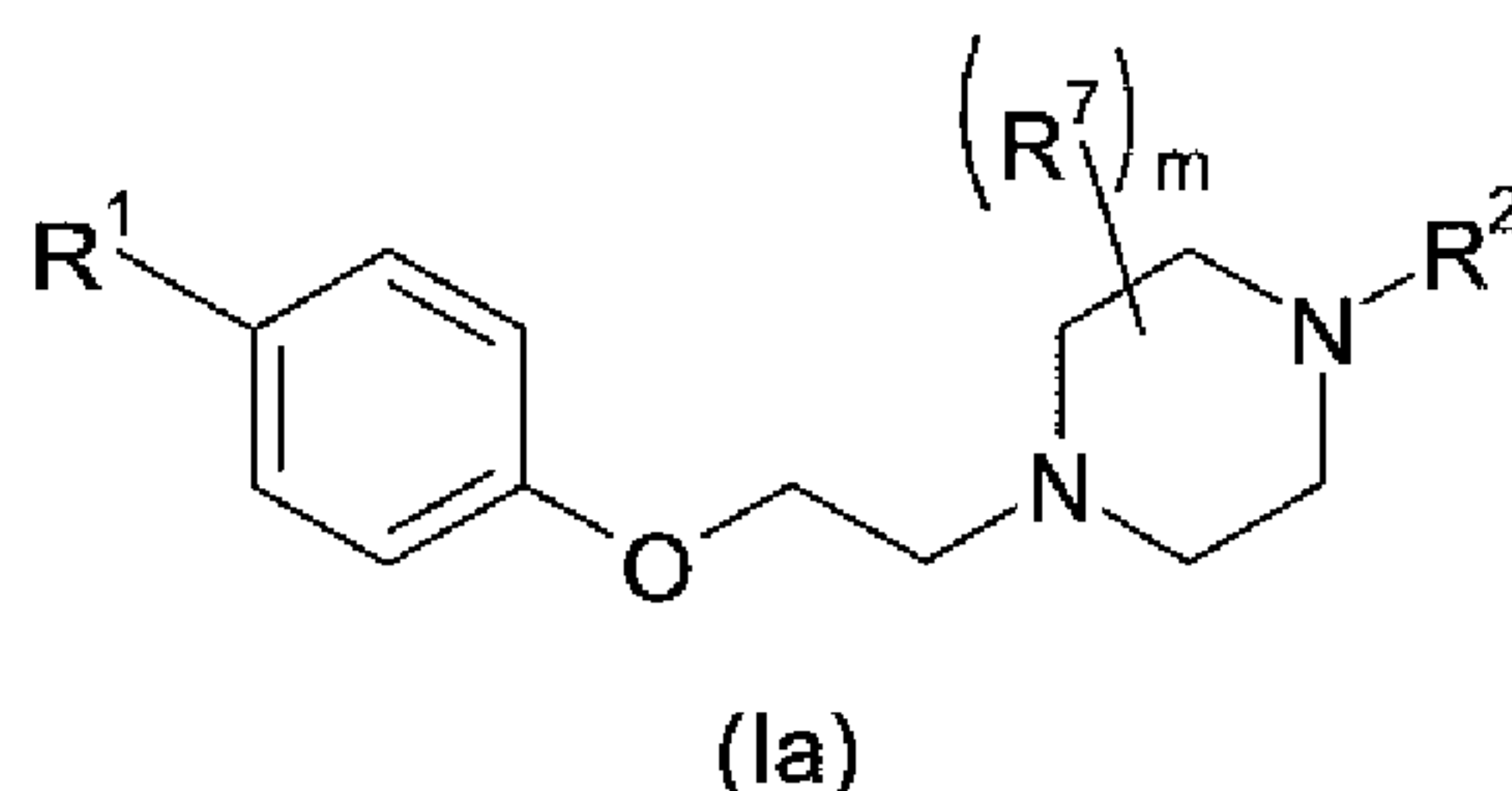
D'autres objectifs encore apparaîtront à la lecture de la description de l'invention qui suit.

La présente invention concerne un composé de formule (I)

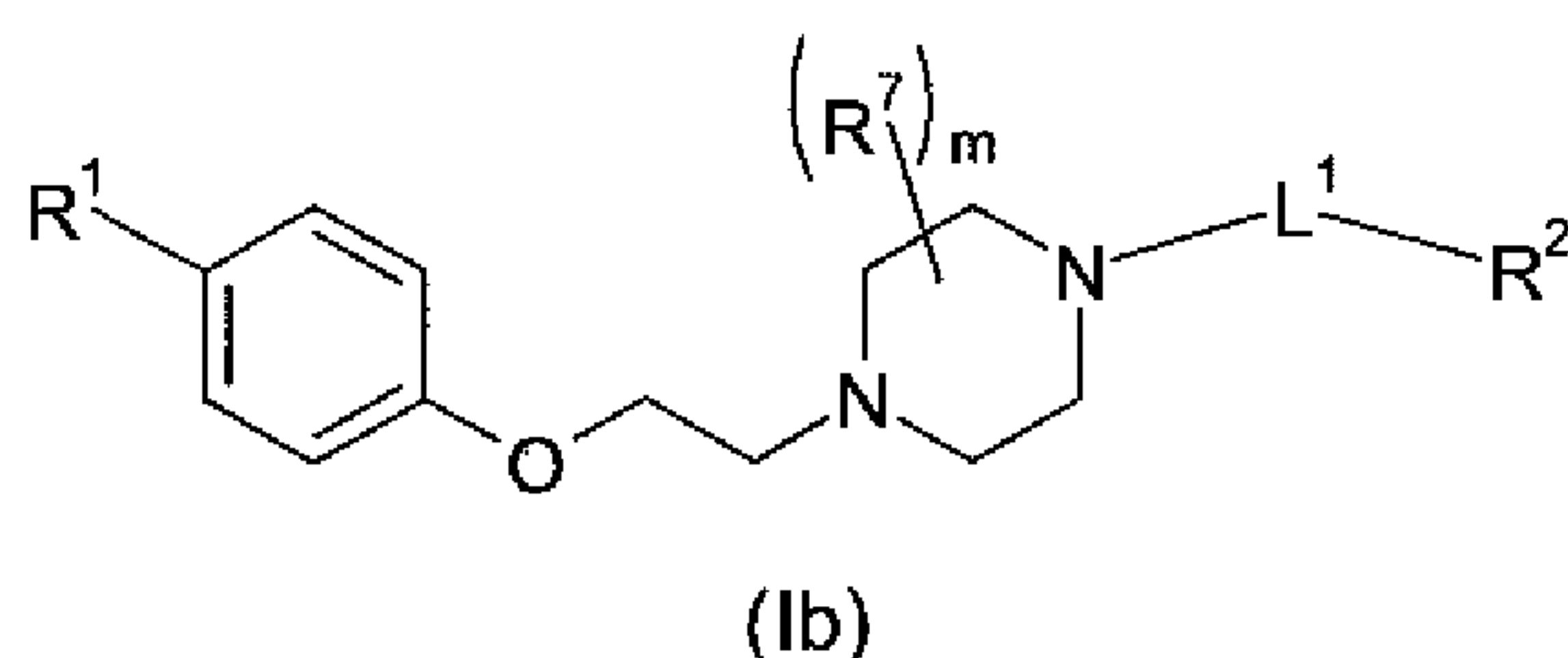


dans laquelle n représente 0 ou 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition avec des bases ou des acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également un composé de formule (I) dans laquelle n=0, correspondant ainsi au composé de formule (Ia) suivant, leurs énantiomères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition avec des bases ou des acides pharmaceutiquement acceptables :



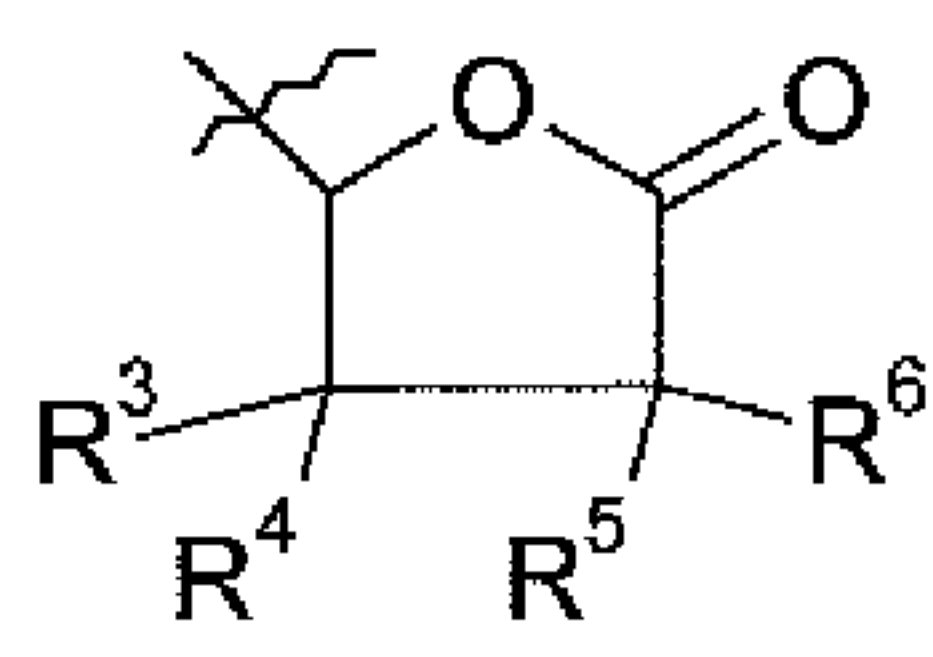
L'invention concerne également un composé de formule (I) dans laquelle n=1, correspondant ainsi au composé de formule (Ib) suivant leurs énantiomères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition avec des bases ou des acides pharmaceutiquement acceptables :



Dans les composés de formule (I), (Ia) et (Ib) selon l'invention :

▪ R¹ représente :

- un groupe $-\text{C}(\text{O})\text{CR}^3\text{R}^4\text{CR}^5\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
- un groupe $-\text{C}(\text{OH})(\text{H})\text{CR}^3\text{R}^4\text{CR}^5\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{OH}$; ou



- un groupe ;

▪ m représente un entier allant de 0 à 8 ;

▪ L¹ représente un groupe $-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$;

▪ R² représente :

- un groupe carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe polycarbocycle en 8 à 14 membres, de préférence 9 ou 10 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - 5 - un groupe hétérocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique pouvant comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ;
 - un groupe polyhétérocycle en 8 à 14 membres, de préférence 9 ou 10 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique pouvant comprendre 1, 2 ou 3
 - 10 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ;
 - un groupe $-L^2$ -carbocycle, le carbocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe $-L^2$ -polycarbocycle, le polycarbocycle étant en 8 à 14 membres, de préférence
 - 15 9 ou 10 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe $-L^2$ -hétérocycle, l'hétérocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et pouvant comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ;
 - 20 - un groupe $-L^2$ -polyhétérocycle, le polyhétérocycle étant en 8 à 14 membres, de préférence 9 ou 10 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et pouvant comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ; ou
 - un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence C_1 à C_4 , de
 - 25 préférence alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence C_1 à C_4 ;
 - L^2 étant un alkyle, linéaire ou ramifié en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 ;
 - R^3 , R^4 , R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent :
 - un atome d'hydrogène ;
 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 ;
 - 30 - un groupe carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ; ou
- R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, de préférence saturé ; par exemple cyclopentyl, cyclohexyl ; ou
- 35 R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, de préférence saturé ; par exemple cyclopentyl, cyclohexyl ;

- R^7 , identiques ou différents, représentent :
 - un alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence C_1 à C_4 ; par exemple méthyle, éthyle, propyle, iso-propyle, butyle, ter-butyle ;
 - un groupe $-L^2$ -carbocycle, le carbocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe $-L^2$ -polycarbocycle, le polycarbocycle étant en 8 à 14 membres, de préférence 9 ou 10 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe $-L^2$ -hétérocycle, l'hétérocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et pouvant comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ; ou
 - un groupe $-L^2$ -polyhétérocycle, le polyhétérocycle étant en 8 à 14 membres, de préférence 9 ou 10 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et pouvant comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre.

Les carbocycles, polycarbocycles, hétérocycles et polyhétérocycles sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- un groupe alkoxy en C_1 à C_6 , linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- un atome d'halogène ;
- un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, de préférence alkyle, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, de préférence alkyle, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- un groupe cyano ($-CN$) ;
- un groupe alkyle sulfonyle ($-S(O)_2$ -alkyle), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ; ou
- un groupe carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, de préférence phényl, substitué ou non substitué, notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C_1 à C_6 , linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C_1

à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle.

De façon préférée, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R¹ représente un groupe
 5 -C(O)CR³R⁴CR⁵R⁶C(O)OH.

De façon préférée, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R⁷, identiques ou différents, représentent :

- un alkyle, linéaire ou ramifié en C₁ à C₃ ; ou
- 10 - un groupe -L²-carbocycle, L² étant un alkyle, linéaire ou ramifié en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄ ; et le carbocycle étant aromatique en 5 ou 6 membres, par exemple phényl, éventuellement substitué.

De façon préférée, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), m représente 0 ou 1, de
 15 préférence 0.

De façon préférée, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R² représente :

- un groupe carbocycle aromatique en 6 membres, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- 20 • un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- 25 • un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
- un groupe cyano (-CN) ;
- un groupe alkylsulfonyle (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié,
- 30 en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyle (-S(O)₂CH₃) ; ou
- un groupe aryle, de préférence phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis
- 35 parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

- un groupe hétérocycle aromatique en 5 ou 6 membres, comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, le soufre et l'oxygène, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- 5
 - un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
 - un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- 10
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié,
- 15
 - en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
 - un groupe aryle, de préférence phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par
- 20
 - exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

de préférence l'hétérocycle est non substitué ou substitué par un groupe phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

- 25
 - notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

- un polyhétérocycle aromatique en 8 à 14 membres, de préférence en 9 ou 10 membres,

- 30
 - comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi l'azote, le soufre et l'oxygène, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

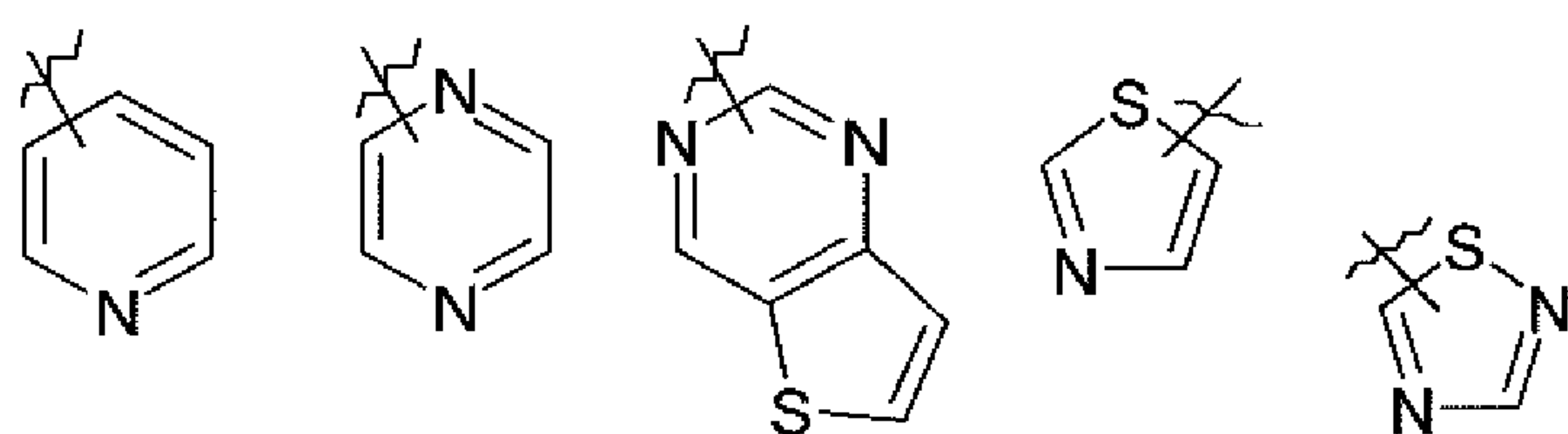
- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- 35
 - un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
- un groupe cyano (-CN) ;
- 5 • un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
- un groupe aryle, de préférence phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis
- 10 parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple
- 15 méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ; ou
- un groupe - L²-carbocycle, le carbocycle étant aromatique en 5 ou 6 membres, par exemple phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :
- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par
- 20 exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié,
- 25 substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
- un groupe cyano (-CN) ;
- un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle,
- 30 butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
- un groupe aryle, de préférence phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe
- 35 alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

L^2 étant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle.

De façon préférée, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R^2 représente :

- 5 - un phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :
- un groupe alkoxy en C_1 à C_6 , de préférence en C_1 à C_3 , linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
 - un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
 - 10 • un groupe alkyle en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
 - un groupe alkyle en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
 - 15 • un groupe cyano (-CN) ;
 - un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
 - 20 • un groupe phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C_1 à C_6 , linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
 - 25 de préférence le ou les substituants sont en position ortho ou para sur le phényl ;
 - un hétéroaryl monocyclique ou polycyclique choisi parmi



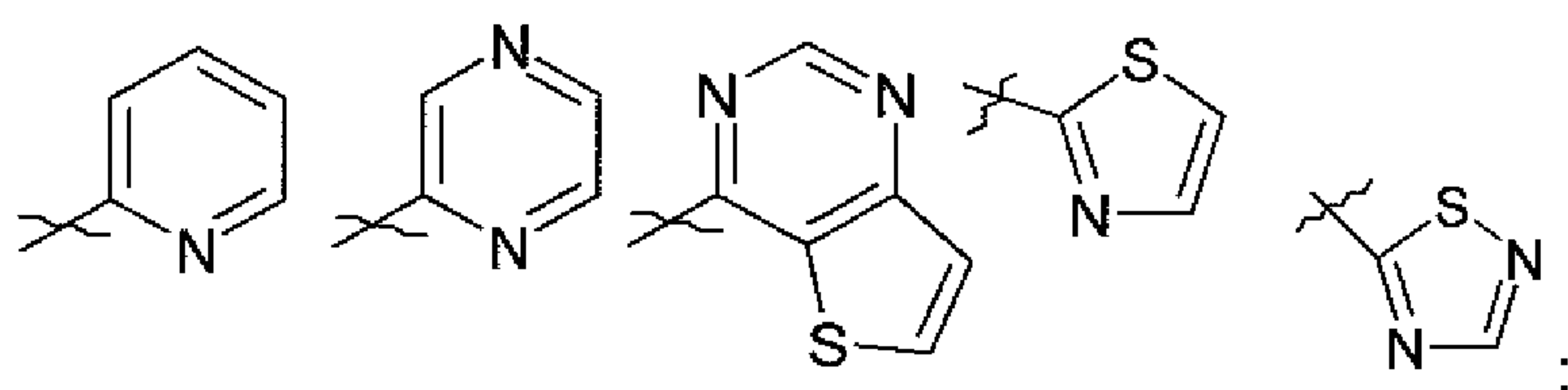
, non substitué ou substitué par un ou

plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- 30 • un groupe alkoxy en C_1 à C_6 , de préférence en C_1 à C_3 , linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
- un groupe alkyle en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

- 5
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
 - un groupe phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

de préférence l'hétéroaryl mono ou polycyclique est choisi parmi



- un groupe - L²-carbocycle, le carbocycle étant un phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi :

- 20
- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
 - un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
 - un groupe phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en
- 25
- 30

C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

L² étant un alkyle, linéaire ou ramifié en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, de préférence méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, butyle, ter-butyle, par exemple -CH₂- ; ou

- 5 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle.

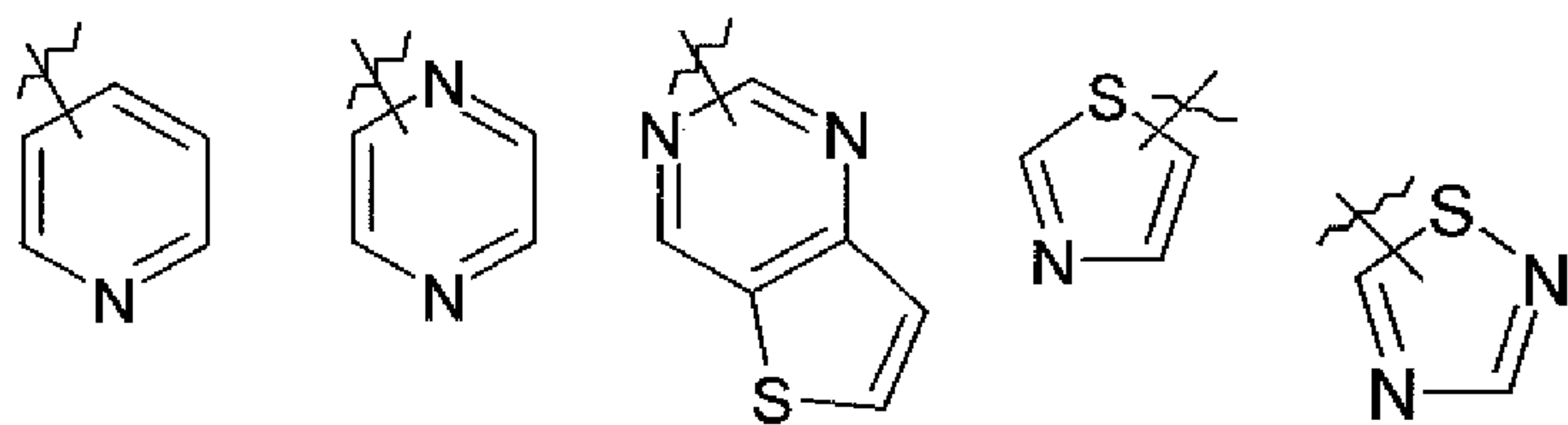
De façon préférée, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R² représente :

- 10 - un phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
- un groupe cyano (-CN) ; ou
- 20 • un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ;

de préférence le ou les substituants sont en position ortho ou para sur le phényl ;

- un hétéroaryl monocyclique ou polycyclique choisi parmi

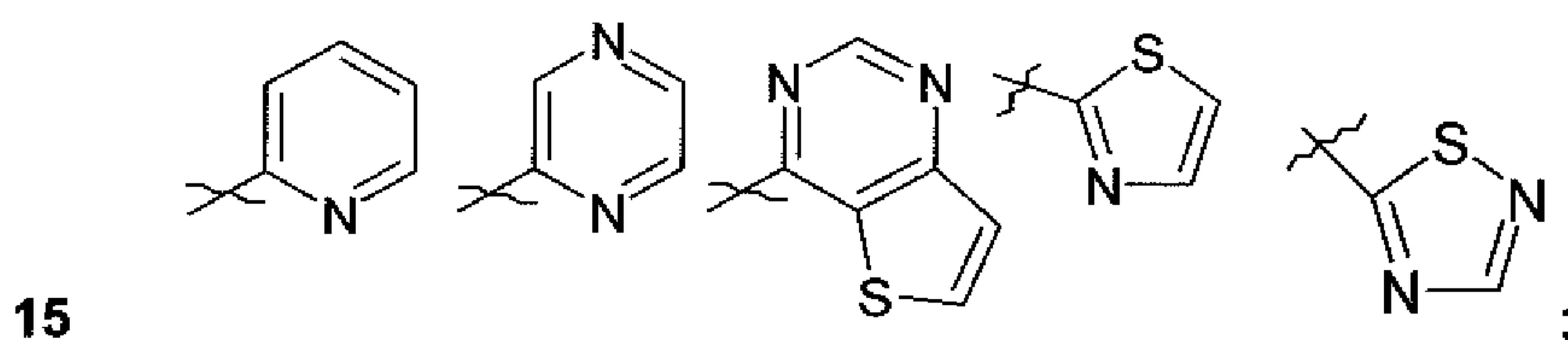


- 25 , non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
- un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
- 30 • un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

- 5
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ; ou
 - un groupe phényl, substitué ou non substitué notamment par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
- 10

de préférence l'hétéroaryl mono ou polycyclique est choisi parmi



- un groupe - L²-carbocycle, le carbocycle étant un phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, notamment choisi parmi :

- 20
- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, de préférence en C₁ à C₃, linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, ter-butoxy ;
 - un atome d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, linéaire ou ramifié, substitué notamment par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple trifluorométhyl ;
 - un groupe cyano (-CN) ; ou
 - un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle, par exemple méthane sulfonyl (-S(O)₂CH₃) ;
- 25
- 30
- L² étant un alkyle, linéaire ou ramifié en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, de préférence méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, butyle, ter-butyle, par exemple -CH₂- ; ou
- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, de préférence en C₁ à C₄, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle.

De préférence, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R^3 , R^4 , R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène ;
- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple

5 méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle;

- un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres saturés, partiellement insaturé ou aromatique, de préférence saturé, par exemple cyclopentyle, cyclohexyle, substitué ou non substitué ; ou

R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, de préférence saturé ; par exemple cyclopentyl,

10 cyclohexyl ; ou

R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, de préférence saturé ; par exemple cyclopentyl, cyclohexyl.

15 De préférence, dans le composé de formule (I), (Ia) et (Ib), R^3 , R^4 représentent chacun un atome d'hydrogène et R^5 et R^6 , identiques ou différents représentent :

- un atome d'hydrogène ;
- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 , de préférence en C_1 à C_4 , par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, iso-propyle, ter-butyle ;

20 - un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres saturés, partiellement insaturé ou aromatique, de préférence saturé, par exemple cyclopentyle, cyclohexyle, substitué ou non substitué ; ou

R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, de préférence saturé ; par exemple cyclopentyl, cyclohexyl ; ou

25 R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, de préférence saturé ; par exemple cyclopentyl, cyclohexyl.

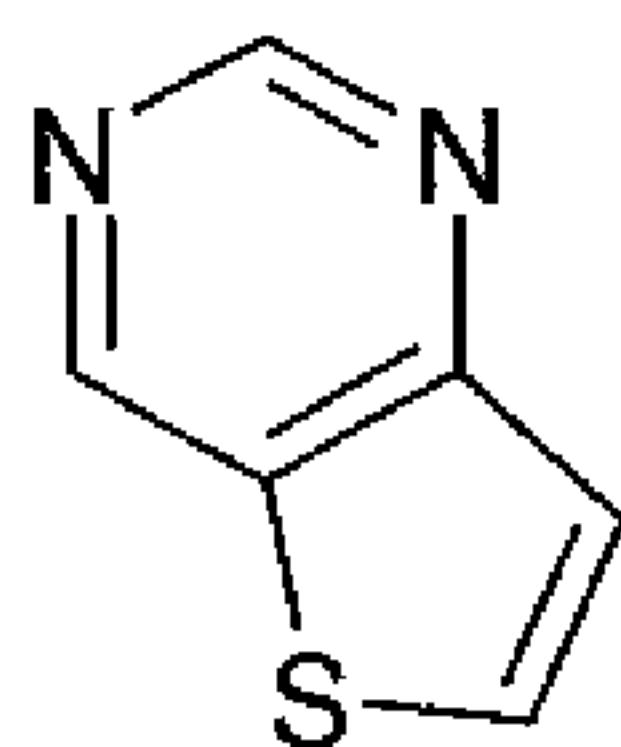
De préférence, dans le composé de formule (I) (Ia) et (Ib), R^3 , R^4 , R^5 et R^6 représentent

30 chacun un atome d'hydrogène.

Par polycarbo-cyclo et polyheterocarbo-cyclo selon l'invention on entend des carbo-cyclo et heterocarbo-cyclo polycyclo, notamment comprenant deux cycles fusionnés.

De préférence, et sauf indications contraires, dans les composés de formule (I), (Ia) et (Ib) selon l'invention les polycarbo-cyclo comprennent 9 ou 10 membres et sont substitués ou non substitués, de préférence comprennent 10 membres, sont aromatiques et substitués ou non substitués.

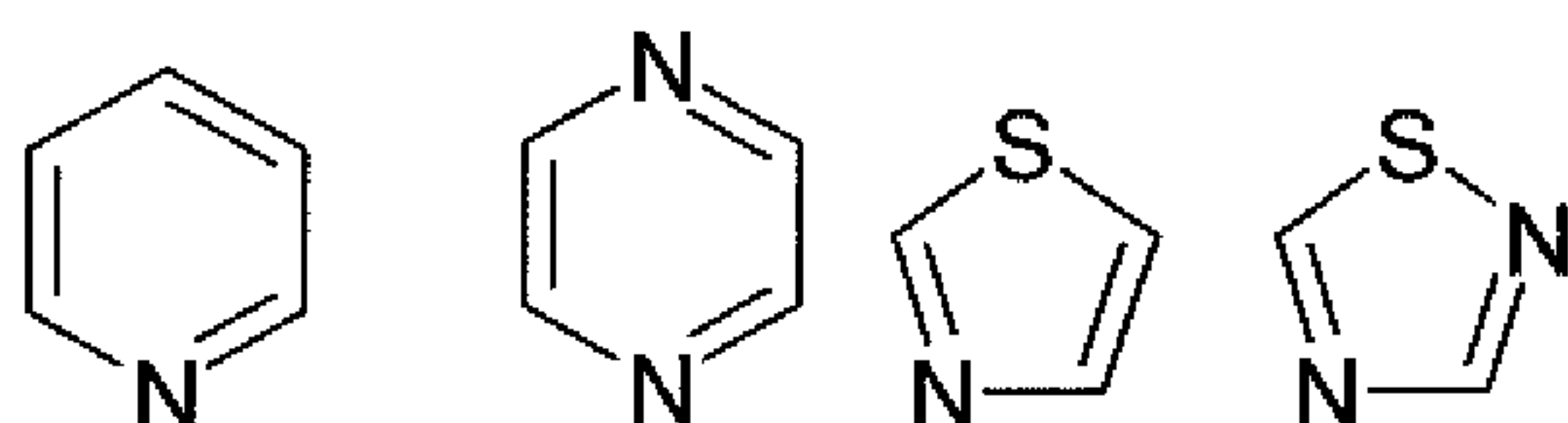
De préférence, et sauf indications contraires, dans les composés de formule (I), (Ia) et (Ib) selon l'invention les polyhétérocarbo-cyclo comprennent 9 ou 10 membres, et peuvent comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ils sont substitués ou non substitués, saturés, partiellement insaturés ou aromatiques, de préférence aromatiques. Les polyheterocarbo-cyclo



représentent notamment

De préférence, et sauf indications contraires, dans les composés de formule (I), (Ia) et (Ib) selon l'invention les carbo-cyclo comprennent 5 ou 6 membres, sont saturés, partiellement insaturés ou aromatiques, substitués ou non substitués, de préférence ils comprennent 6 membres et sont aromatiques, par exemple phényle.

De préférence, et sauf indications contraires, dans les composés de formule (I), (Ia) et (Ib) selon l'invention les hétérocarbo-cyclo comprennent 5 ou 6 membres, et peuvent comprendre 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ils sont substitués ou non substitués, saturés, partiellement insaturés ou aromatiques, de préférence aromatiques. Ils sont par exemple choisis parmi



L'invention se rapporte également aux solvates des composés de formules (I), (Ia) et (Ib).

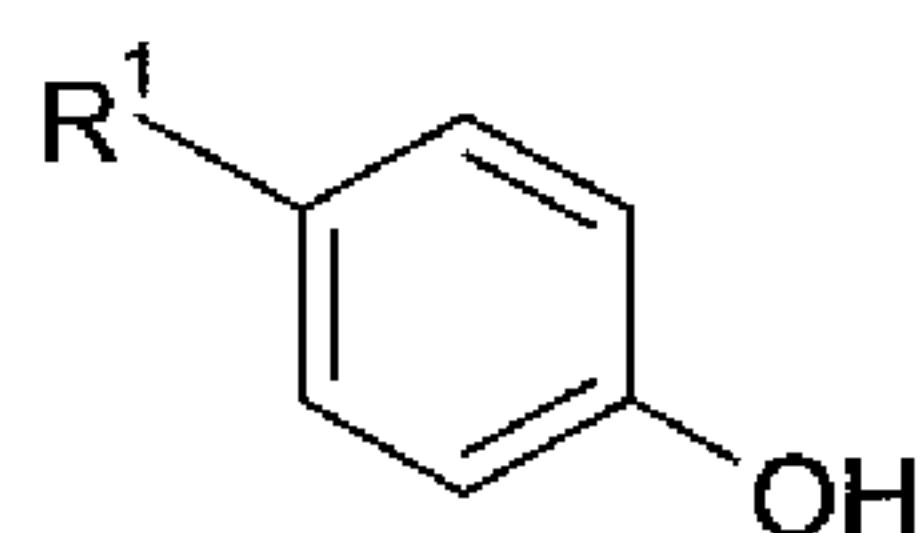
Les composés de formules (I), (Ia) et (Ib) possèdent une fonction carboxylique et peuvent être salifiés. Ils peuvent alors se présenter sous la forme de sels d'addition avec des bases organiques ou minérales. Les sels d'addition avec des bases sont par exemple des sels pharmaceutiquement acceptables tels que les sels de sodium, les sels de potassium, les sels de calcium, lesquels sont obtenus en utilisant des hydroxydes de métaux alcalins et alcalino-terreux correspondants comme bases. Comme autre type de sels d'addition avec

des bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les sels avec des amines et notamment la glucamine, le N-méthylglucamine, le N,N-diméthylglucamine, l'éthanolamine, la morpholine, la N-méthylmorpholine ou la lysine.

Les composés de formules (I), (Ia) et (Ib) peuvent également être salifiés avec des acides minéraux ou organiques et de préférence des acides pharmaceutiquement acceptables tels que les acides chlorhydrique, phosphorique, fumarique, citrique, oxalique, sulfurique, ascorbique, tartrique, maléique, mandélique, méthanesulfonique, lactobionique, gluconique, glucarique, succinique, sulfonique ou hydroxypropanesulfonique.

- 10 La présente invention concerne également un premier procédé (P1) de préparation des composés de formule (I) comprenant :

(a) la protection de la fonction acide (portée par R^1) d'un composé de formule (II)

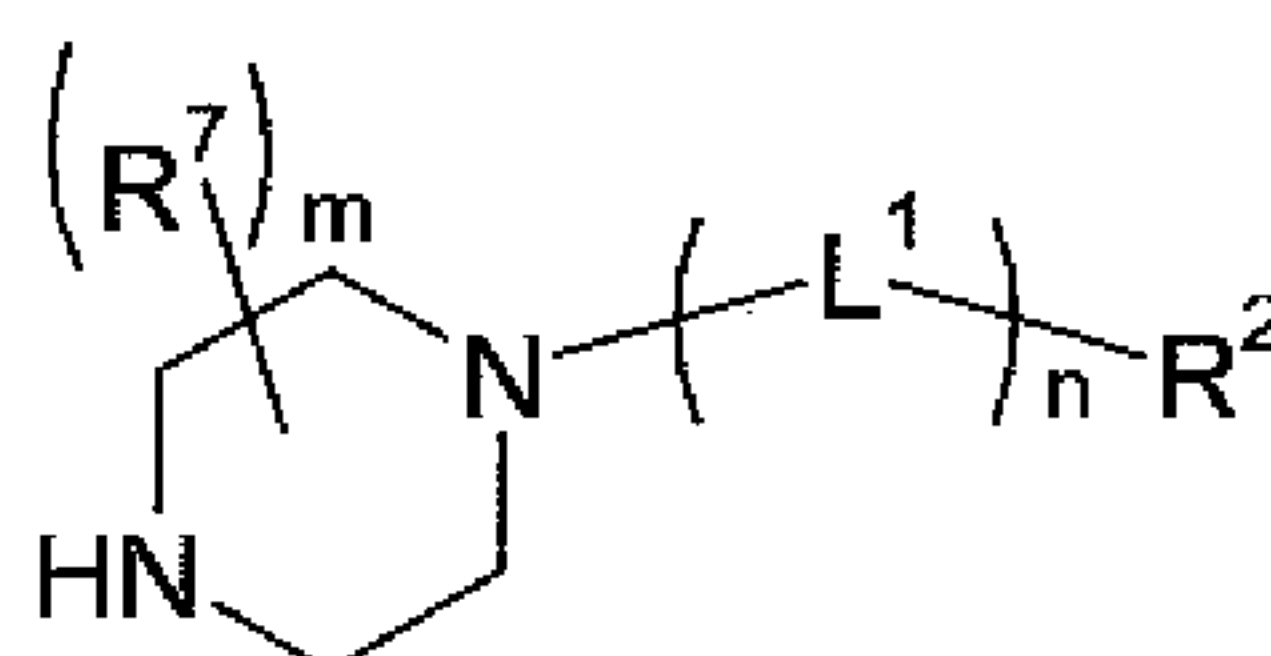


(II)

- 15 dans laquelle R^1 représente $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$;

(b) la réaction du composé obtenu à l'étape (a) avec un composé de formule $R^9-(CH_2)_2-R^8$ dans laquelle R^8 et R^9 , identiques ou différents représentent un groupe partant, de préférence R^9 est meilleur nucléofuge que R^8 ;

(c) la réaction du composé obtenu à l'étape (c) avec un composé de formule (III)



(III)

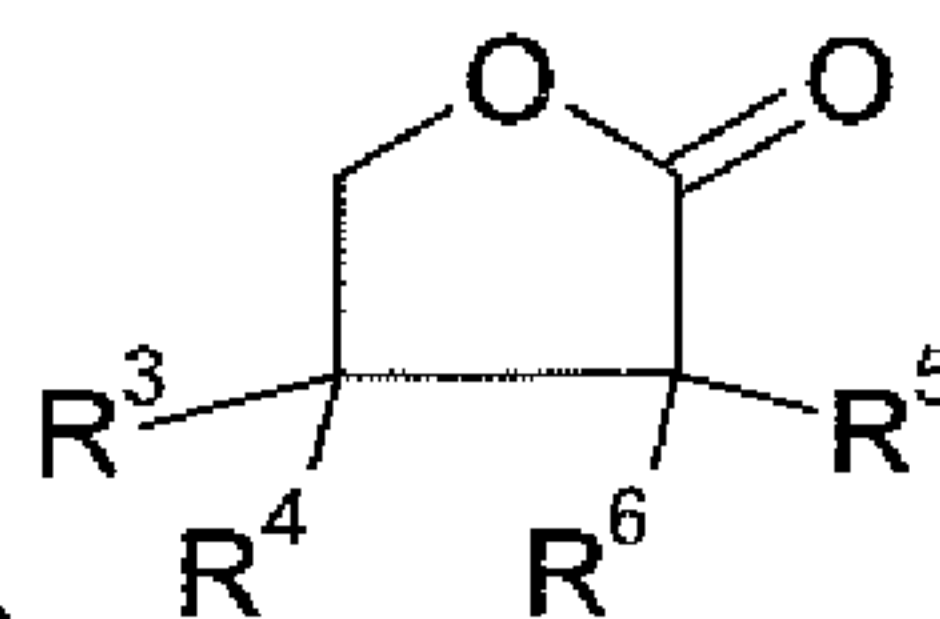
dans laquelle L^1 , n , m , R^2 et R^7 ont les définitions données pour la formule (I) ;

(d) déprotection du composé obtenu à l'étape (c).

- 25 Les produits de départ sont commerciaux ou peuvent être facilement préparés par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en chimie organique.

Les composés pour lesquels R^1 représente $-C(OH)(H)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$ peuvent être obtenus par réduction des composés pour lesquels R^1 représente $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$. Cette réduction peut être mise en œuvre par exemple en présence de $NaBH_4$ dans l'éthanol. Cette réduction peut, par exemple, intervenir entre les étapes (b) et (c).

- 30



Les composés pour lesquels R^1 représente peuvent être obtenus par :

- lactonisation des composés pour lesquels R^1 représente $-C(OH)(H)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$. Cette lactonisation aura par exemple lieu avant l'étape (c) ;
ou

5 - lactonisation des composés pour lesquels R^1 représente $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$. Cette lactonisation aura par exemple lieu après l'étape (d).

Ces lactonisations peuvent être réalisées par toute méthode connue de l'homme du métier, elles peuvent par exemple être réalisées en présence de CF_3CO_2H dans le dichlorométhane.

10 L'étape (a), correspondant à la protection de la fonction acide, peut se faire de toute manière connue par l'homme du métier, pourvue que la protection soit sélective de la fonction acide par rapport à la fonction alcool. Parmi les groupes protecteurs de la fonction carboxylique, ceux généralement décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M, ed. John Wiley and Sons, 1991 et dans Protective Groups, Kocienski P.J.,
15 1994, Georg Thieme Verlag, peuvent convenir. A titre d'exemple on peut envisager la protection de la fonction carboxylique sous la forme d'ester (alkyle en C_1-C_6 , par exemple méthyle). Par exemple l'étape (a) peut se faire par réaction du composé de formule (I) avec le méthanol en présence d'un acide, notamment l'acide sulfurique.

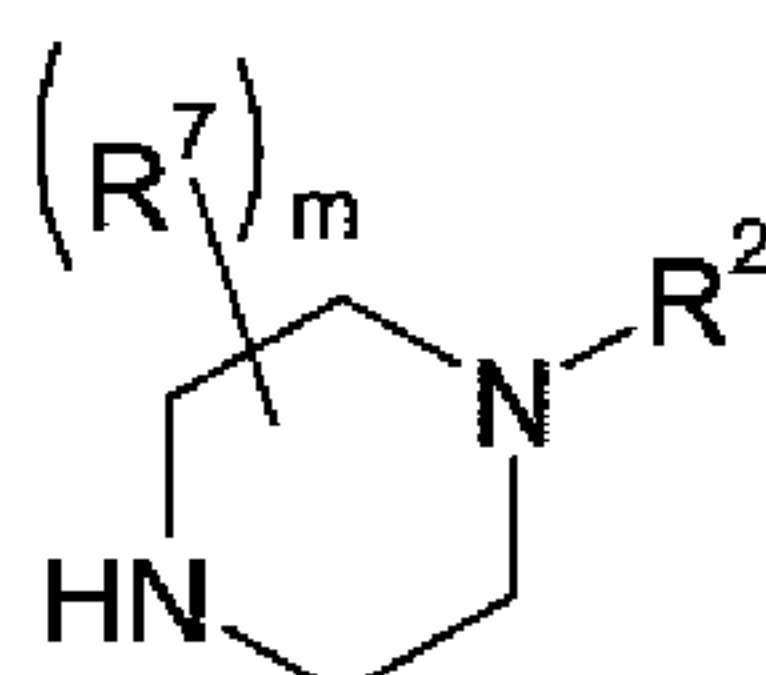
L'étape (b) est de préférence mise en œuvre dans un solvant polaire aprotique tel que
20 l'acétonitrile, le diméthylformamide (DMF), l'acétone, le diméthylsulfoxyde et les hydrocarbures halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, à une température adaptée, notamment comprise entre 15 et 80°C, de préférence entre 15 et 35°C. Un solvant préféré est notamment l'acétonitrile. De façon avantageuse, cette étape a lieu en présence d'une base telle que le carbonate de potassium. L'homme du métier sait
25 qu'un groupe partant est d'autant plus labile que l'espèce anionique correspondante est stable. Ainsi, R^9 est plus nucléofuge que R^8 correspond au fait que R^{9-} est plus stable que R^{8-} . Les groupes partants R^8 et R^9 , identiques ou différents, sont choisis parmi les atomes d'halogène, de préférence chlore et brome ; les groupes (C_6-C_{10}) arylsulfonyloxy, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1 à C_6 ; les
30 groupes (C_1-C_6) alkylsulfonyloxy dans lequel le groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène. De préférence R^8 représente le chlore et R^9 représente le brome.

L'étape (c) est une étape de substitution nucléophile pour laquelle les conditions opératoires pourront être facilement déterminées par l'homme du métier. Avantageusement, la réaction

est mise en œuvre dans un solvant polaire aprotique en présence d'une base. Des exemples de solvant appropriés sont l'acétonitrile, le diméthylformamide, l'acétone, le diméthylsulfoxyde et les hydrocarbures halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloroéthane. A titre de base on peut citer les carbonates de métal alcalin ou alcalino-terreux, par exemple le carbonate de potassium. De façon avantageuse, la réaction de l'étape (c) est conduite à une température de 50 à 120°C, par exemple au reflux du solvant en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium. La quantité d'iodure alcalin peut être variable et dépend essentiellement de la nature des réactifs, de la nature du solvant et de la température réactionnelle. La réaction est généralement stœchiométrique, il est néanmoins possible de travailler avec un léger excès de l'un ou de l'autre des réactifs.

L'étape de déprotection (d) peut être toute déprotection connue de l'homme du métier et compatible avec la protection mise en œuvre à l'étape (a) permettant de récupérer la fonction acide. Par exemple, il peut s'agir d'une saponification en milieu basique, acide ou catalytique (Pd/C).

Pour la préparation du composé de formule (Ia), le même procédé (P1) s'applique avec le composé de formule (IIIa)

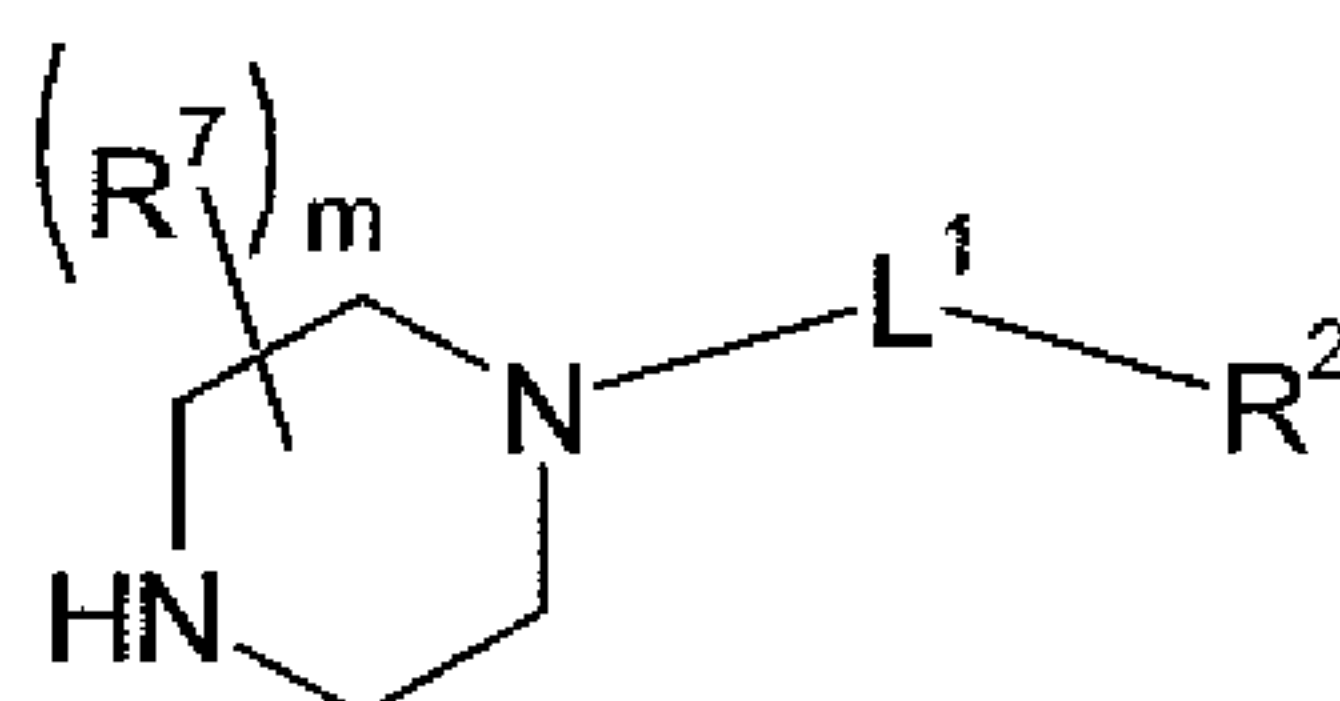


(IIIa)

dans laquelle m, R² et R⁷ sont tels que définis pour la formule (Ia).

Les produits de départ sont commerciaux ou peuvent être facilement préparés par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en chimie organique.

Pour la préparation du composé de formule (Ib), le même procédé (P1) s'applique avec le composé de formule (IIIb)



(IIIb)

dans laquelle L¹, n, m, R² et R⁷ ont les définitions données pour la formule (Ib).

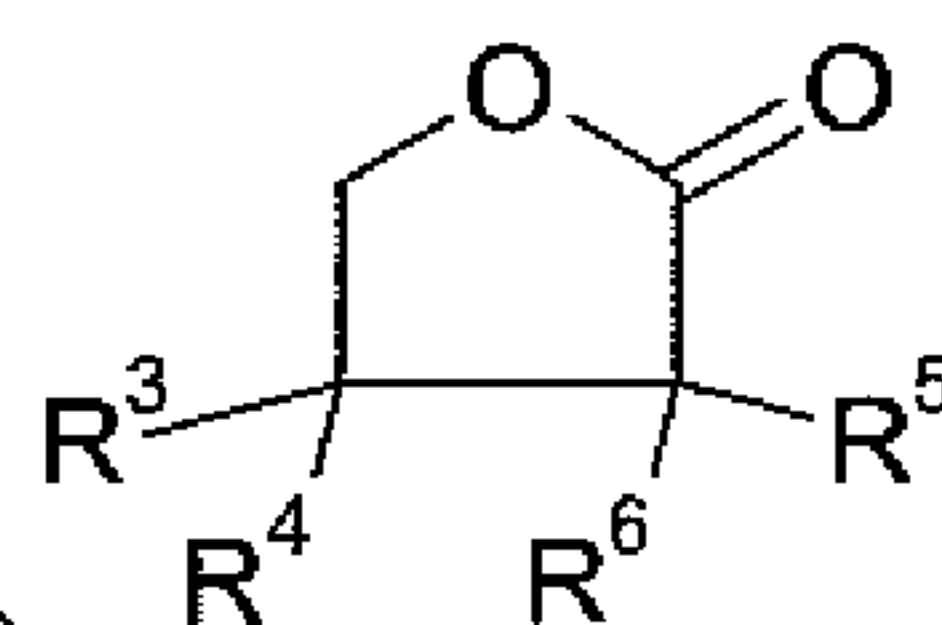
Les produits de départ sont commerciaux ou peuvent être facilement préparés par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en chimie organique.

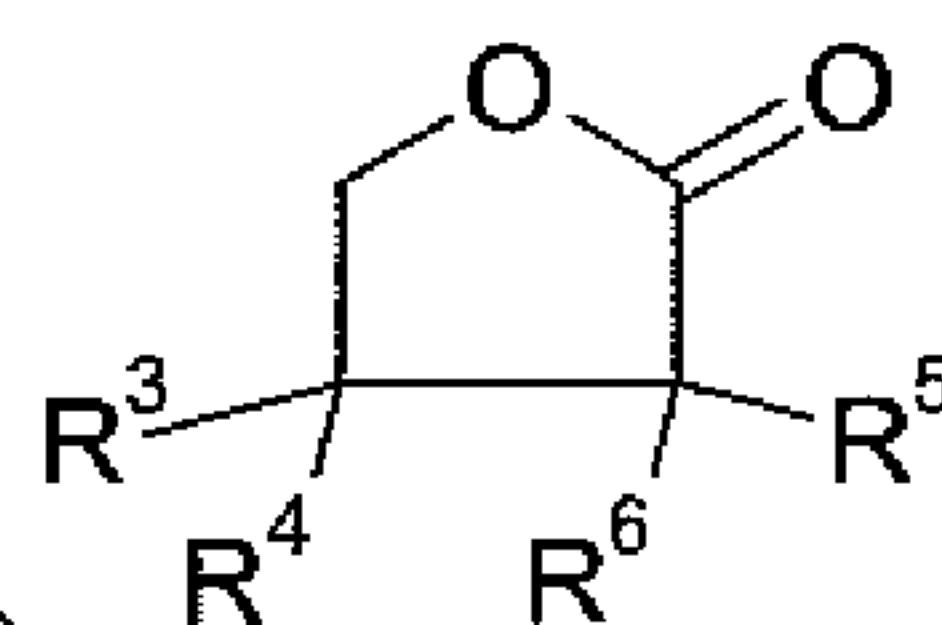
L'invention concerne également un second procédé (P2) de préparation d'un composé de formule (I) comprenant :

- 5 (i) la réaction d'un composé de formule (III) avec un composé de formule $R^9-(CH_2)_2-R^8$, dans laquelle R^8 et R^9 sont tels que définis dans le procédé (P1) ;
- (ii) la protection de la fonction acide d'un composé de formule (II) ;
- (iii) la réaction entre le composé obtenu à l'étape (i) et le composé obtenu à l'étape (ii) ;
- 10 (iv) la déprotection du composé obtenu à l'étape (iii).

Les produits de départ sont commerciaux ou peuvent être facilement préparés par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en chimie organique.

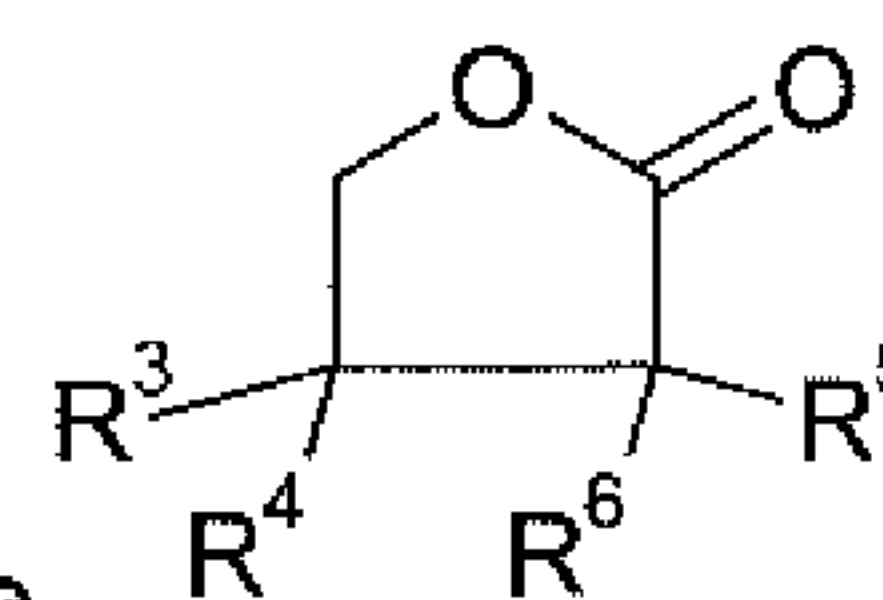
- 15 Les composés pour lesquels R^1 représente $-C(OH)(H)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$ peuvent être obtenus par réduction des composés pour lesquels R^1 représente $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$. Cette réduction peut être mise en œuvre par exemple en présence de $NaBH_4$ dans l'éthanol. Cette réduction peut, par exemple, intervenir entre les étapes (ii) et (iii).

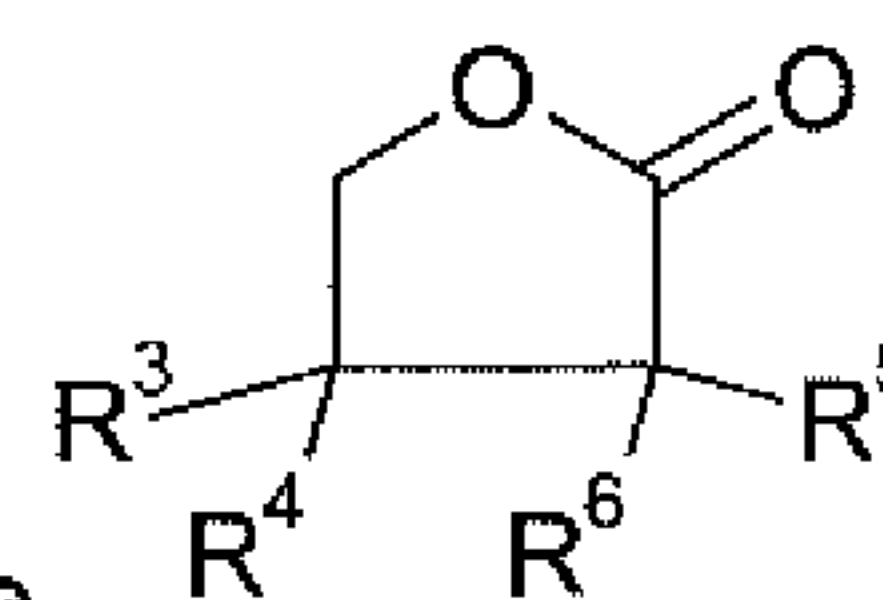


- 20 Les composés pour lesquels R^1 représente  peuvent être obtenus par :
- lactonisation des composés pour lesquels R^1 représente $-C(OH)(H)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$. Cette lactonisation aura par exemple lieu avant l'étape (iii) ;
 - ou
 - lactonisation des composés pour lesquels R^1 représente
- 25 $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$. Cette lactonisation aura par exemple lieu après l'étape (iv).

Ces lactonisations peuvent être réalisées par toute méthode connue de l'homme du métier, elles peuvent par exemple être réalisées en présence de CF_3CO_2H dans le dichlorométhane.

Il existe généralement un équilibre entre les formes pour lesquels R^1 représente



- 30 $-C(OH)(H)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$ et les formes pour lesquels R^1 représente  .

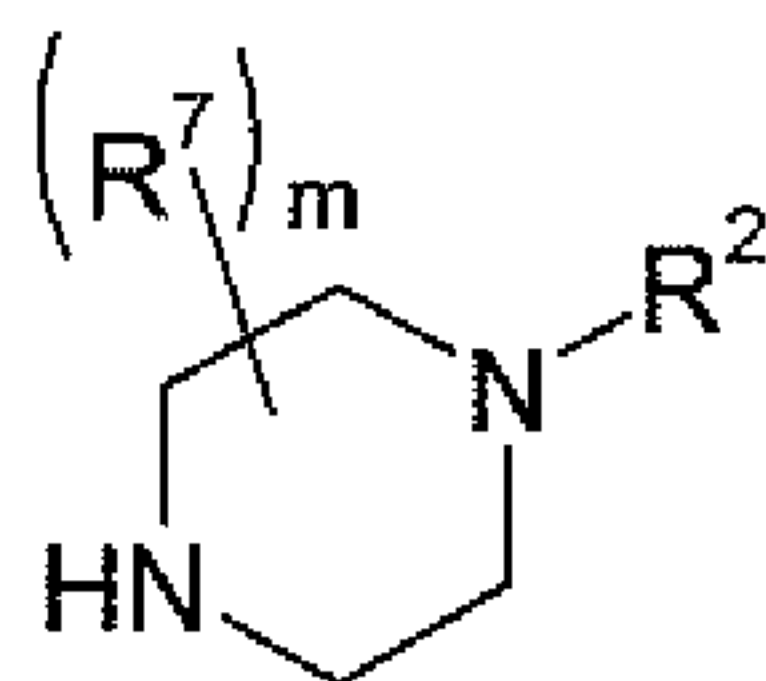
L'étape (i) est de préférence mise en œuvre dans un solvant polaire aprotique tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide (DMF), l'acétone, le diméthylsulfoxyde et les hydrocarbures halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, à une température adaptée, notamment comprise entre 15 et 80°C, de préférence entre 15 et 35°C. Un solvant préféré est notamment l'acétonitrile. De façon avantageuse cette étape a lieu en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

L'étape (ii), correspondant à la protection de la fonction acide, peut se faire de toute manière connue par l'homme du métier, pourvue que la protection soit sélective de la fonction acide par rapport à la fonction alcool. Parmi les groupes protecteurs de la fonction carboxylique, ceux généralement décrits dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene T.W. et Wuts P.G.M, ed. John Wiley and Sons, 1991 et dans *Protective Groups*, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag, peuvent convenir. A titre d'exemple on peut envisager la protection de la fonction carboxylique sous la forme d'ester (alkyle en C₁-C₆, par exemple méthyle). Par exemple l'étape (a) peut se faire par réaction du composé de formule (I) avec le méthanol en présence d'un acide, notamment l'acide sulfurique.

L'étape (iii) est une étape de substitution nucléophile pour laquelle les conditions opératoires pourront être facilement déterminées par l'homme du métier. Avantageusement, la réaction est mise en œuvre dans un solvant polaire aprotique en présence d'une base. Des exemples de solvant appropriés sont l'acétonitrile, le diméthylformamide, l'acétone, le diméthylsulfoxyde et les hydrocarbures halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloroéthane. A titre de base on peut citer les carbonates de métal alcalin ou alcalino-terreux, par exemple le carbonate de potassium. De façon avantageuse, la réaction de l'étape (c) est conduite à une température de 50 à 120°C, par exemple au reflux du solvant en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium. La quantité d'iodure alcalin peut être variable et dépend essentiellement de la nature des réactifs, de la nature du solvant et de la température réactionnelle. La réaction est généralement stœchiométrique, il est néanmoins possible de travailler avec un léger excès de l'un ou de l'autre des réactifs.

L'étape de déprotection (iv) peut être toute déprotection connue de l'homme du métier et compatible avec la protection mise en œuvre à l'étape (ii) permettant de récupérer la fonction acide. Par exemple, il peut s'agir d'une saponification en milieu basique, acide ou catalytique (Pd/C).

Pour la préparation du composé de formule (Ia), le même procédé (P2) s'applique avec le composé de formule (IIIa)



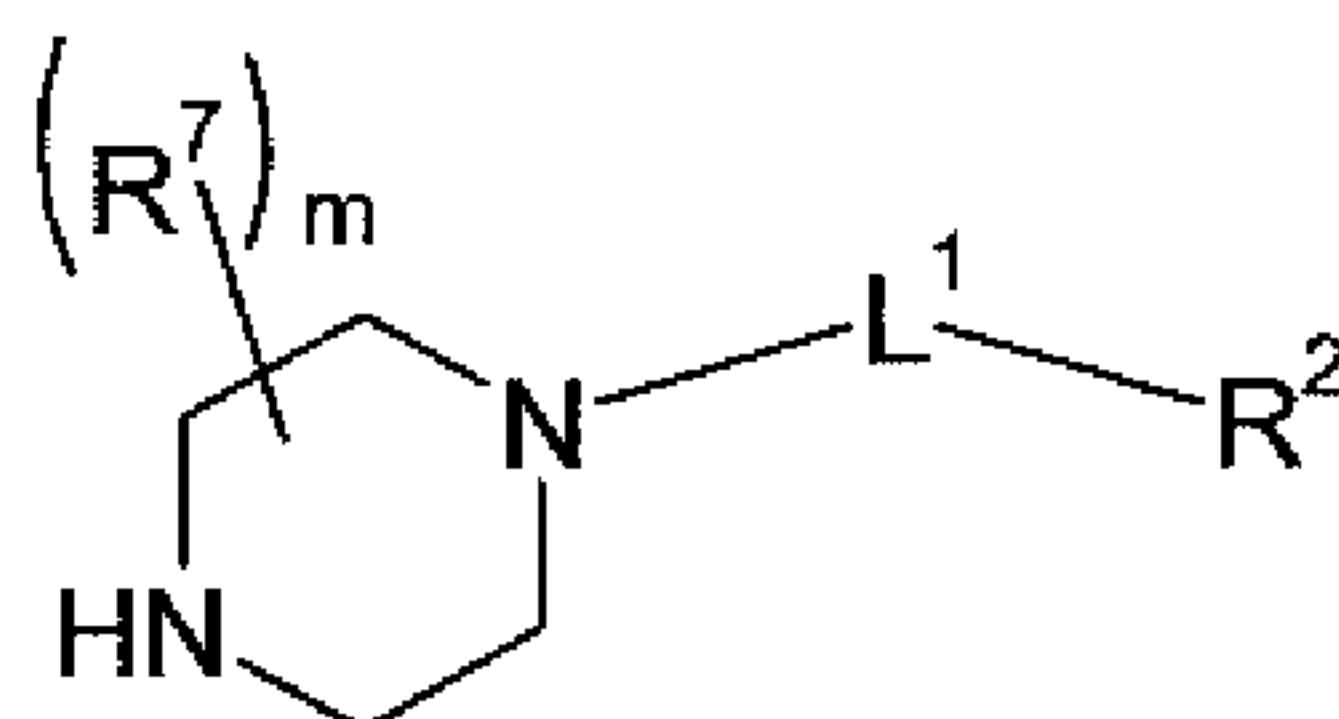
(IIIa)

5 dans laquelle m, R² et R⁷ sont tels que définis pour la formule (Ia).

Les produits de départ sont commerciaux ou peuvent être facilement préparés par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en chimie organique.

Pour la préparation du composé de formule (Ib), le même procédé (P2) s'applique avec le

10 composé de formule (IIIb)



(IIIb)

dans laquelle L¹, n, m, R² et R⁷ ont les définitions données pour la formule (Ib).

Les produits de départ sont commerciaux ou peuvent être facilement préparés par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en chimie organique.

15

Les composés de la présente invention sont utiles comme médicament. Ils sont notamment utiles pour le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulino-résistance (ou syndrome X), notamment du diabète de type II.

20

L'invention concerne également l'utilisation des composés selon l'invention en combinaison avec d'autres traitements, notamment au moins un autre agent anti-diabétique, par exemple choisi parmi l'insuline, les sulfonyle-urée (par exemple glibenclamide, glimepiride, glipizide), les thiazoline-diones, les glinides, le DPP-IV inhibiteur (inhibiteur de dipeptidylpeptidase), le GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) ou ses analogues.

25

De façon avantageuse, les composés de l'invention présentent une forte activité d'inhibition de la néoglucogenèse.

De façon avantageuse, les composés de l'invention présentent une activité de consommation du glucose.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé selon l'invention pour la préparation d'un médicament.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé selon l'invention pour la préparation d'un médicament pour le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulino-résistance (ou syndrome X), notamment du diabète de type II.

La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un composé selon l'invention. Ces compositions peuvent également comprendre un véhicule et/ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous toutes formes connues par l'homme du métier, notamment sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, permuqueuse ou percutanée, de préférence par voie orale.

Les compositions selon l'invention seront présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de suppositoires ou de capsules rectales, de solutions de ou suspensions, pour l'usage percutané, dans un solvant polaire ou l'usage permuqueux.

Les excipients qui conviennent pour de telles administrations sont les dérivés de la cellulose ou la cellulose microcristalline, les carbonates alcalino-terreux, le phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour des formes solides.

Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylène glycol sont les excipients préférés.

Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

La posologie peut varier dans des limites importantes en fonction de l'indication thérapeutique, et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

L'invention concerne également une composition comprenant à titre de principe actif au moins un composé selon l'invention en association avec au moins un autre agent anti-diabétique, par exemple choisi parmi l'insuline, les sulfonyle-urée (par exemple glibenclamide, glimepiride, glipizide), les thiazoline-diones, les glinides, le DPP-IV inhibiteur (inhibiteur de dipeptidylpeptidase), le GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) ou ses analogues.

Ces compositions comprennent également un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également une méthode de traitement de pathologies associées au syndrome d'insulino-résistance (ou syndrome X), notamment du diabète de type II, comprenant l'administration, au patient qui en a besoin, d'une quantité suffisante d'au moins un composé selon l'invention avec un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

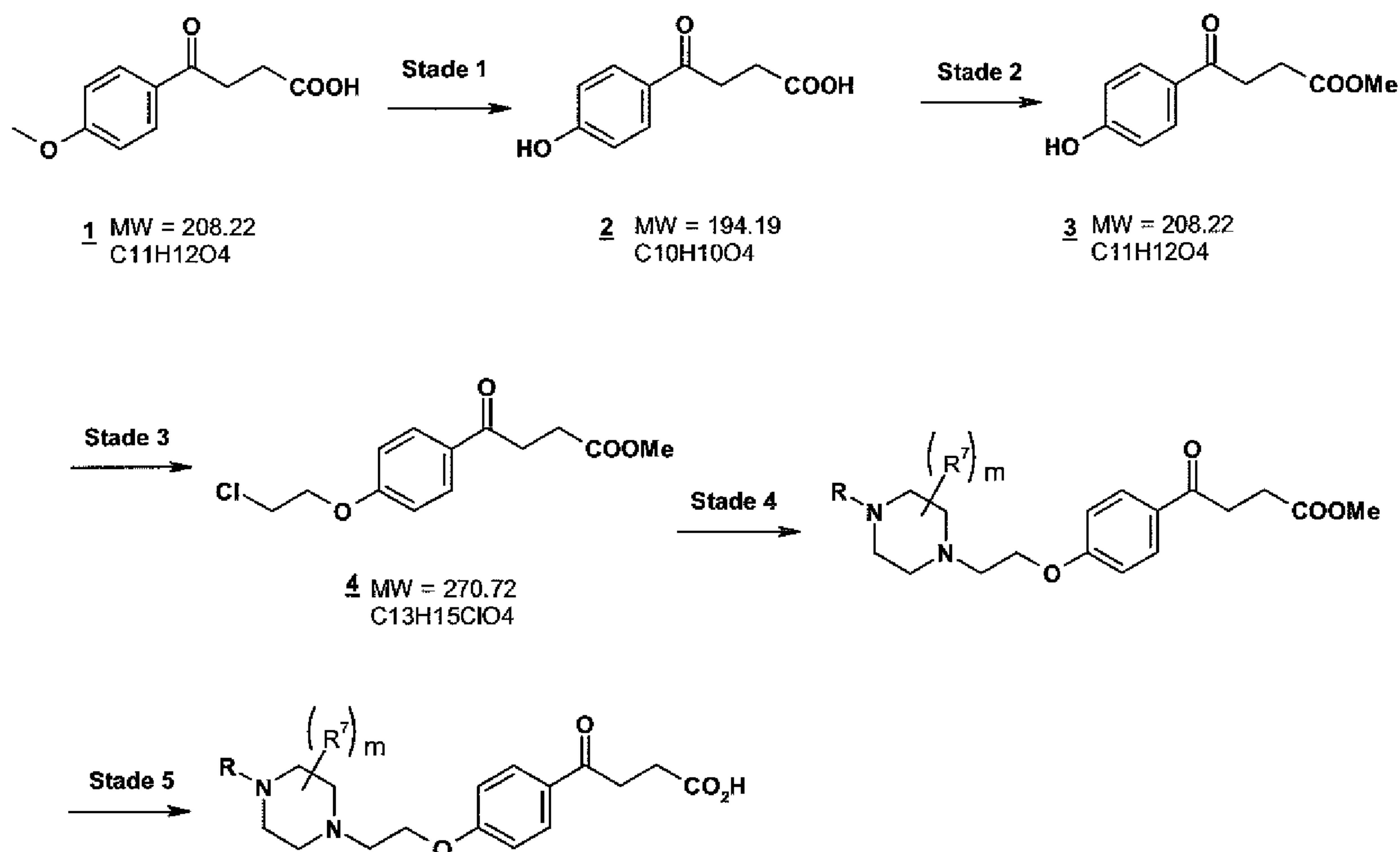
L'identification du patient qui a besoin du traitement ci-dessus indiqué est définie par l'homme du métier. Un vétérinaire ou un médecin peut identifier, par l'intermédiaire de tests cliniques, d'examen physique, de tests ou diagnostics biologiques et par l'historique familial et/ou médical, les sujets qui ont besoin d'un tel traitement.

On entend par quantité suffisante, une quantité de composé selon la présente invention efficace pour prévenir ou traiter des conditions pathologiques. La quantité suffisante peut être déterminée par l'homme du métier, par l'intermédiaire de technique conventionnelle et par l'observation des résultats obtenus dans des circonstances analogues. Pour déterminer la quantité suffisante différents facteurs doivent être pris en compte par l'homme du métier, notamment et sans y être limité : le sujet, sa taille, son âge, son état de santé général, la maladie impliquée et son degré de sévérité ; la réponse du sujet, le type de composé, le mode d'administration, la biodisponibilité de la composition administrée, le dosage, l'utilisation concomitante d'autres concomitante d'autres médicaments, etc. De préférence, 5 à 500 mg/jour du composé selon l'invention sont administrés au patient en une ou plusieurs prises, de préférence en une prise.

La présente invention concerne également une méthode de traitement de pathologies associées au syndrome d'insulino-résistance (ou syndrome X), notamment du diabète de type II, comprenant l'administration, au patient qui en a besoin, d'une quantité suffisante d'au moins un composé selon l'invention avec un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable et d'au moins un autre agent antidiabétique, par exemple choisi parmi l'insuline, les sulfonyle-urée (par exemple glibenclamide, glimepiride, glipizide), les thiazoline-diones, les glinides, le DPP-IV inhibiteur (inhibiteur de dipeptidylpeptidase), le GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) ou ses analogues.

La présente invention va maintenant être décrite à l'aide d'exemples non limitatifs.

Exemple 1. Schéma générale de préparation des composés pour lesquels R¹ représente C(O)CR³R⁴CR⁵R⁶C(O)OH



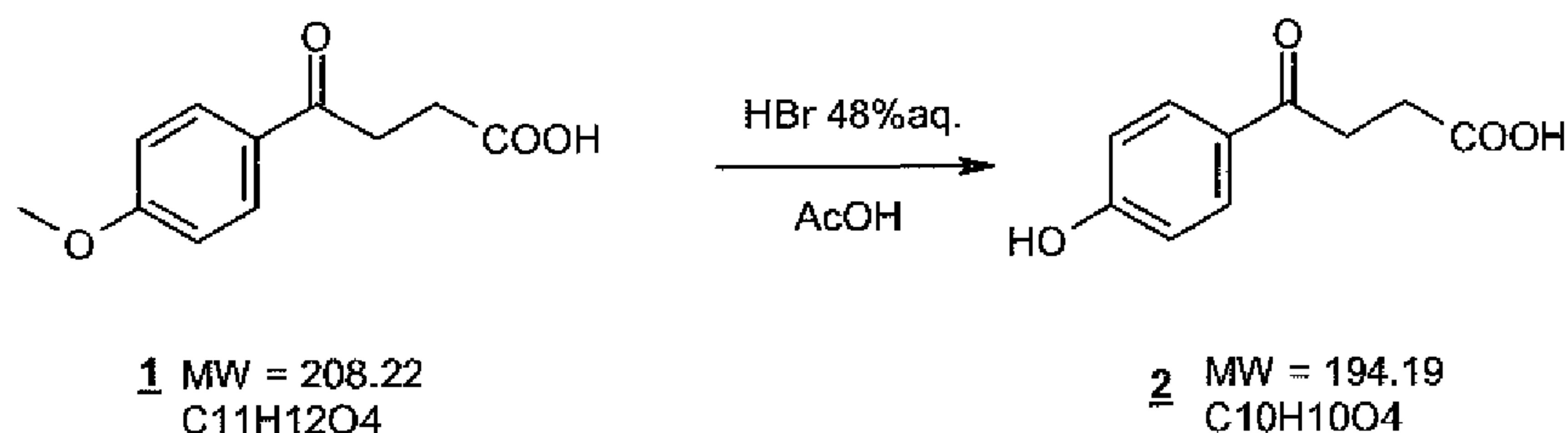
5 La première étape est une étape de déméthylation pouvant être réalisée par réaction de HBr en milieu acide acétique.

La seconde étape est une réaction d'estérification pouvant être réalisée par réaction avec le méthanol en présence d'acide sulfurique.

Les étapes 3 et 4 sont des étapes de substitution nucléophile.

10 L'étape 5 peut être réalisée notamment par hydrolyse acide ou saponification.

Etape 1 : Déméthylation



15 Equipement : Ballon de 1L équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant – Bain d'huile.

Le 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutanone 1 (40g) est mis en solution dans l'acide acétique (360ml) et l'acide bromhydrique à 48% aqueux (120ml). Le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pour la nuit.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : Heptane/Acétate d'éthyle : 1/1).

- 5 Après une nuit d'agitation dans ces conditions, on observe la disparition de l'éther de départ 1 au profit d'un produit plus polaire.

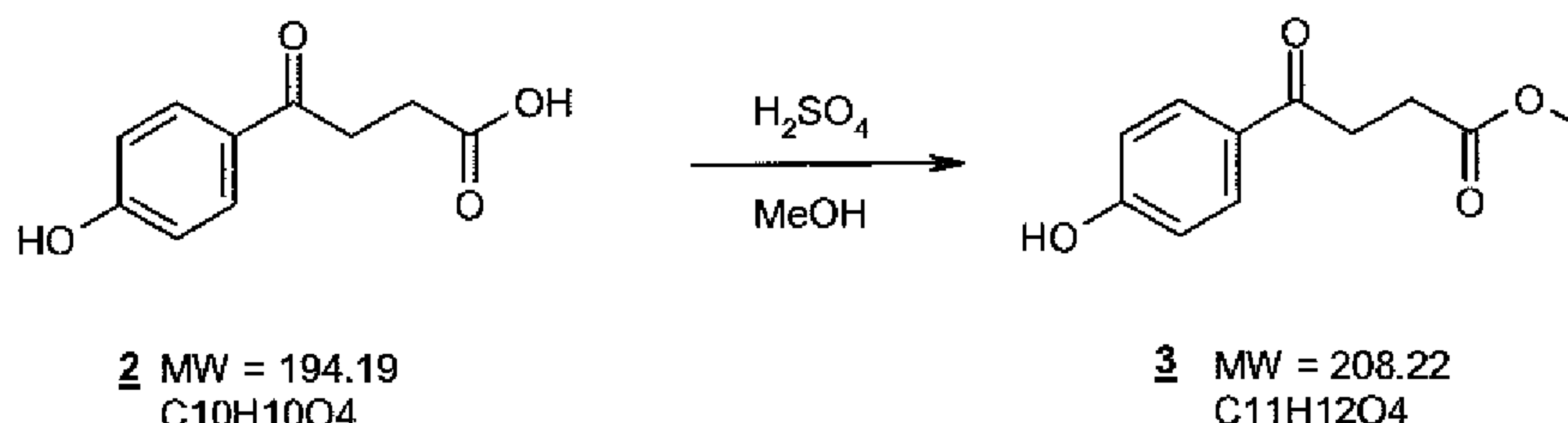
Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Une fois rassemblées, les phases organiques sont lavées une fois par une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour fournir un solide (38g).

L'analyse RMN-1H du brut réactionnel révèle la présence du phénol 2 attendu en mélange avec près de 6% d'éther de départ.

Rendement quantitatif.

15

Etape 2 : Estérification



20 Equipement : Tricol de 1L équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et placé sous balayage d'azote - Bain d'huile.

Le dérivé 4-(4-hydroxyphényl)-4-oxobutanoïque acide 2 (48g) est mis en solution dans le méthanol (480ml) avant de couler lentement l'acide sulfurique (48ml). La solution ainsi obtenue est chauffée à 70°C pour la nuit.

- 25 L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : Heptane/Acétate d'éthyle : 1/1). Après une nuit d'agitation dans ces conditions, on observe la disparition de l'acide de départ 2 au profit d'un produit moins polaire.

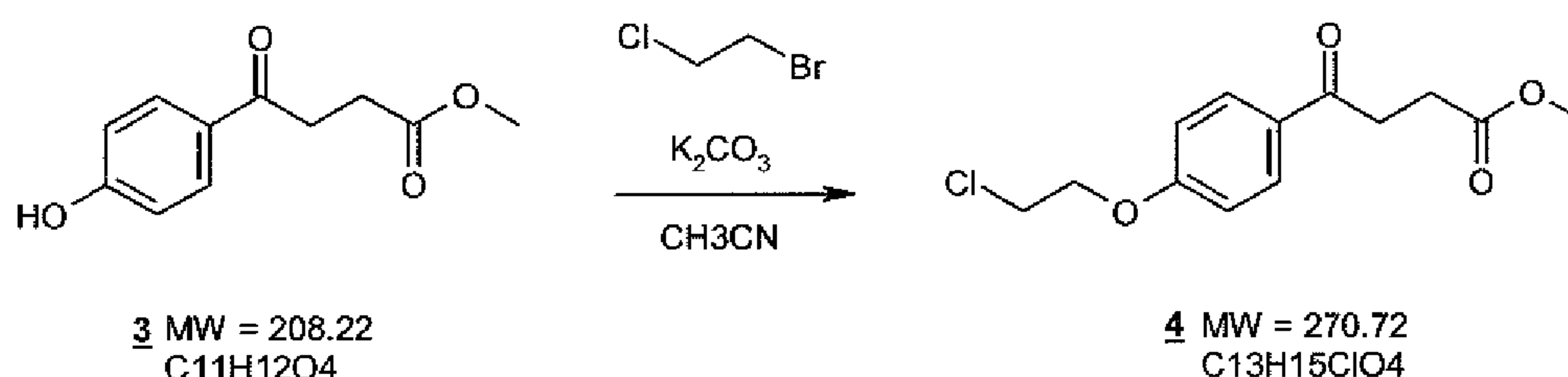
Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'eau (500ml) et par du dichlorométhane (500ml). Le milieu hétérogène est neutralisé, avec précaution, avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (pH 7-8). La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Une fois rassemblées, les phases organiques sont lavées une fois par une solution de chlorure de

30

sodium saturée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour fournir un solide (49.6g).

L'analyse RMN-1H du brut réactionnel révèle la présence de l'ester 3 attendu en mélange avec moins de 3% du composé 4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoate de méthyle. Rendement 96%.

Etape 3 : Substitution nucléophile



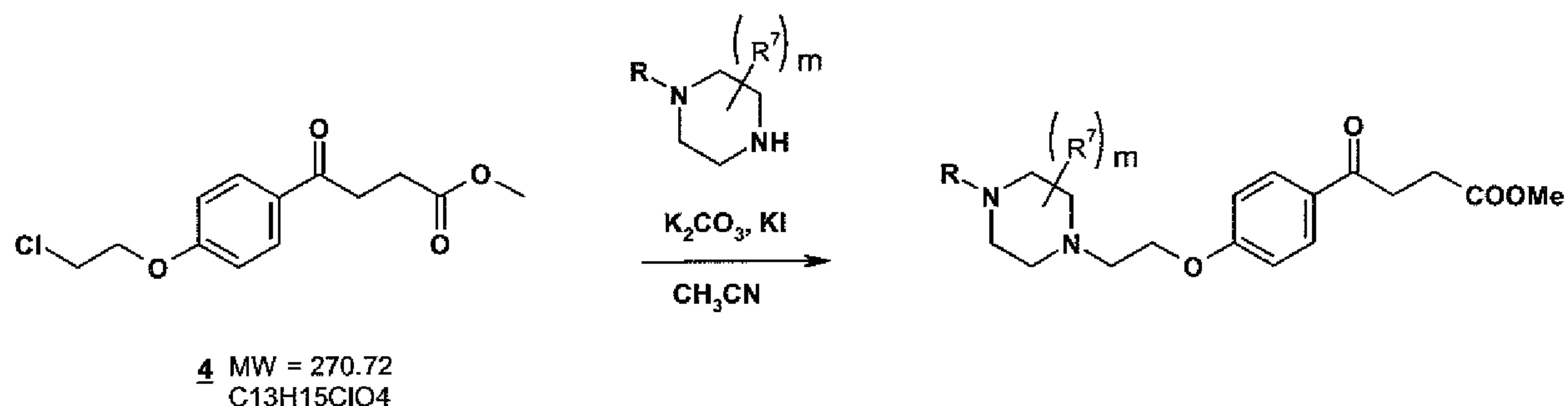
Equipement : Tricol de 1L équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et placé sous balayage d'azote – Bain d'huile.

Le 4-(4-hydroxyphényl)-4-oxobutanoate de méthyle 3 (49,6g) est mis en solution dans l'acétonitrile (400ml). Le carbonate de potassium (98,77g) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C avant de couler une solution de 1-bromo-2-chloroéthane (102,5g) dans l'acétonitrile (170ml). Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pour la nuit.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : Heptane/Acétate d'éthyle : 7/3). Après 24H d'agitation dans ces conditions, on observe la disparition de composé 3 au profit d'un produit moins polaire.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré pour éliminer le carbonate de potassium. Le carbonate de potassium est rincé avec de l'acétonitrile puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'eau (500ml) et la phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle (600ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution d'hydroxyde de sodium 1M (400ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour fournir un solide beige (61,44g).

L'analyse RMN-1H du brut réactionnel révèle la présence du dérivé chloré 4 attendu. Rendement 95%.

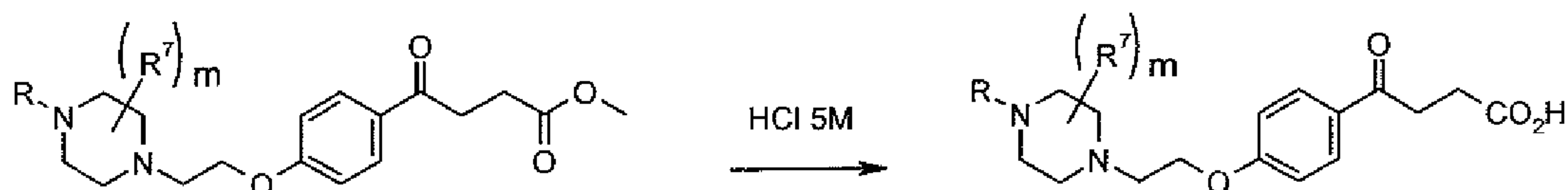
Etape 4 : Substitution nucléophile

- 5 Equipement : Appareil Stem équipé d'un système de chauffage et d'une agitation orbitale, Réacteurs de 9ml - Manifold - système d'évaporation multivac - Appareil pour extraction Allaxis

10 Sous balayage d'azote, le dérivé chloré **4** (500mg, 1,85mmol, 1éq.) est réparti dans les différents réacteurs puis mis en solution dans l'acétonitrile (5ml) en présence de R-pipérazine (1,85mmol, 1éq.), de carbonate de potassium (766mg, 5,54mmol, 3éq.) préalablement séché, de iodure de potassium (307mg, 1,85mmol, 1éq.). Après avoir réalisé un balayage d'azote, les réacteurs sont fermés et chauffés à 80°C.

15 Après 72 heures, le chauffage est arrêté. Après retour à température ambiante, les différents milieux réactionnels sont filtrés en parallèle sur cartouche Supelco reliée à un Manifold pour éliminer les sels inorganiques. Après rinçage par de l'acétonitrile, les filtrats sont concentrés à sec sous pression réduite à l'aide du multivac. Les résidus obtenus sont repris par de l'eau (20ml) et extraits trois fois, en parallèle sur appareil Allaxis, par de l'acétate d'éthyle (10ml). Les différentes phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, 20 filtrées puis concentrées sous pression réduite à l'aide du multivac.

Les différents bruts réactionnels sont purifiés par chromatographie sur colonne prépackée Redisep 40g, système Biotage SP4, en utilisant un gradient dichlorométhane / méthanol.

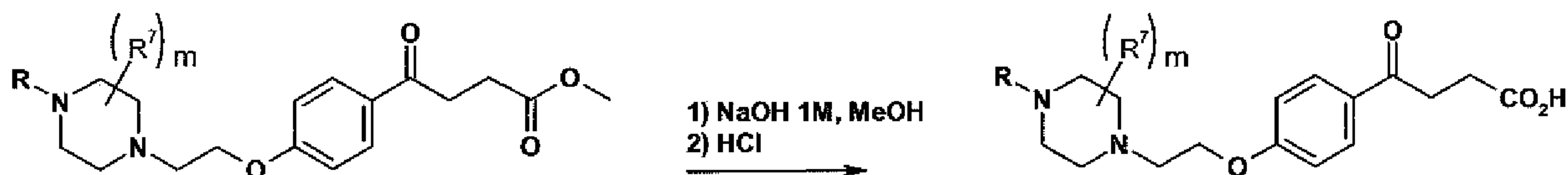
Etape 5 : Hydrolyse acide

5 Equipement : Syncore – Système de chauffage – agitation orbitale – Réacteurs de 50ml

Les différents esters sont mis en solution dans l'acide chlorhydrique 5 puis les solutions sont chauffées à 90°C pendant 2 heures. Un contrôle par CCM (Eluant : dichlorométhane/Méthanol 98/2, révélation UV) du milieu réactionnel de chaque réacteur permet de vérifier la disparition des esters au profit de produits plus polaires.

10

Les milieux réactionnels sont concentrés à sec sous pression réduite au multivac. Les solides obtenus sont triturés avec de l'acétone (10V) puis filtrés sur fritté et séchés sous vide.

15 Etape 5 : Saponification

Equipement : Radley équipé de réacteurs et muni d'une agitation magnétique.

Les différents esters sont mis en solution dans le méthanol (4V) en présence d'une solution de soude 1M (8V). Après une nuit d'agitation dans ces conditions, un contrôle par CCM (Eluant : dichlorométhane/Méthanol 98/2, révélation UV) permet de vérifier la disparition des esters au profit de produits plus polaires.

20

Après concentration du méthanol, les différentes solutions aqueuses sont extraites par de l'acétate d'éthyle (5ml) puis acidifiées à pH 1 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 3M.

25

Les acides sont ensuite isolés par désalifcation en réalisant une élution des différentes solutions aqueuses sur résine Porapak Rxn.

Protocole de désalifcation :

- Conditionnement de la résine par 45ml de méthanol
- Déposer la phase aqueuse (4 à 5ml)
- Rincer par 100ml de méthanol
- Eluer par 100ml d'une solution d'ammoniaque 2M dans le méthanol

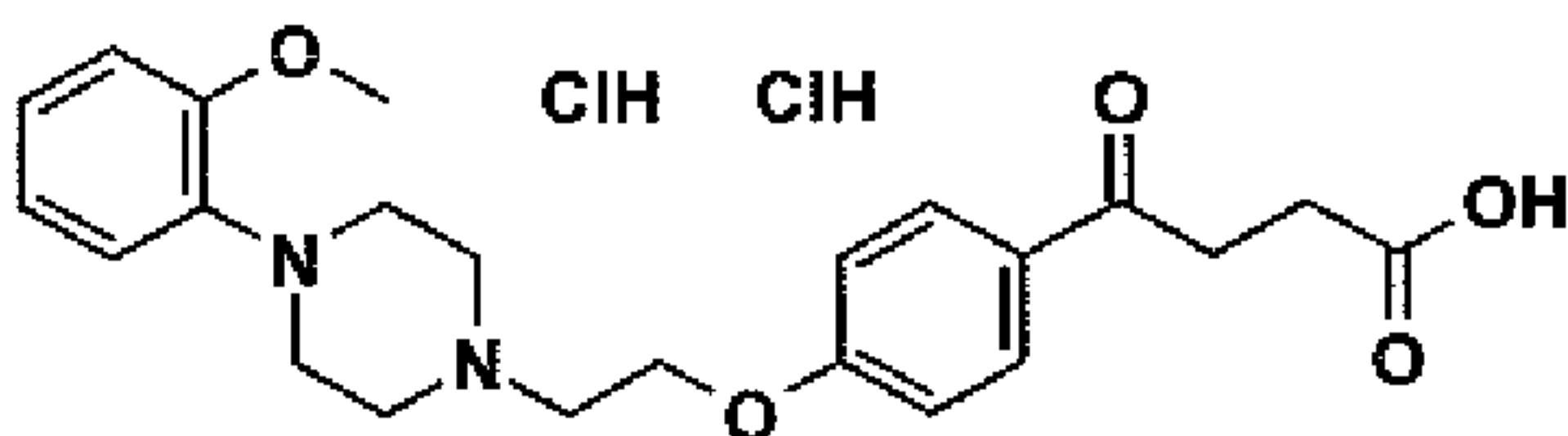
30

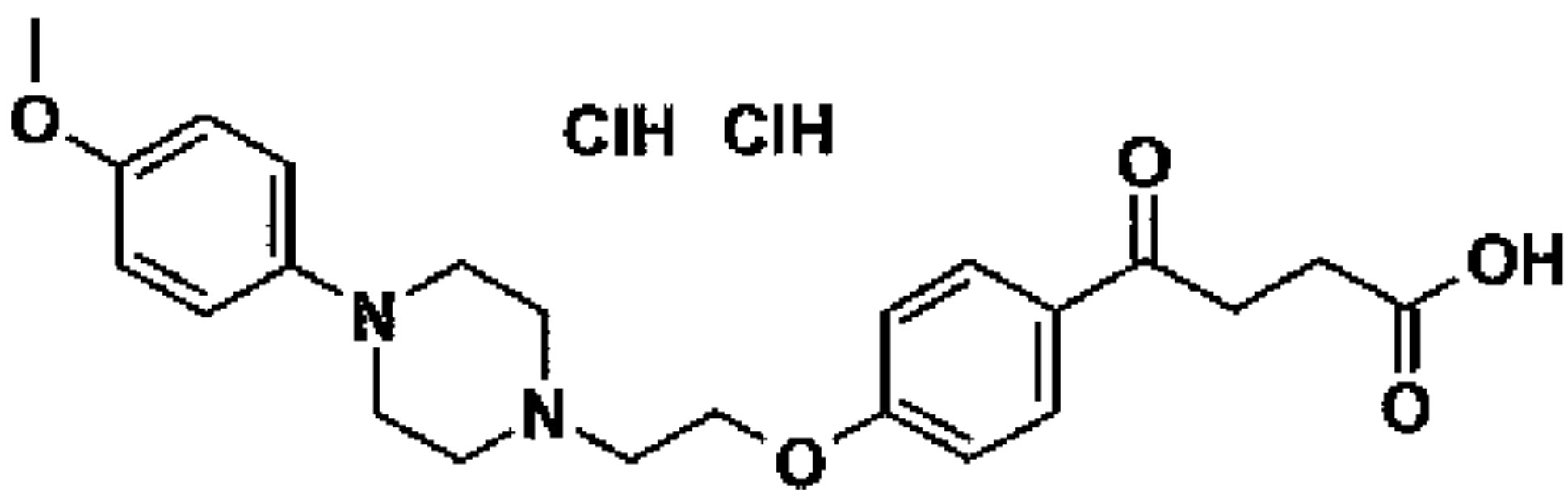
- Concentrer à sec sous pression réduite

Les solides obtenus après désalification sont triturés par de l'éther éthylique ou recristallisés dans l'acétonitrile.

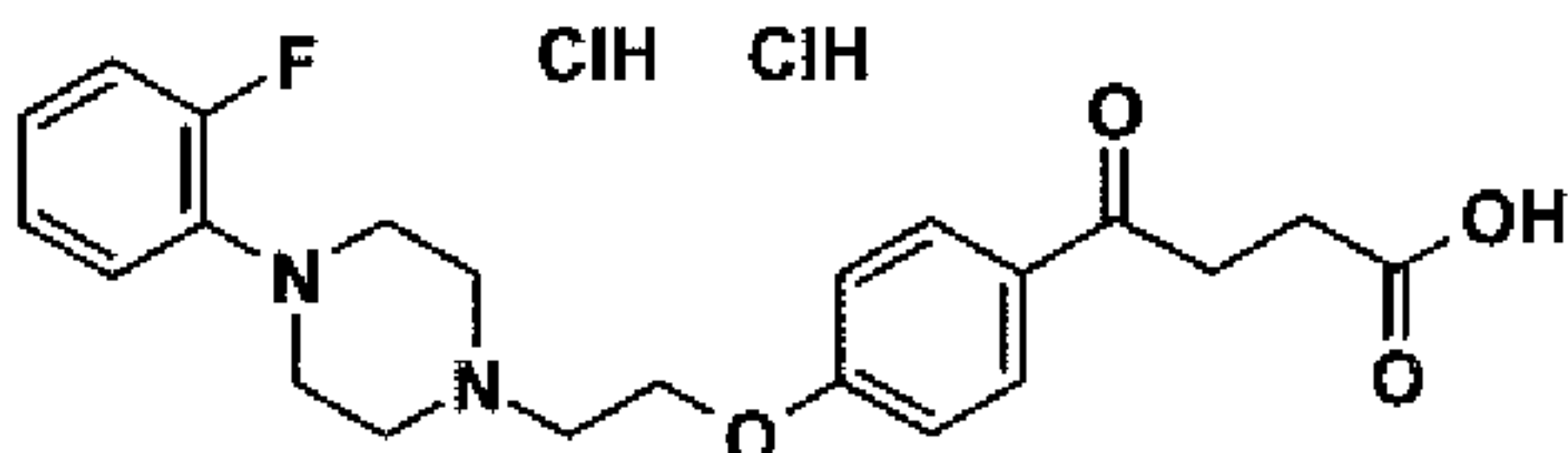
5 Exemple 2 : Obtention des composés selon l'invention

Les composés suivants ont été obtenus par mise en œuvre du schéma général de l'exemple 1 (étape 5 hydrolyse acide)

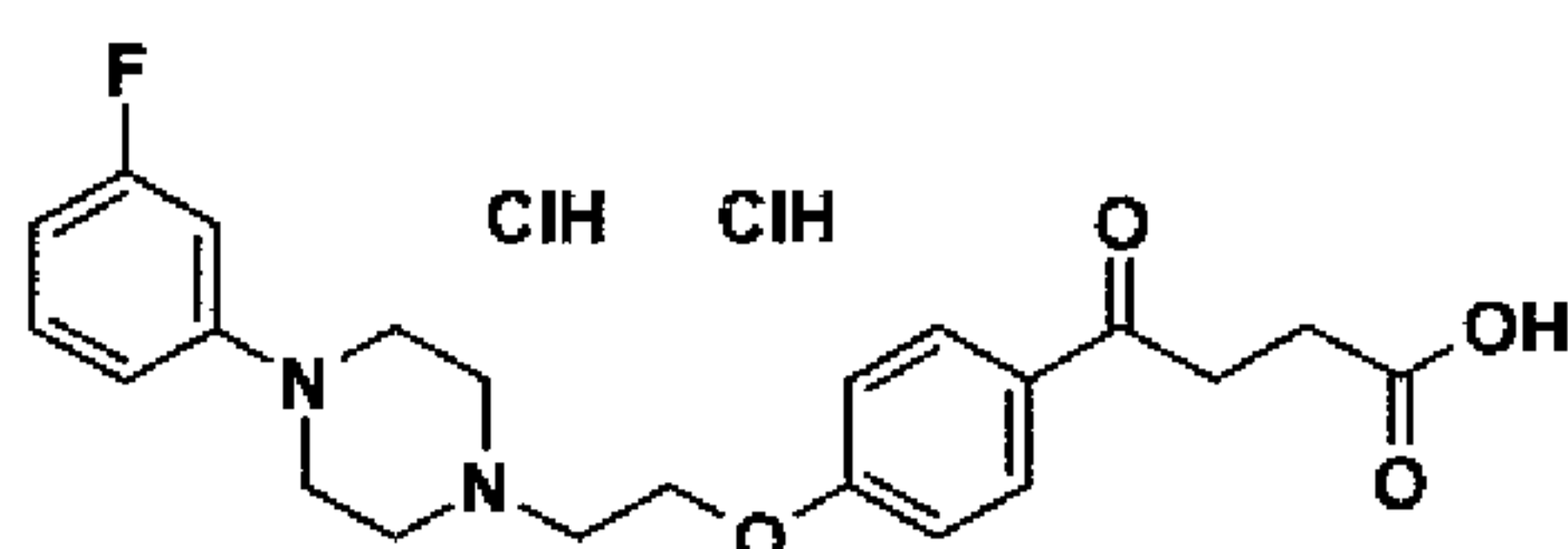
Rendement : 99%	Structure :	Composé 1
		
		Masse moléculaire : 485,41
		Formule brute : $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_5$
		Forme/couleur : Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.10 (t, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.33 (q, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.61-3.66 (m, 4H); 3.80 (s, 3H); 4.58 (t, 2H); 6.90-7.11 (m, 4H); 7.14 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 11.21 (s large, 1H)		
MS (ESI) : 413,12 (MH^+); 411,10 (MH^-) forme base		

Rendement : 85%	Structure :	Composé 2
		
		Masse moléculaire : 485,41
		Formule brute : $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_5$
		Forme/couleur : Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.12-3.23 (m, 4H); 3.23-3.35 (m, 2H); 3.59-3.70 (m, 9H); 4.58 (t, 2H); 6.87 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.99 (d, 2H); 11.38 (s large, 1H)		
MS (ESI) : 413,12 (MH^+); 411,10 (MH^-) forme base		

10

Rendement : 95%	Structure :	Composé 3
		
		Masse moléculaire : 473,38
		Formule brute : $C_{22}H_{27}Cl_2FN_2O_4$
		Forme/couleur : Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.18-3.41 (m, 6H); 3.50 (d, 2H); 3.63-3.70 (m, 4H); 4.59 (t, 2H); 7.00-7.23 (m, 6H); 7.99 (d, 2H); 11.49 (s large, 1H)		
MS (ESI) : 401,10 (MH^+); 399,2 (MH^-) forme base		

Rendement : 60% Structure : Composé 4

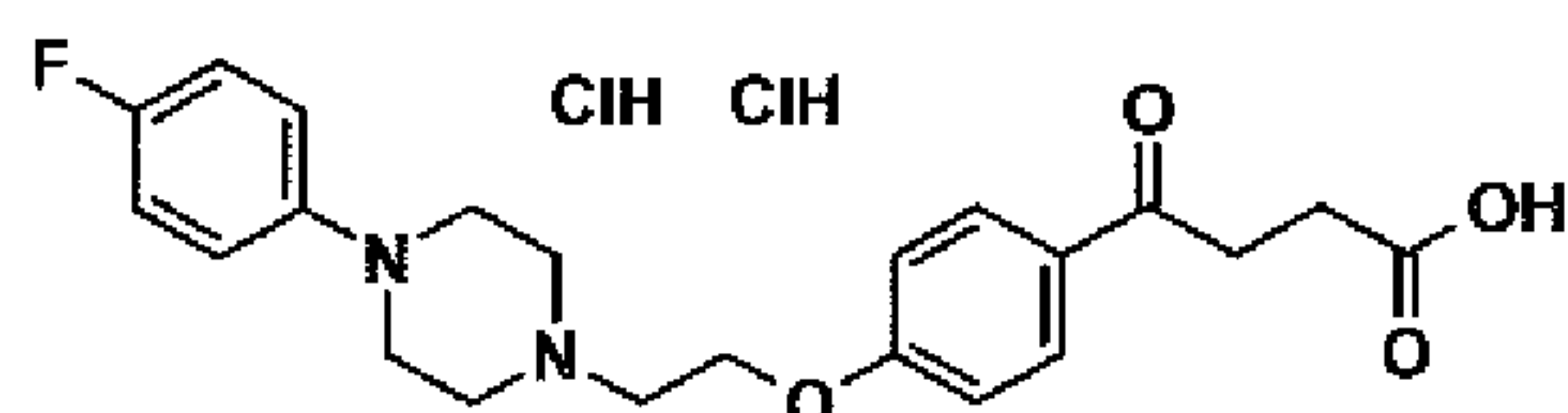


Masse moléculaire : 473,38
Formule brute : $C_{22}H_{27}Cl_2FN_2O_4$
Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.18-3.41 (m, 6H); 3.59-3.66 (m, 4H); 3.70-3.93 (m, 2H); 4.53-4.59 (m, 2H); 6.63 (t, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.87 (s, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.26 (q, 1H); 8.00 (d, 2H); 11.25 (s large, 1H); 12.15 (s large, 1H)

MS (ESI) : 401,20 (MH^+); 399,3 (MH^-) forme base

Rendement : 96% Structure : Composé 5

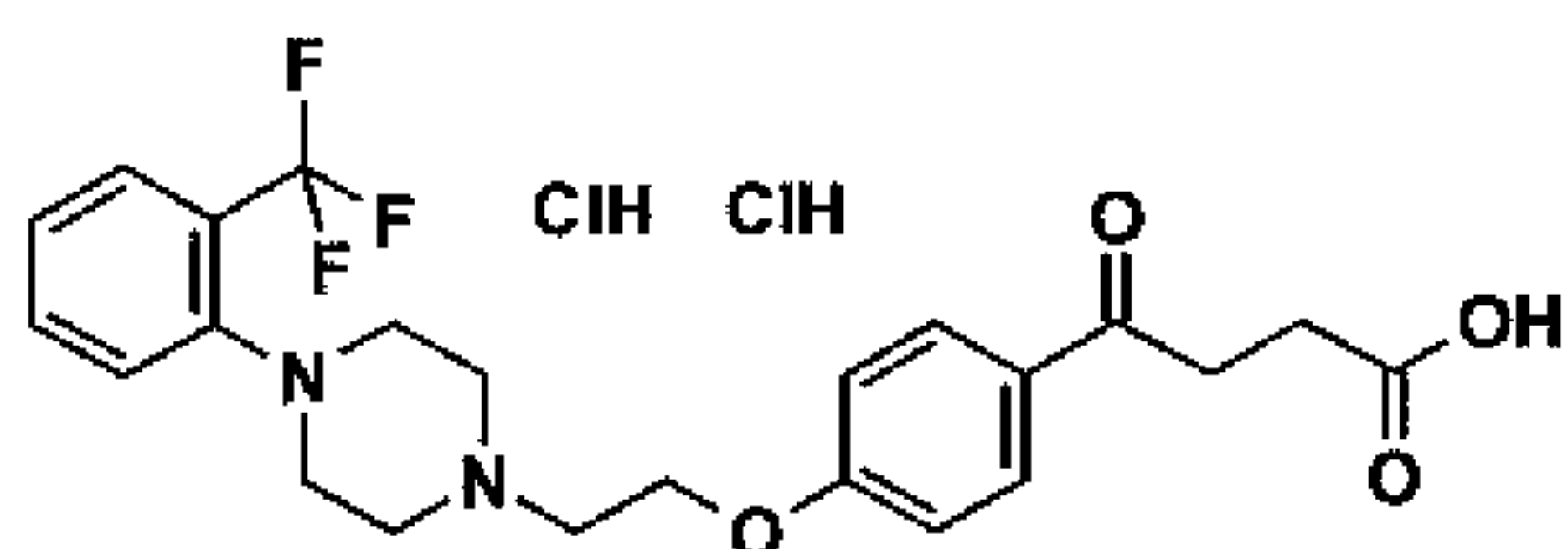


Masse moléculaire : 473,38
Formule brute : $C_{22}H_{27}Cl_2FN_2O_4$
Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.11-3.34 (m, 6H); 3.61-3.70 (m, 4H); 3.75 (d, 2H); 4.58 (t, 2H); 7.03-7.15 (m, 6H); 8.00 (d, 2H); 11.29 (s large, 1H)

MS (ESI) : 401,20 (MH^+); 399,3 (MH^-) forme base

Rendement : 80% Structure : Composé 6

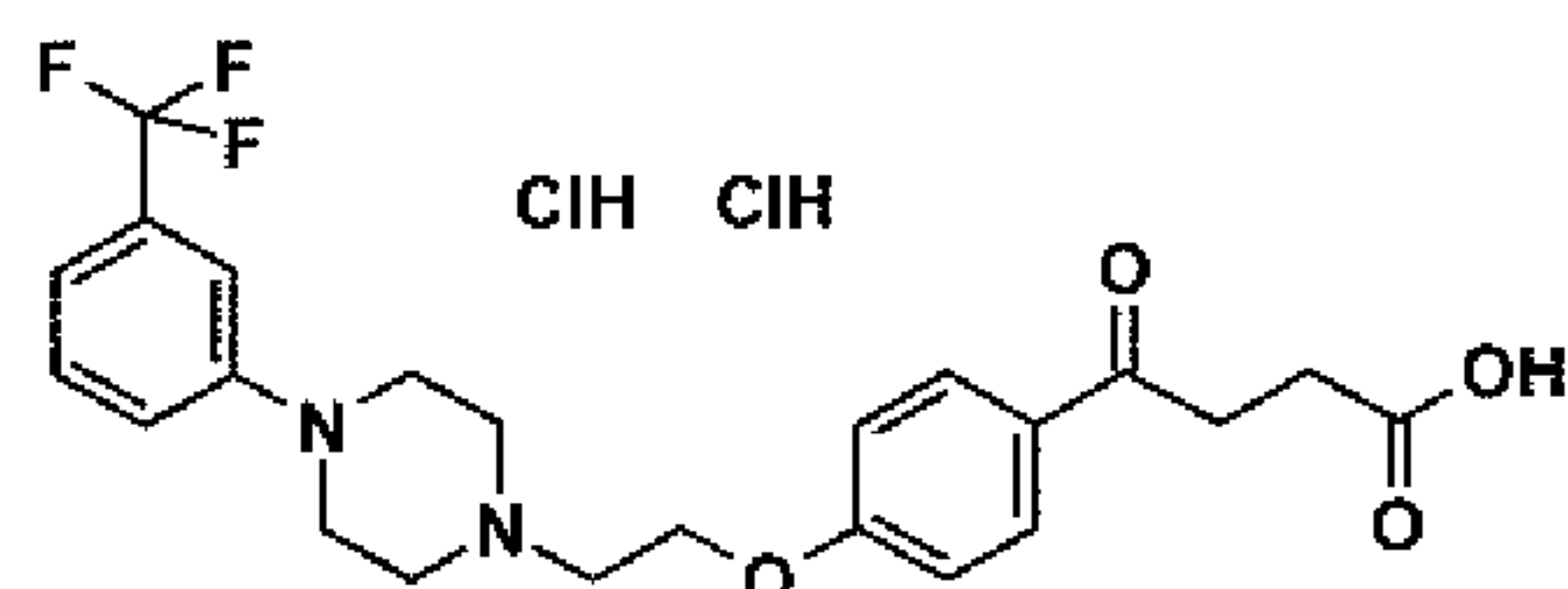


Masse moléculaire : 523,38
Formule brute : $C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$
Forme/couleur : Solide blanc cassé

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.10 (d, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.28-3.38 (m, 4H); 3.62-3.72 (m, 4H); 4.54-4.60 (m, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.41 (t, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 11.32 (s large, 1H); 12.15 (s large, 1H)

MS (ESI) : 451,20 (MH^+); 449,20 (MH^-) forme base

Rendement : 30% Structure : Composé 7



Masse moléculaire : 523,38
Formule brute : $C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$
Forme/couleur : Solide blanc cassé

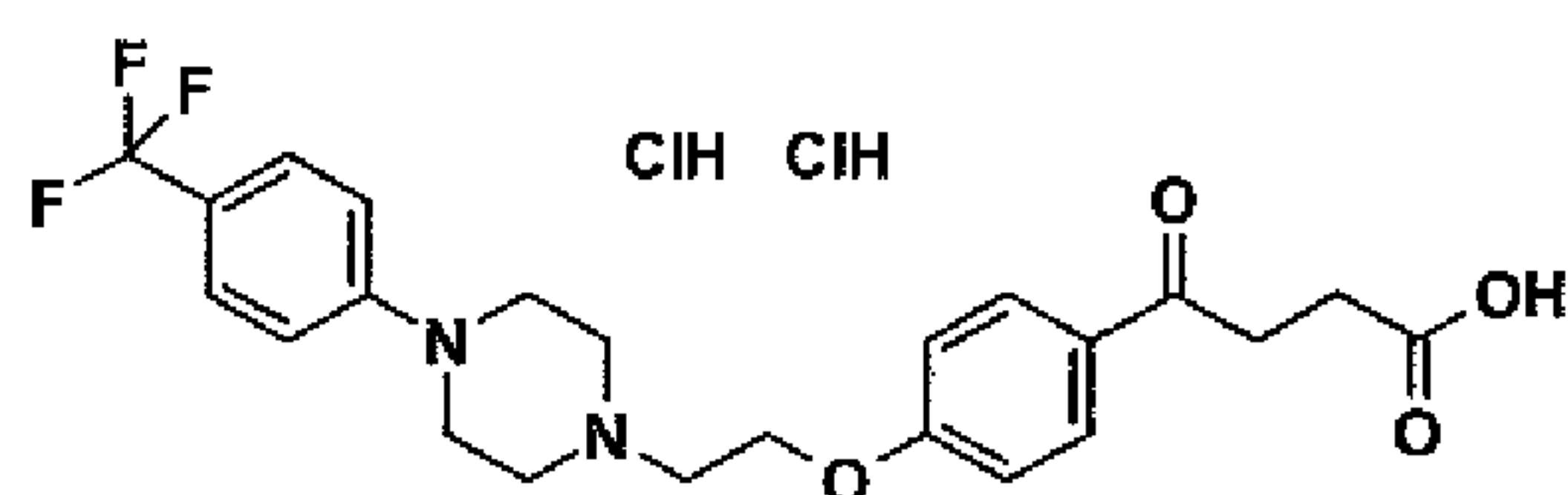
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.18-3.28 (m, 6H); 3.62-3.72 (m, 4H); 3.93-4.11 (m, 2H); 4.53-4.58 (m, 2H); 7.13 (d, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 8.00 (d, 2H); 11.21 (s large, 1H); 12.15 (s large, 1H)

MS (ESI) : 451,20 (MH^+); 449,20 (MH^-) forme base

Rendement : 20%

Structure :

Composé 8



Masse moléculaire : 523,38

Formule brute : $C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$

Forme/couleur : Solide blanc cassé

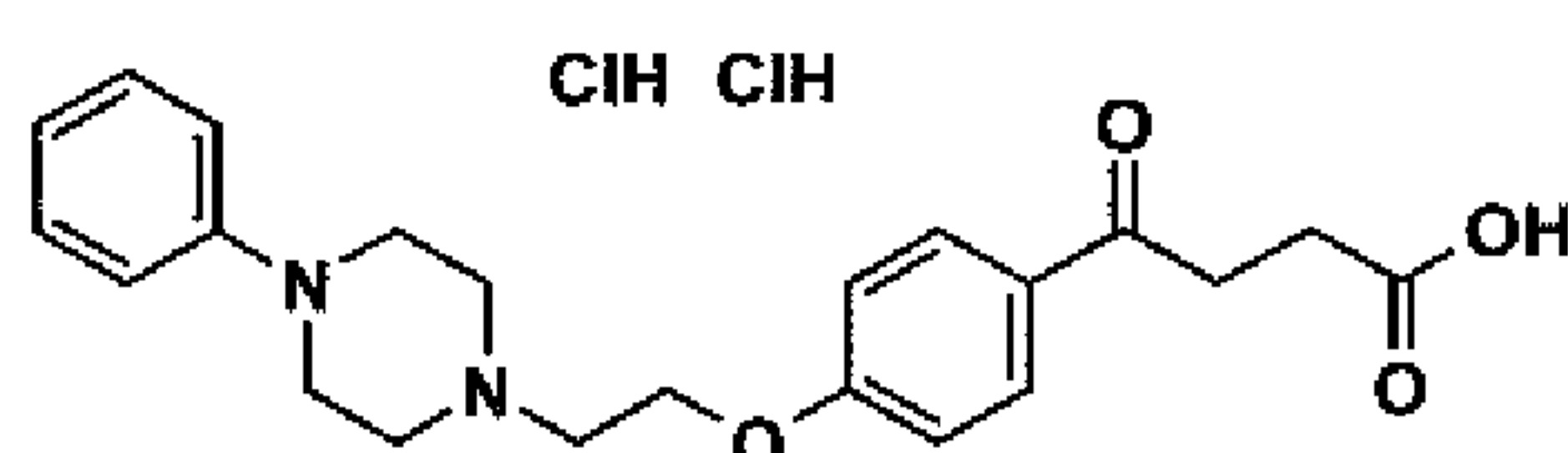
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.57 (t, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.29 (d, 4H); 3.62-3.72 (m, 4H); 4.02-4.10 (m, 2H); 4.52-4.58 (m, 2H); 7.11-7.15 (m, 4H); 7.58 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 11.10 (s large, 1H); 12.18 (s large, 1H)

MS (ESI) : 451,20 (MH^+); 449,20 (MH^-) forme base

Rendement : 78%

Structure :

Composé 9



Masse moléculaire : 455,39

Formule brute : $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_4$

Forme/couleur : Solide blanc

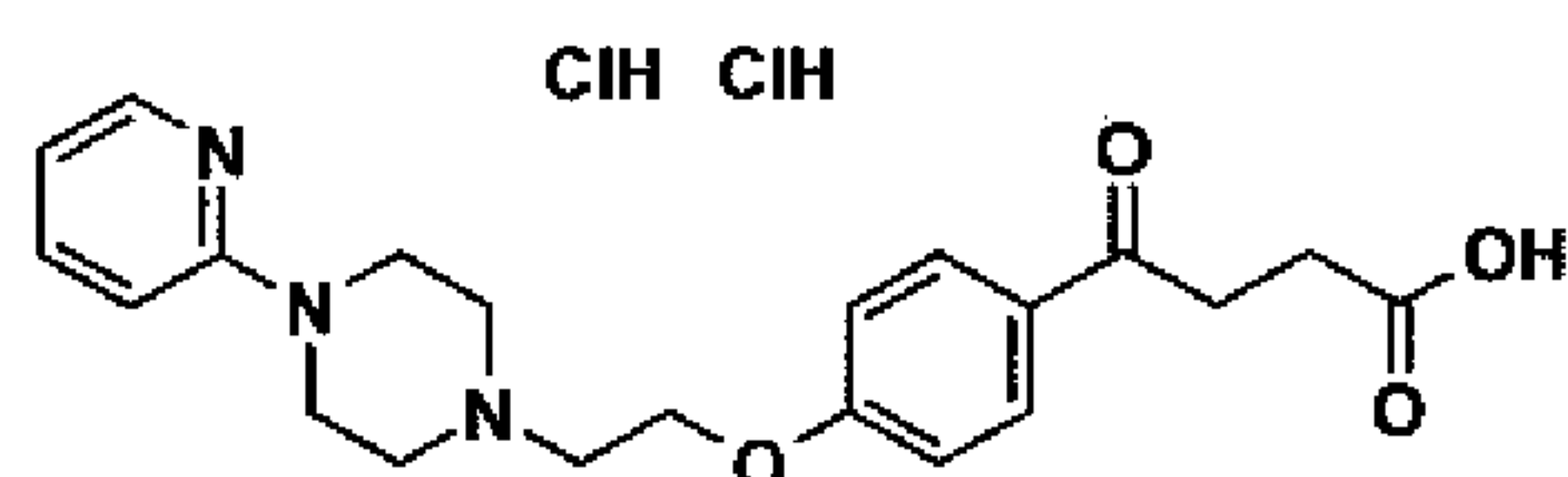
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.13-3.35 (m, 6H); 3.60-3.68 (m, 4H); 3.83 (d, 2H); 4.58 (t, 2H); 6.86 (t, 1H); 7.00 (d, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.26 (t, 2H); 8.00 (d, 2H); 11.36 (s large, 1H)

MS (ESI) : 383,20 (MH^+); 381,20 (MH^-) forme base

Rendement : 93%

Structure :

Composé 10



Masse moléculaire : 456,37

Formule brute : $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_4$

Forme/couleur : Solide blanc

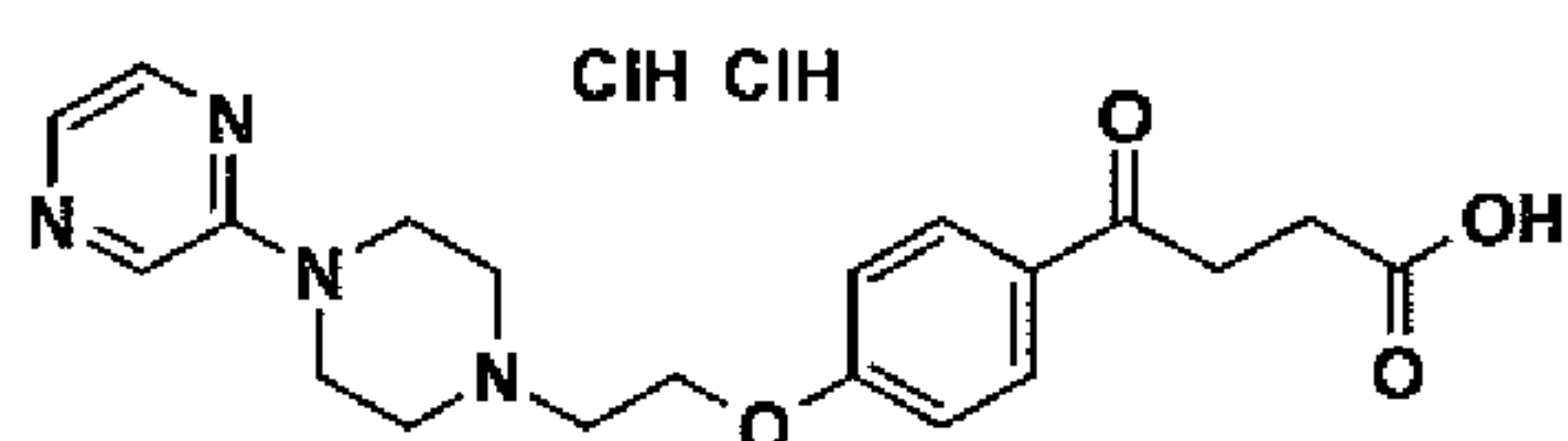
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.18-3.32 (m, 4H); 3.42-3.52 (m, 2H); 3.62-3.72 (m, 4H); 4.45 (d, 2H); 4.55 (t, 2H); 6.88 (t, 1H); 7.12-7.18 (m, 3H); 7.80-7.85 (m, 1H); 8.00 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 11.24 (s large, 1H)

MS (ESI) : 384,30 (MH^+); 382,20 (MH^-) forme base

Rendement : 99%

Structure :

Composé 11

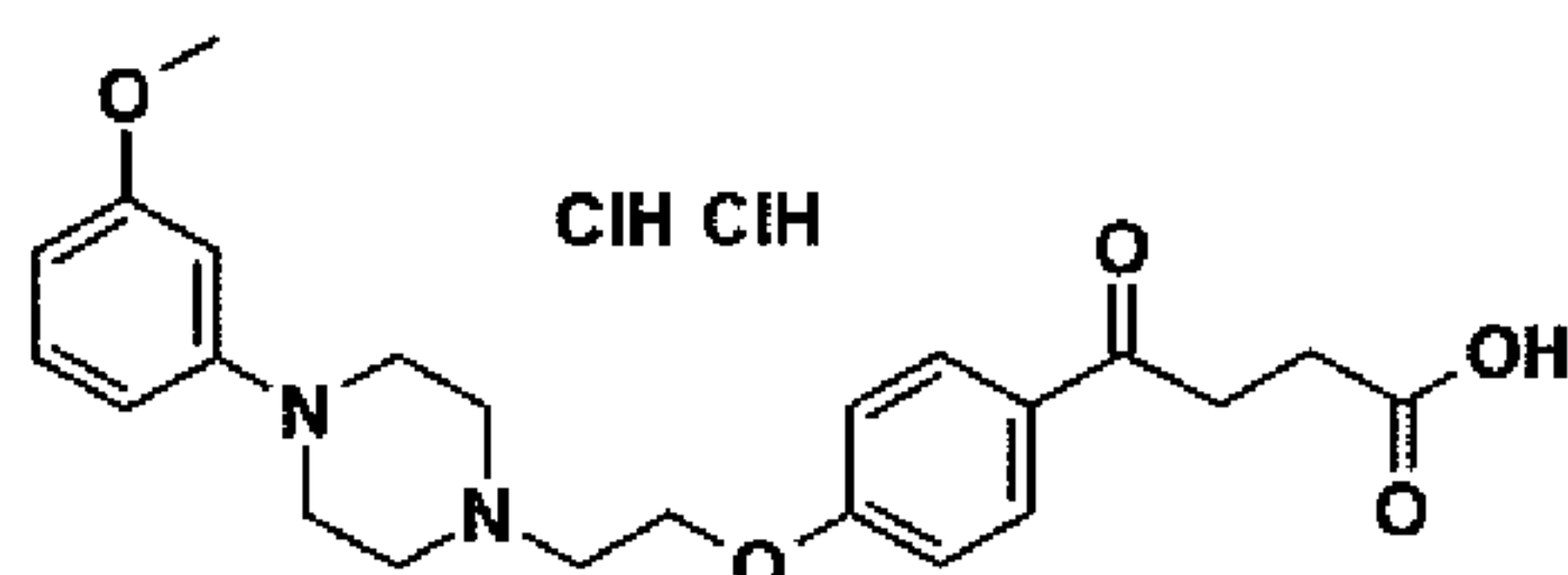
Formule brute : $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_4$

Forme/couleur : Solide jaune

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.18-3.28 (m, 4H); 3.45 (t, 2H); 3.58-3.67 (m, 4H); 4.47 (d, 2H); 4.57 (t, 2H); 7.13 (d, 2H); 7.96 (d, 1H); 8.00 (d, 2H); 8.18 (dd, 1H); 8.45 (dd, 1H); 11.52 (s large, 1H)

MS (ESI) : 385,20 (MH^+); 383,20 (MH^-) forme base

Rendement : 99% Structure : Composé 12

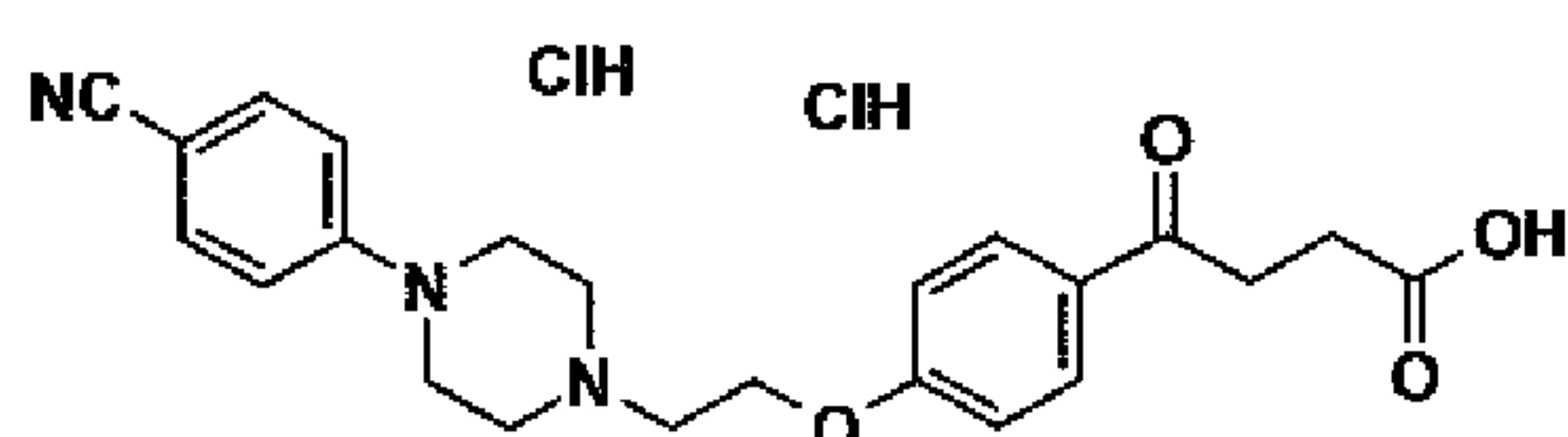


Masse moléculaire : 485,41
Formule brute : $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_5$
Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.12-3.33 (m, 6H); 3.61-3.67 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 3.84 (d, 2H); 4.57 (t, 2H); 6.45 (dd, 1H); 6.53 (s, 1H); 6.58 (dd, 1H); 7.10-7.19 (m, 3H); 8.00 (d, 2H); 11.21 (s large, 1H)

MS (ESI) : 413,20 (MH^+); 411,20 (MH^-) forme base

Rendement : 70% Structure : Composé 13

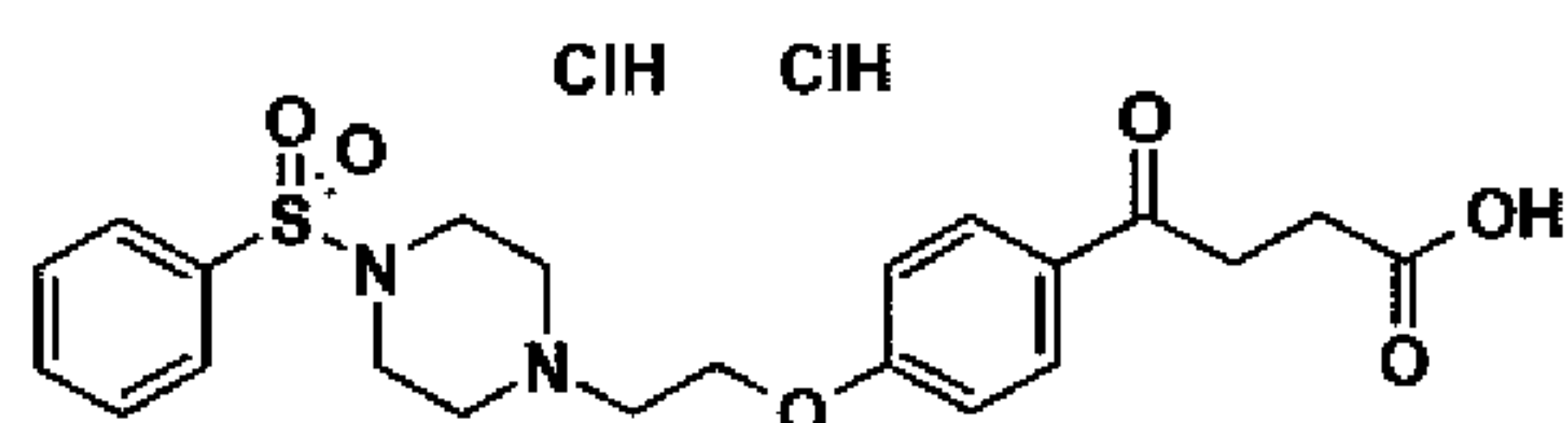


Masse moléculaire : 480,40
Formule brute : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_4$
Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.57 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.25-3.35 (m, 4H); 3.62-3.66 (m, 4H); 4.05-4.12 (m, 2H); 4.52-4.54 (m, 2H); 7.12 (dd, 4H); 7.67 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 10.79 (s large, 1H); 12.10 (s large, 1H)

MS (ESI) : 408,10 (MH^+); 406,00 (MH^-) forme base

Rendement : 50% Structure : Composé 14

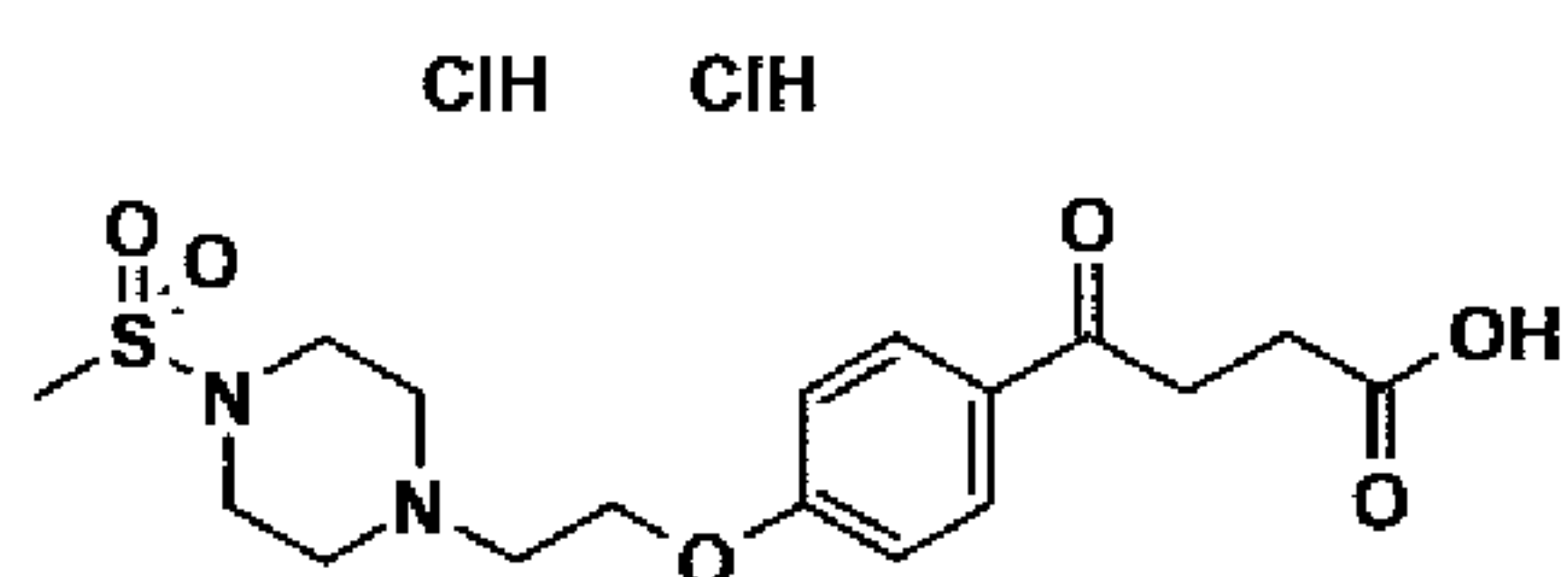


Masse moléculaire : 519,45
Formule brute : $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_6S$
Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 2.76 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.25-3.31 (m, 2H); 3.53-3.84 (m, 6H); 4.46 (t, 2H); 7.07 (d, 2H); 7.67-7.80 (m, 5H); 7.97 (d, 2H); 11.08 (s large, 1H); 12.13 (s large, 1H)

MS (ESI) : 447,00 (MH^+); 444,90 (MH^-) forme base

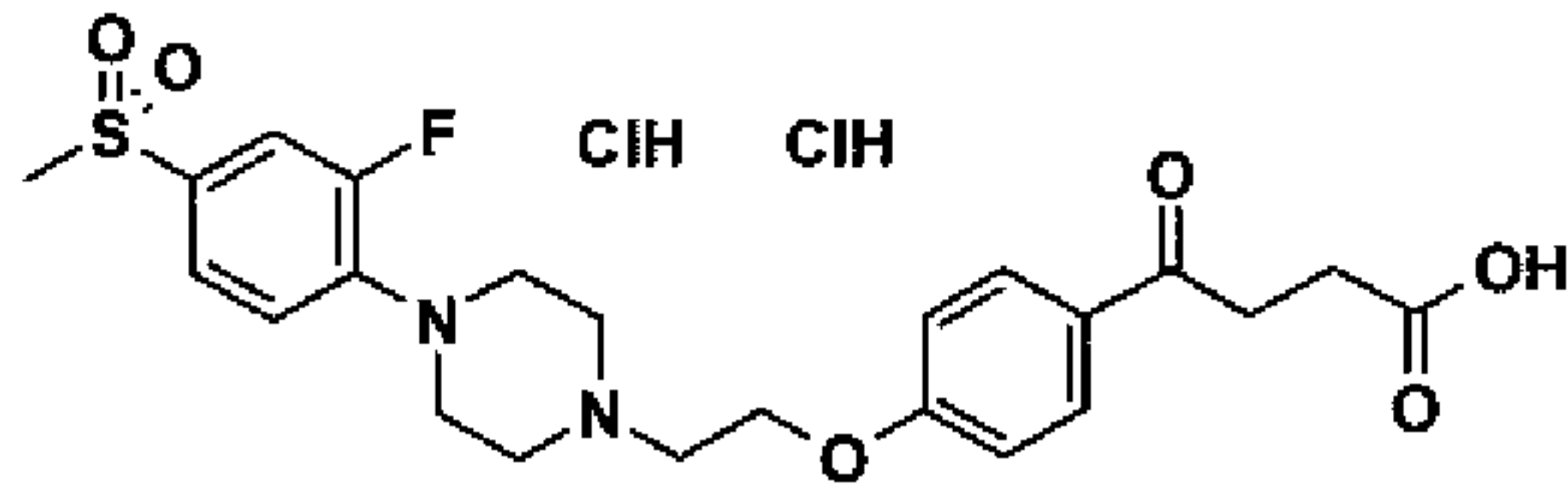
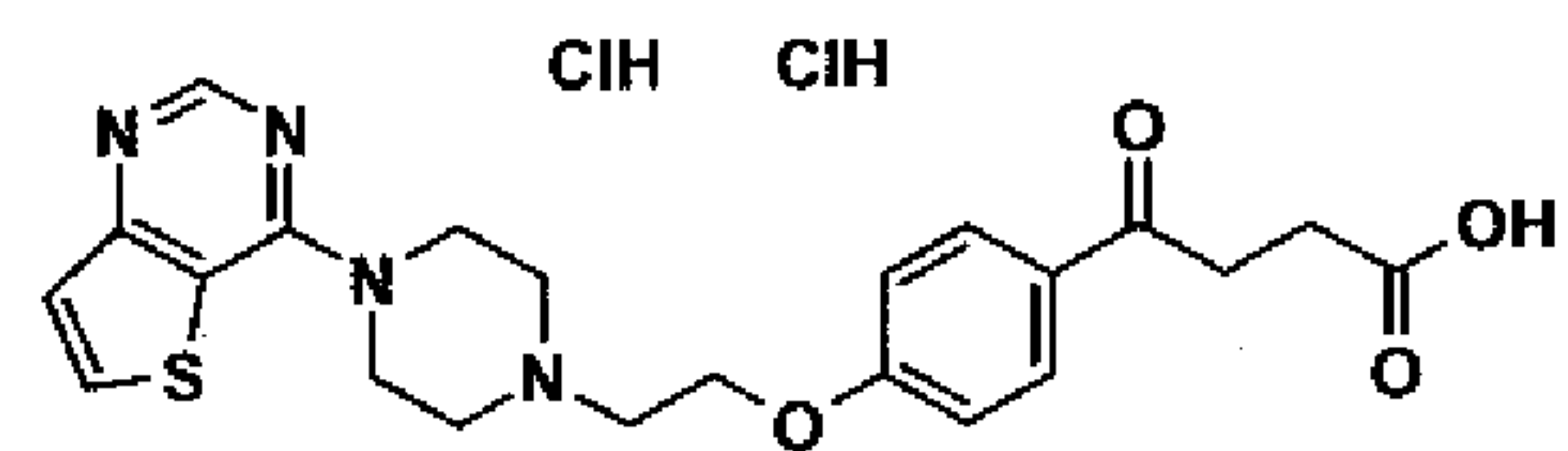
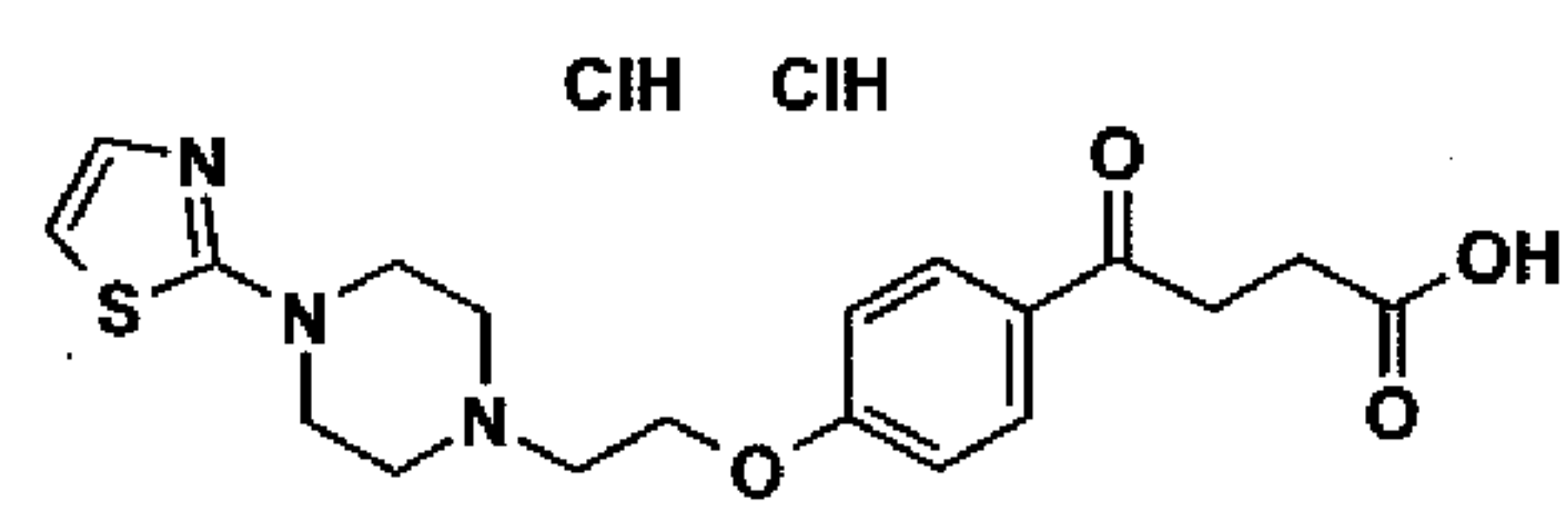
Rendement : 67% Structure : Composé 15



Masse moléculaire : 457,38
Formule brute : $C_{17}H_{26}Cl_2N_2O_6S$
Forme/couleur : Solide blanc

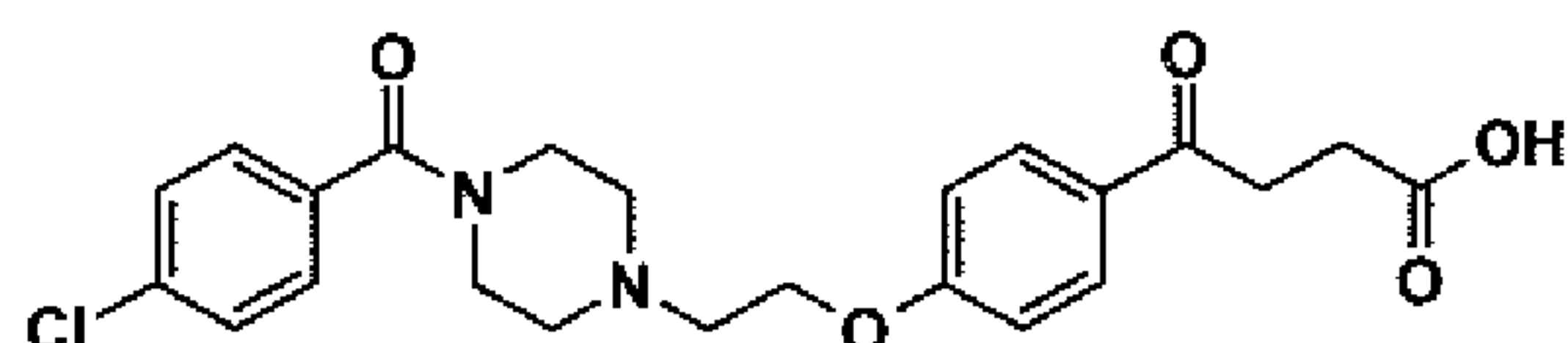
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.02 (s, 3H); 3.20 (t, 2H); 3.26-3.76 (m, 10H); 4.53 (t, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 11.38 (s large, 1H); 12.15 (s large, 1H)

MS (ESI) : 385,10 (MH^+); 383,10 (MH^-) forme base

Rendement : 74%	Structure :	Composé 16
		
		Masse moléculaire : 551,47 Formule brute : $C_{23}H_{29}Cl_2FN_2O_6S$ Forme/couleur : Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.56 (t, 2H); 3.19-3.23 (m, 6H); 3.31-3.37 (m, 4H); 3.64-3.75 (m, 5H); 4.53 (t, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.33 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.00 (d, 2H); 10.80 (s large, 1H); 12.14 (s large, 1H)		
MS (ESI) : 479,00 (MH^+); 476,90 (MH^-) forme base		
Rendement : 60%	Structure :	Composé 17
		
		Masse moléculaire : 513,45 Formule brute : $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_4S$ Forme/couleur : Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.57 (t, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.37-4.05 (m, 8H); 4.57 (t, 2H); 4.87-4.90 (m, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 8.00 (d, 2H); 8.59 (d, 1H); 8.89 (s, 1H); 12.10 (s large, 1H)		
MS (ESI) : 441,00 (MH^+); 439,00 (MH^-) forme base		
Rendement : 69%	Structure :	Composé 18
		
		Masse moléculaire : 462,40 Formule brute : $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_4S$ Forme/couleur : Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.57 (t, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.29-3.38 (m, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.63-3.70 (m, 4H); 4.05 (d, 2H); 4.54 (t, 2H); 7.01 (d, 1H); 7.13 (d, 2H); 7.26 (d, 1H); 8.00 (d, 2H); 11.21 (s large, 1H)		
MS (ESI) : 390,00 (MH^+); 388,00 (MH^-) forme base		

Les composés suivants ont été obtenus par mise en œuvre du schéma général de l'exemple 5 (étape 5 saponification)

Rendement : 55% Structure : Composé 19

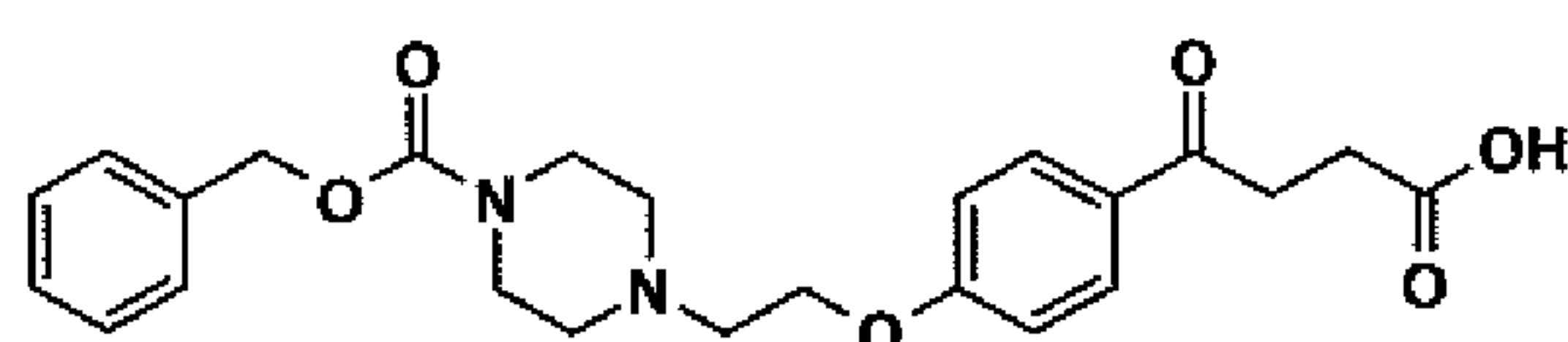


Masse moléculaire : 444,92
 Formule brute : $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$
 Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.41 (t, 2H); 2.44-2.57 (m, 4H); 2.76 (t, 2H); 3.11 (t, 2H); 3.28-3.38 (m, 2H); 3.59-3.66 (m, 2H); 4.17 (t, 2H); 7.04 (d, 2H); 7.47 (dd, 4H); 7.93 (d, 2H)

MS (ESI) : 444,90 (MH^+); 442,90 (MH^-)

Rendement : 50% Structure : Composé 20

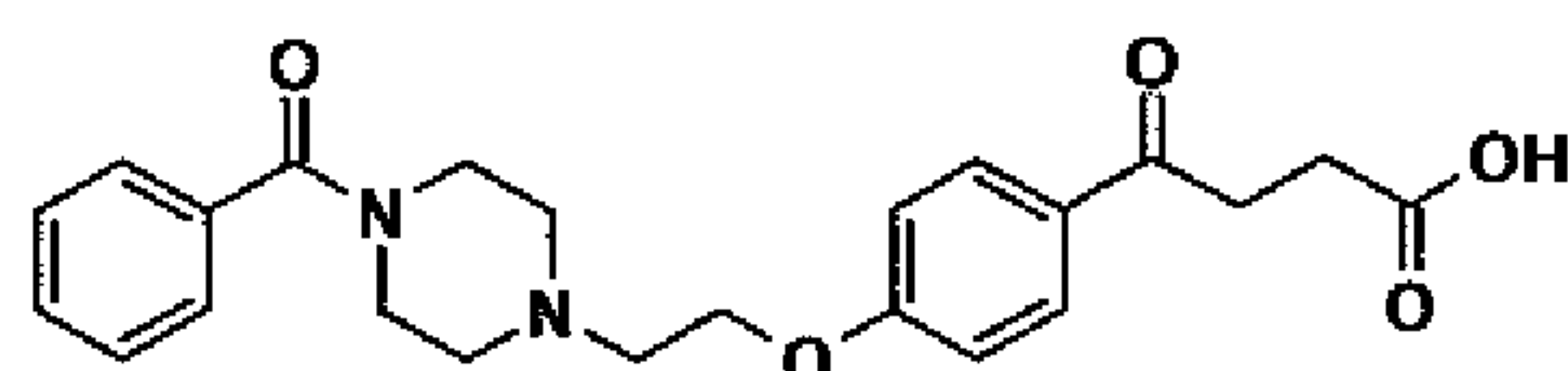


Masse moléculaire : 440,50
 Formule brute : $C_{24}H_{28}N_2O_6$
 Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.40 (t, 2H); 2.44-2.51 (m, 4H); 2.74 (t, 2H); 3.09 (t, 2H); 3.36-3.44 (m, 4H); 4.16 (t, 2H); 5.07 (s, 2H); 7.04 (d, 2H); 7.29-7.40 (m, 5H); 7.92 (d, 2H)

MS (ESI) : 440,90 (MH^+); 438,90 (MH^-)

Rendement : 47% Structure : Composé 21

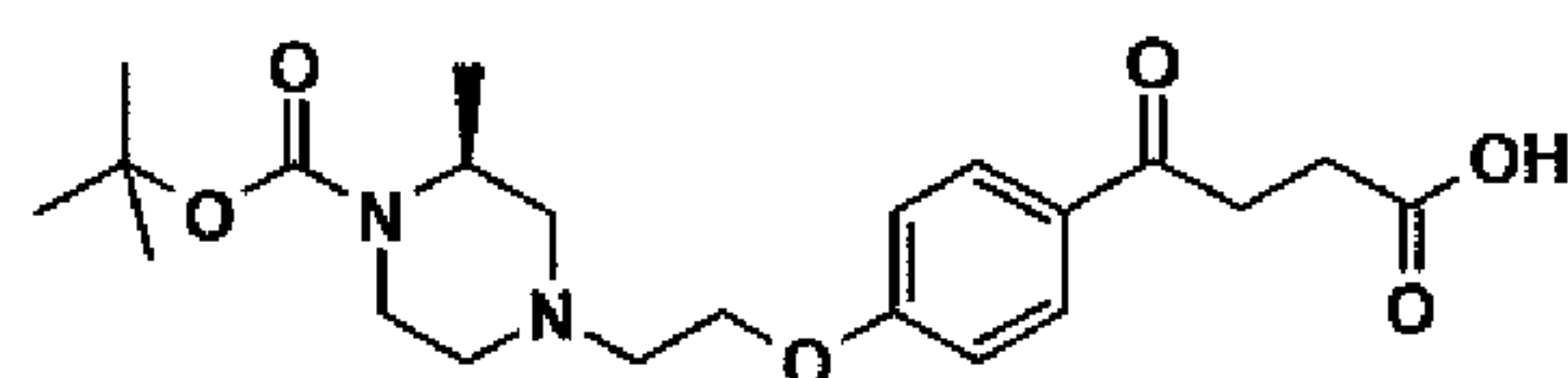


Masse moléculaire : 410,47
 Formule brute : $C_{23}H_{26}N_2O_5$
 Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.37 (t, 2H); 2.44-2.58 (m, 4H); 2.76 (t, 2H); 3.09 (t, 2H); 3.29-3.39 (m, 2H); 3.57-3.66 (m, 2H); 4.18 (t, 2H); 7.04 (d, 2H); 7.36-7.47 (m, 5H); 7.92 (d, 2H)

MS (ESI) : 470,90 (MH^+); 408,90 (MH^-)

Rendement : 21% Structure : Composé 22

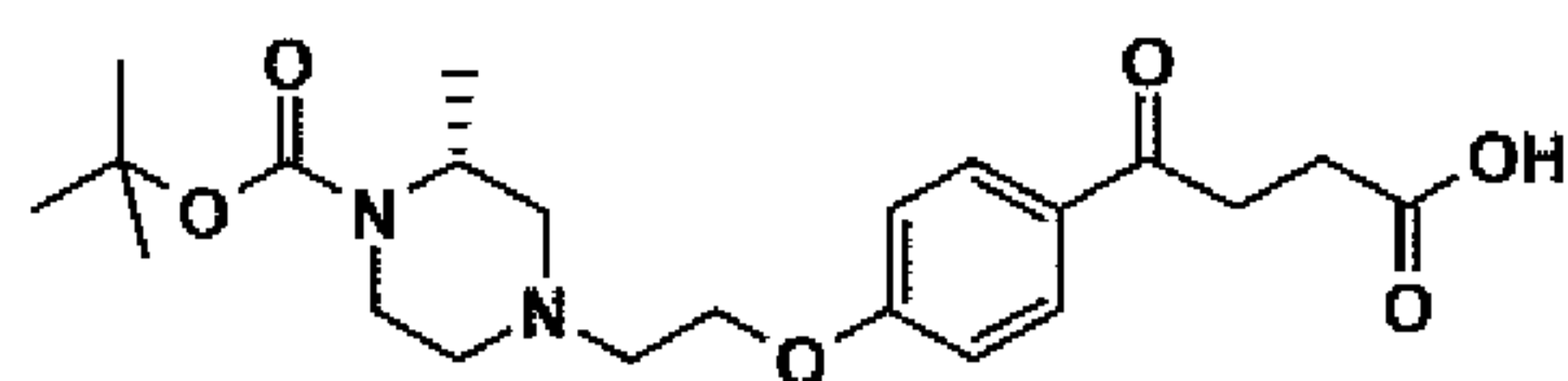


Masse moléculaire : 420,51
 Formule brute : $C_{22}H_{32}N_2O_6$
 Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 1.12 (d, 3H); 1.39 (s, 9H); 1.97 (td, 1H); 2.15 (dd, 1H); 2.39 (t, 2H); 2.65-2.78 (m, 3H); 2.84-3.02 (m, 2H); 3.10 (t, 2H); 3.66 (d, 1H); 4.03-4.11 (m, 1H); 4.17 (t, 2H); 7.05 (d, 2H); 7.93 (d, 2H)

MS (ESI) : 421,00 (MH^+); 419,00 (MH^-)

Rendement : 20% Structure : Composé 23



Masse moléculaire : 420,51

Formule brute : $C_{22}H_{32}N_2O_6$

Forme/couleur : Solide blanc

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 1.12 (d, 3H); 1.39 (s, 9H); 1.97 (td, 1H); 2.15 (dd, 1H); 2.38 (t, 2H); 2.66-2.77 (m, 3H); 2.84-3.02 (m, 2H); 3.09 (t, 2H); 3.65 (d, 1H); 4.02-4.10 (m, 1H); 4.16 (t, 2H); 7.03 (d, 2H); 7.93 (d, 2H)

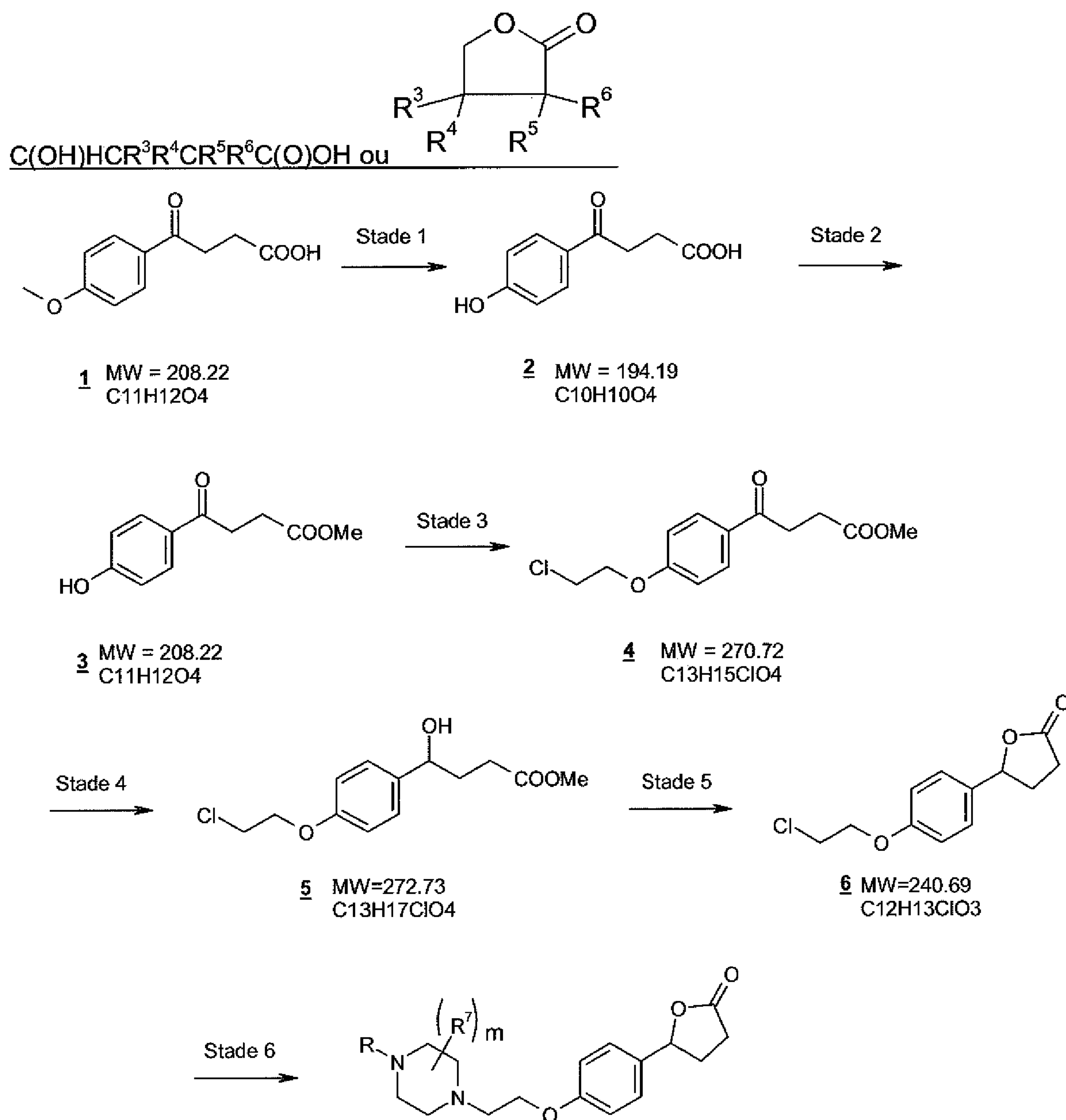
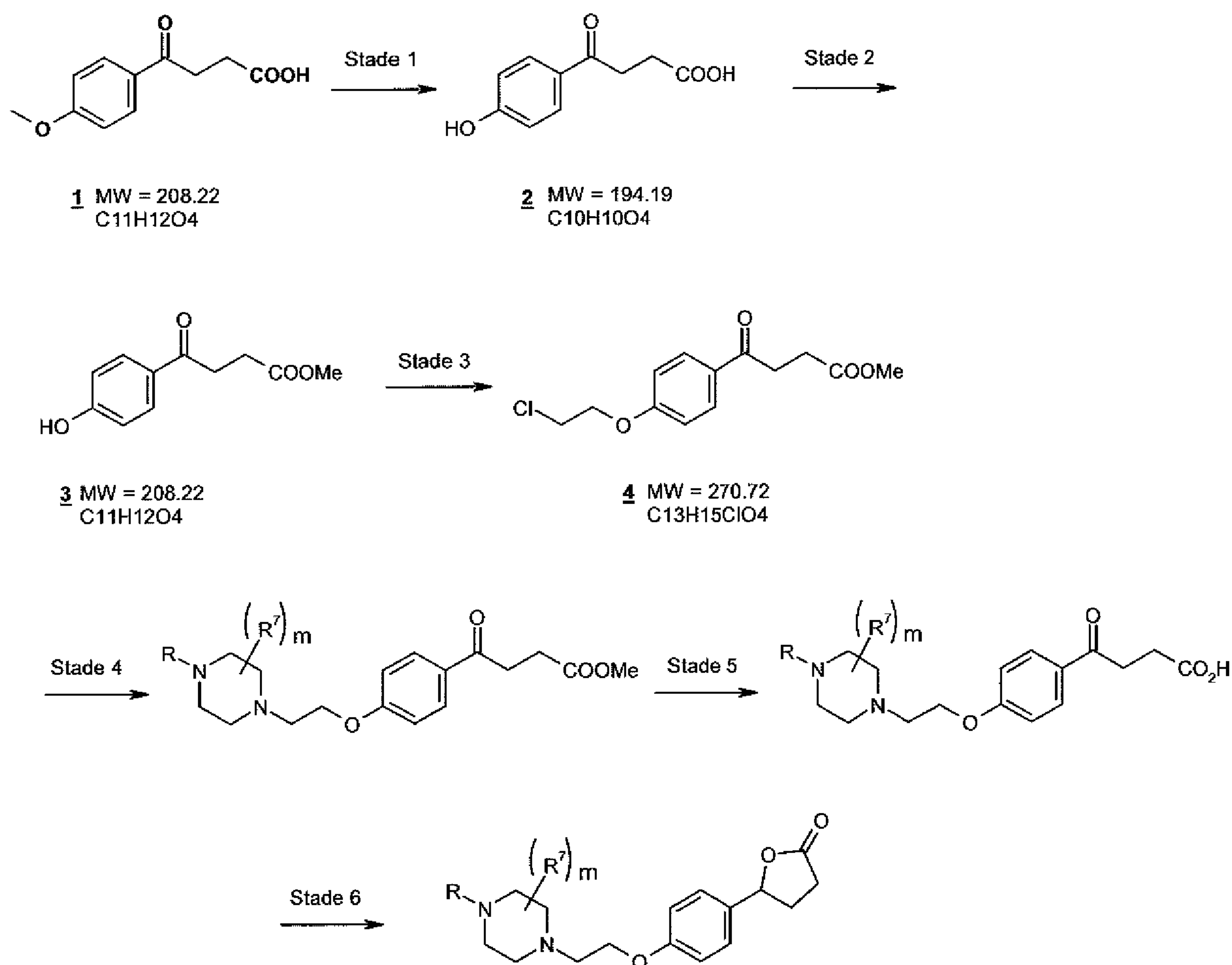
MS (ESI) : 421,00 (MH^+); 419,00 (MH^-)Exemple 3 : Schéma général de préparation de composés pour lesquels R^1 représente –

Schéma A

Ou



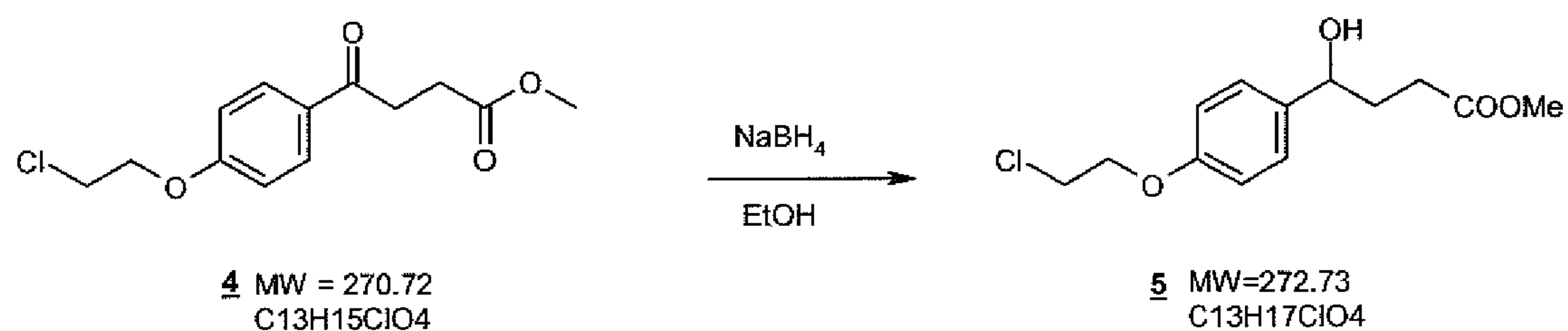
5

Schéma B

Les étapes 1 à 3 des schémas A et B correspondent aux étapes 1 à 3 du schéma de l'exemple 1. Les étapes 4 et 5 du schéma B correspondent aux étapes 4 et 5 du schéma de l'exemple 1.

10

Etape 4 du schéma A : Réduction de la fonction 4-Oxo



Equipement : Tricol de 100ml équipé d'une agitation magnétique et placé sous balayage d'azote.

15

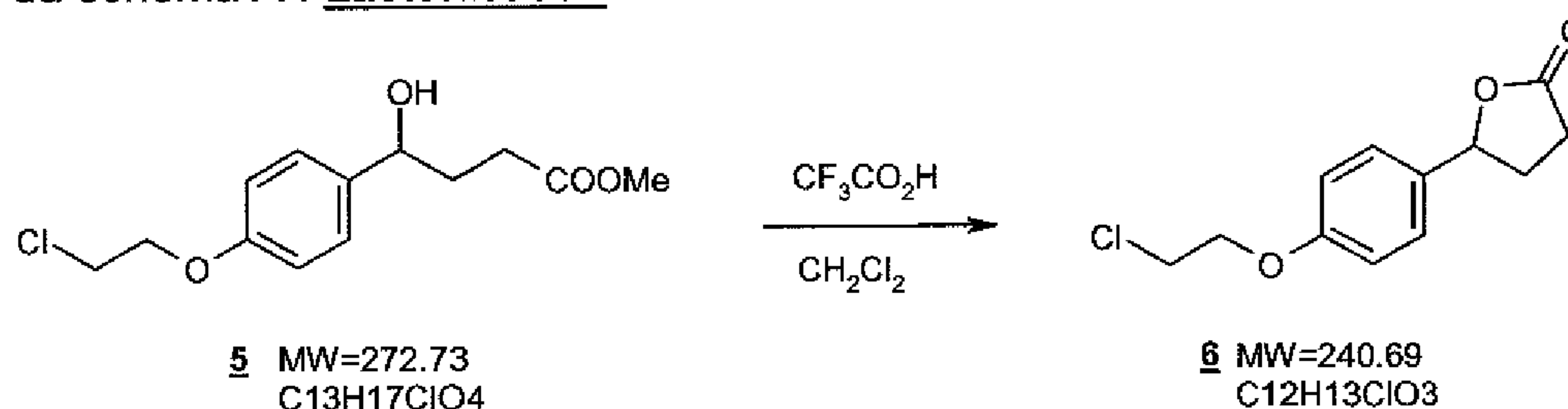
Le dérivé chloré 4 (5g, 18,5mmol, 1éq.) est mis en suspension dans l'éthanol absolu (50ml). Le tétraborohydrure de sodium (2,8g, 74mmol), 4éq.) est ajouté, par portions sur une période de 15 minutes, à la suspension préalablement refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de saumure. A la fin de l'addition le bain de saumure est retiré et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : Heptane/Acétate d'éthyle : 1/1). Après une heure et quart d'agitation on observe la disparition de la cétone de départ 4 au profit de la formation de 2 produits plus polaires.

L'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par un mélange eau/glace et acidifié, à pH2, par addition lente d'une solution d'acide chlorhydrique 3N. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Une fois rassemblées, les phases organiques sont lavées une fois par une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour fournir une huile jaune (4,5g).

L'analyse RMN-1H du brut réactionnel révèle la présence de l'alcool 5 attendu en mélange avec la forme lactone 6. Le brut réactionnel est engagé en cyclisation sans étape de purification.

Etape 5 du schéma A : Lactonisation



Equipement : Tricol de 100ml équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et placé sous balayage d'azote.

Le mélange alcool/lactone 5/6 (4,5g) est mis en solution dans le dichlorométhane (30ml) en présence d'acide trifluoroacétique (0,2ml). La solution est chauffée au reflux pendant 6 heures.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : Heptane/Acétate d'éthyle : 1/1). La réaction n'est pas totale mais n'évolue plus.

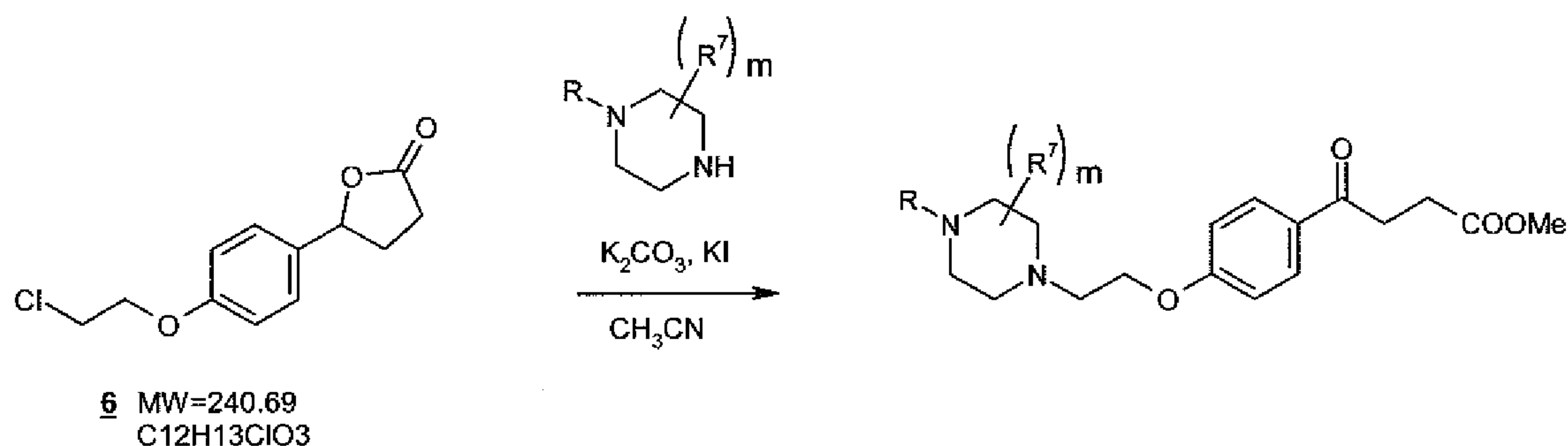
Le chauffage est coupé. Après retour du milieu réactionnel à température ambiante, la phase dichlorométhane est lavée successivement par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour fournir une cire blanche (3,8g).

Le résidu cireux est purifié par chromatographie sur colonne prépackée (80g). Les composés à séparer sont élués en utilisant un gradient heptane / acétate d'éthyle.

Le composé souhaité est isolé sous la forme d'un solide blanc (1,3g).

Rendement sur les deux étapes 29%

Etape 6 du schéma A : Réaction de substitution nucléophile



Equipement : Tube de schlenk (25ml) équipé d'une agitation magnétique.

Sous balayage d'azote, le dérivé chloré 6 (1éq.) est mis en solution dans l'acétonitrile (4ml) en présence de R-pipérazine (10V), de carbonate de potassium (3éq.) préalablement séché, de iodure de potassium (1éq.). Après avoir réalisé un balayage d'azote, le réacteur est fermé et chauffé à 80°C pendant 72 heures.

Après 72 heures, le chauffage est arrêté. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur cartouche Supelco pour éliminer les sels inorganiques. Après rinçage par de l'acétonitrile, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite.

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne prépackée Redisep 40g, système Biotage SP4, en utilisant un gradient dichlorométhane / méthanol.

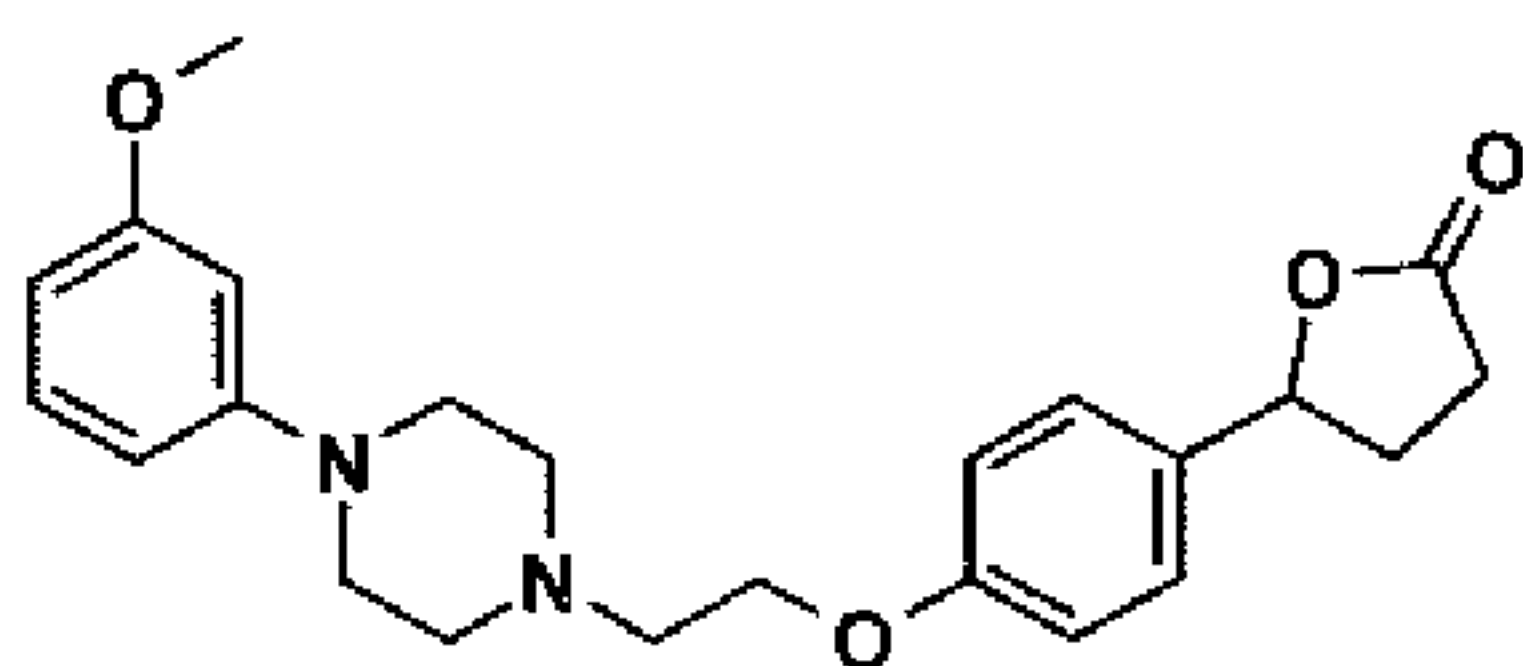
Exemple 4 : Obtention de composés de formule (I) selon l'invention

Les composés qui suivent ont été obtenus par mise en œuvre du procédé selon le schéma A de l'exemple 3.

Rendement : 70%

Structure :

Composé 24



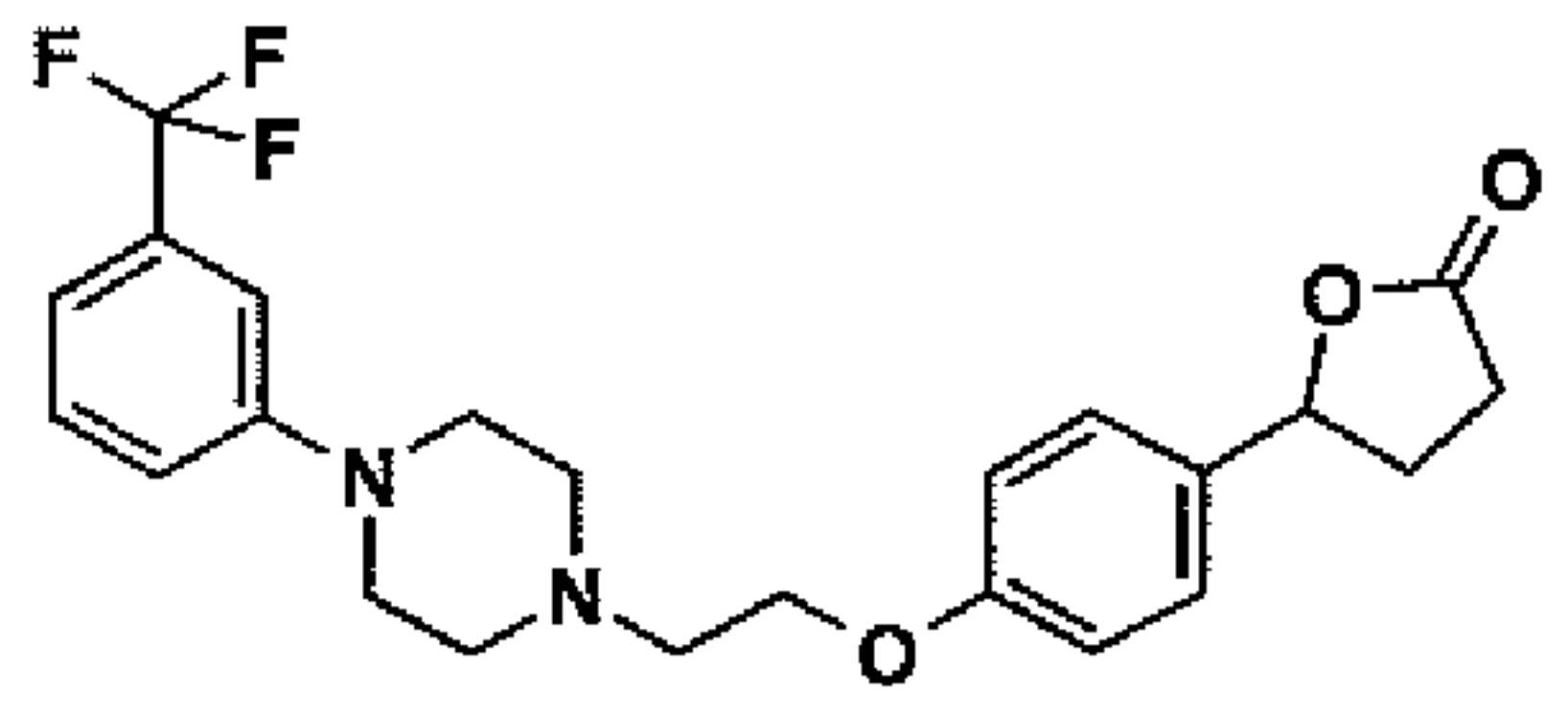
Masse moléculaire : 396,49

Formule brute : C₂₃H₂₈N₂O₄

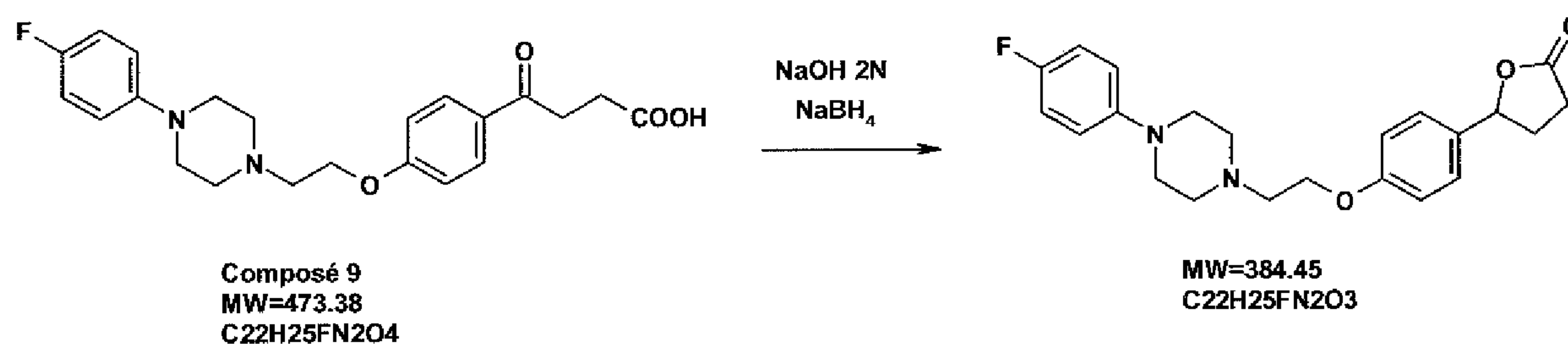
Forme/couleur : Huile jaune

RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.15-2.28 (m, 1H); 2.58-2.71 (m, 3H); 2.75-2.85 (m, 4H); 2.91 (t, 2H); 3.26 (dd, 4H); 3.80 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 5.45-5.51 (m, 1H); 6.44 (dd, 1H); 6.48 (t, 1H); 6.57 (dd, 1H); 6.95 (dd, 2H); 7.19 (t, 1H); 7.28 (d, 2H)

MS (ESI+) : 397,3 (MH⁺)

Rendement : 30%	Structure :	Composé 25
		Masse moléculaire : 434,46 Formule brute : $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3$ Forme/couleur : Solide vert pâle
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δ ppm) : 2.16-2.29 (m, 1H); 2.58-2.71 (m, 3H); 2.78-2.83 (m, 4H); 2.93 (t, 2H); 3.31 (dd, 4H); 4.20 (t, 2H); 5.46-5.51 (m, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.06-7.14 (m, 3H); 7.29 (d, 2H); 7.37 (t, 1H)		
MS (ESI+) : 435,3 (MH ⁺)		

Le composé qui suit a été obtenu par mise en œuvre du procédé selon le schéma B de l'exemple 3, l'étape 6 étant réalisé comme suit :



5

Equipement : Tricol de 25ml équipé d'une agitation magnétique et placé sous balayage d'azote.

- 10 Le composé 9 (0,25g, 0,528mmol, 1éq.) est mis en suspension dans l'eau (7,5ml) puis en solution par l'ajout d'une solution de soude 2N (1,5ml). Le tétraborohydrure de sodium (24mg, 0,324mmol, 1,2éq.) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : dichlorométhane/méthanol : 95/5).

15

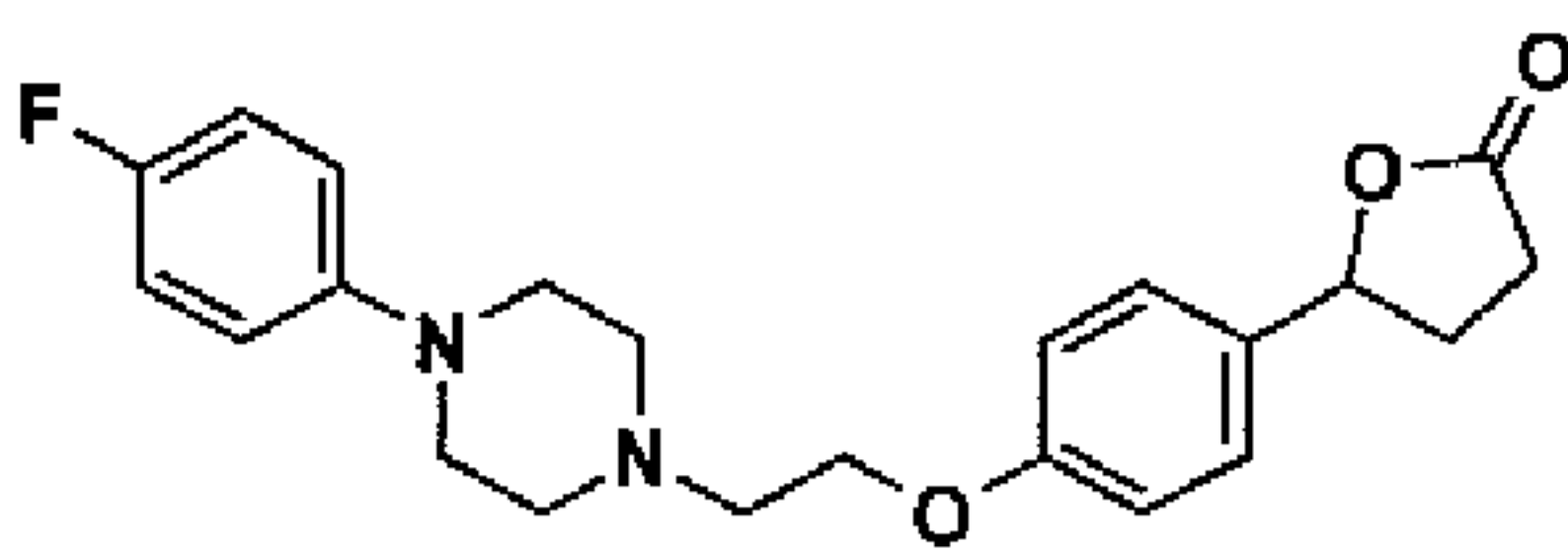
Le milieu réactionnel est lavé par du dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée à pH1 à l'aide d'une solution molaire de chlorure d'acide puis extraite deux fois par du dichlorométhane. Le produit étant partiellement soluble dans l'eau, la phase aqueuse acide est concentrée à sec sous pression réduite. Les sels sont repris dans un minimum d'eau et le produit est extrait deux fois par du dichlorométhane. Les différentes phases de dichlorométhane sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour fournir une meringue blanche (0,2g).

20

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne prépackée Redisep 15g, système Biotage SP4, en utilisant un gradient dichlorométhane / méthanol.

25

Rendement 60%

Rendement : 60%	Structure :	Composé 26
		
	Masse moléculaire :	384,45
	Formule brute :	C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₃
	Forme/couleur :	Solide blanc
RMN-1H (DMSO, 300MHz, δppm) : 2.14-2.25 (m, 1H); 2.58-2.70 (m, 3H); 3.30-3.50 (m, 10H); 4.48-4.55 (m, 2H); 5.44-5.50 (m, 1H); 6.89-7.03 (m, 6H); 7.29 (d, 1H); 7.31 (d, 1H)		
MS (ESI+) : 385,3 (MH ⁺)		

Exemple 5 : Etude de l'activité antidiabétique chez la souris db/db

- 5 L'activité antidiabétique des composés de formule (I) par voie orale sur un modèle animal de diabète de type 2, la souris db/db a été testé.

Les souris diabétiques sont utilisées à l'âge de 8 semaines; elles présentent alors une hyperglycémie très élevée. La stabulation des animaux est réalisée au minimum pendant une semaine après réception et jusqu'au jour de l'expérimentation dans une animalerie à

10 température régulée à 21-22 °C et soumise à un cycle fixe de lumière (de 7 h à 19 h) et d'obscurité (de 19 h à 7 h). Leur alimentation a consisté en un régime d'entretien ; eau et nourriture ont été fournies « ad libitum ».

- Les souris sont traitées par voie orale avec le produit à tester (200 mg/kg per os) en suspension dans un mélange d'eau et de méthyl cellulose ou le véhicule (mélange d'eau et
- 15 de méthyl cellulose) le matin du jour de l'expérimentation. Juste avant l'administration du produit et une et deux heures après l'administration du produit, un prélèvement sanguin (une goutte de sang) est fait suite à une petite incision de la queue pour une détermination de la glycémie.

- Cette glycémie est mesurée à l'aide d'un glucomètre (Lifescan OneTouch Ultra, LifeScan, Johnson-Johnson Company) et de bandelettes de mesure de glycémie OneTouch Ultra.
- 20

Le tableau 1 rassemble les résultats obtenus. Ces résultats expriment les pourcentages de chute de la glycémie initiale. Pour comparaison, la chute de la glycémie est également rapportée pour des animaux témoins n'ayant reçu que le véhicule et pour la metformine.

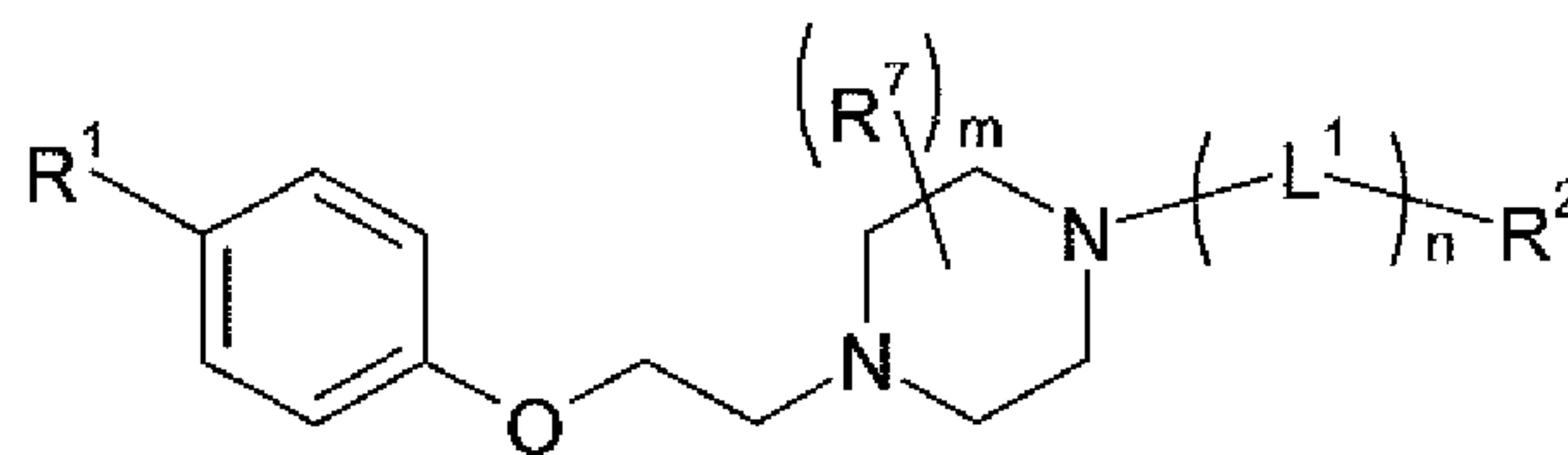
	Chute de la glycémie (en % de la valeur initiale)	
	Au bout d'1 heure	Au bout de 2 heures
Témoins	4	12
Composé 2	7	12
Composé 3	23	29

Composé 4	9	20
Composé 5	5	23
Composé 9	7	34
Composé 10	23	39
Composé 12	19	32
Metformine	22	27

Ces résultats montrent l'efficacité des composés de formule (I) pour induire une diminution de la glycémie chez les animaux diabétiques.

Revendications

1. Composé de formule (I)

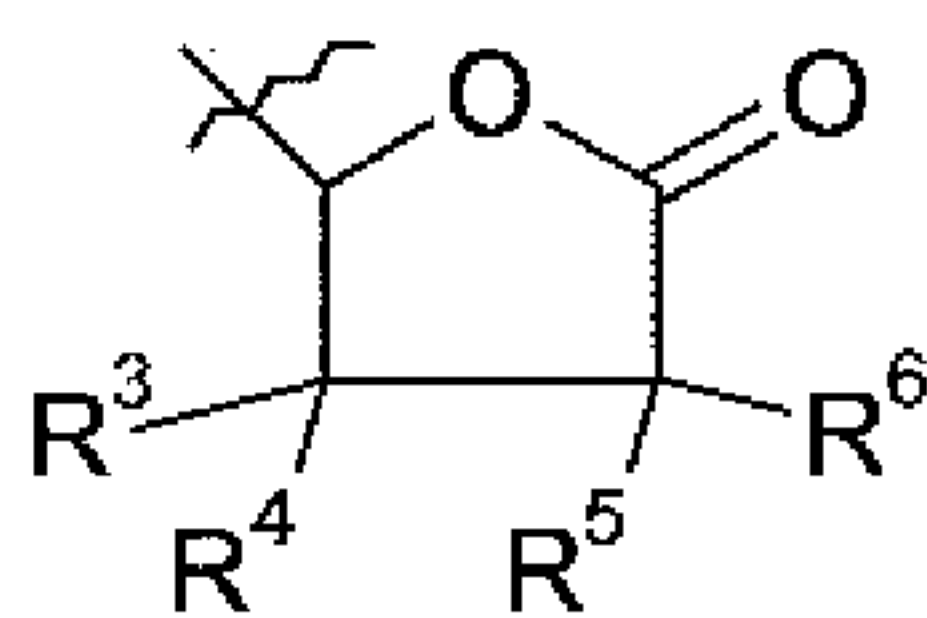


(I)

5

dans laquelle :

▪ R¹ représente :

- un groupe $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$;- un groupe $-C(OH)(H)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$; ou

10

- un groupe ;

▪ n représente 0 ou 1 ;

▪ m représente un entier allant de 0 à 8 ;

▪ L¹ représente un groupe $-C(O)-$; $-C(O)O-$ ou $-S(O)_2-$;

▪ R² représente :

15

- un groupe carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;

- un groupe polycarbocycle en 8 à 14 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;

20

- un groupe hétérocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents ;

- un groupe polyhétérocycle en 8 à 14 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents ;

25

- un groupe $-L^2$ -carbocycle, le carbocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;- un groupe $-L^2$ -polycarbocycle, le polycarbocycle étant en 8 à 14 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;

30

- un groupe $-L^2$ -hétérocycle, l'hétérocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents ;

- un groupe $-L^2$ -polyhétérocycle, le polyhétérocycle étant en 8 à 14 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents ; ou
 - un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 ;
 - 5 ▪ L^2 représente un alkyle, linéaire ou ramifié en C_1 à C_5 ;
 - R^3 , R^4 , R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent :
 - un atome d'hydrogène ;
 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 ;
 - un groupe carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique,
 - 10 substitué ou non substitué ;
 - ou R^3 et R^4 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué ;
 - ou R^5 et R^6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué ; ou
 - 15 ▪ R^7 , identiques ou différents, représentent :
 - un alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 à C_5 ;
 - un groupe $-L^2$ -carbocycle, le carbocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe $-L^2$ -polycarbocycle, le polycarbocycle étant en 8 à 14 membres, saturé,
 - 20 partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ;
 - un groupe $-L^2$ -hétérocycle, l'hétérocycle étant en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ; ou
 - 25 - un groupe $-L^2$ -polyhétérocycle, le polyhétérocycle étant en 8 à 14 membres, substitué ou non substitué, saturé, partiellement insaturé ou aromatique et comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, notamment choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ;
- leurs énantiomères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition avec des bases ou des acides
- 30 pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, pour lequel le carbocycle, substitué ou non substitué, est en 6 membres aromatiques, le polycarbocycle, substitué ou non substitué, est en 9 ou 10 membres, de préférence 10 membres aromatiques, l'hétérocycle, substitué ou non
- 35 substitué, est en 5 ou 6 membres et comprend 1, 2 ou 3 hétéroatomes, de préférence aromatique, le polyhétérocycle, substitué ou non substitué, est en 9 ou 10 membres et comprend 1, 2 ou 3 hétéroatomes.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, pour lequel les carbocycles, polycarbocycles, hétérocycles et polyhétérocycles sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi :

- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
 - 5 - un atome d'halogène ;
 - un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ;
 - un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - 10 - un groupe carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, saturé, partiellement insaturé ou aromatique, substitué ou non substitué ; ou
 - un groupe alkyle sulfonyle (-S(O)₂-alkyle), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅.
- 15 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel R² représente
- un groupe carbocycle aromatique en 6 membres, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :
 - un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
 - un atome d'halogène ;
 - 20 • un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ; ou
 - 25 • un groupe alkylsulfonyle (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ;
 - un groupe hétérocycle aromatique en 5 ou 6 membres, comprenant 1 ou 2 hétéroatomes, identiques ou différents, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :
 - 30 • un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
 - un atome d'halogène ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;
 - 35 • un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
 - un groupe cyano (-CN) ;

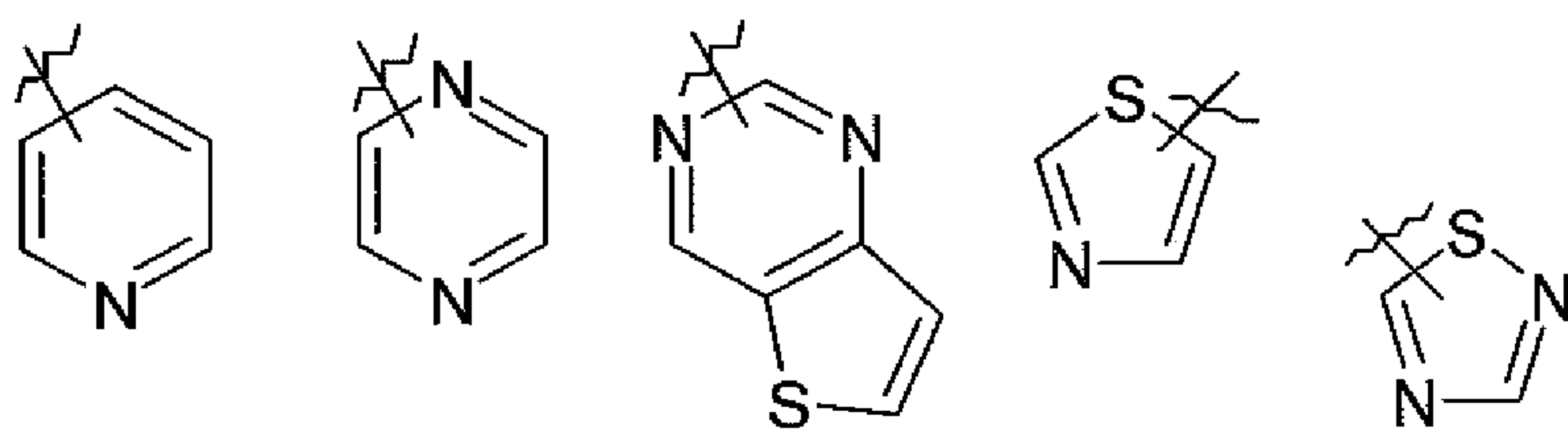
- un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ; ou
 - un groupe alkylsulfonyle (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ;
- 5 - un polyhétérocycle aromatique en 8 à 14 membres, comprenant 1 à 3 hétéroatomes, identiques ou différents, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :
- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
 - 10 • un atome d'halogène ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - 15 • un groupe alkylsulfonyle (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ; ou
 - un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié
- 20 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ;
- un groupe -Alk-carbocycle, le carbocycle étant aromatique en 5 ou 6 membres, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :
- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
 - 25 • un atome d'halogène ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;
 - un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
 - un groupe cyano (-CN) ;
 - 30 • un groupe alkylsulfonyle (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ; ou
 - un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié
- 35 Alk étant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lequel R² représente :

- un phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :

- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
- un atome d'halogène ;
- 5 • un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- un groupe cyano (-CN) ;
- un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié,
- 10 en C₁ à C₅ ; ou
- un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié

- un hétéroaryl monocyclique ou polycyclique choisi parmi



15 , non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :

- un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
- un atome d'halogène ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;
- 20 • un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- un groupe cyano (-CN) ;
- un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ; ou
- 25 • un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié

- un groupe -Alk-carbocycle, le carbocycle étant un phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisi parmi :

- 30 • un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ;
- un atome d'halogène ;
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié ;

- un groupe alkyle en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- un groupe cyano (-CN) ;
- un groupe alkylsulfonyl (-S(O)₂-alkyl), dans lequel l'alkyle est linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ; ou
- un groupe aryle, substitué ou non substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁ à C₆, linéaire ou ramifié ; un groupe alkyle, en C₁ à C₅, linéaire ou ramifié

Alk étant un alkyle, linéaire ou ramifié en C₁ à C₅ ; ou

- 10 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lequel R³, R⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène et R⁵ et R⁶, identiques ou différents représentent :

- 15 - un atome d'hydrogène ;
- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁ à C₅ ;
- un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres saturés, partiellement insaturé ou aromatique ou ;
- R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué ; ou
- 20 R⁵ et R⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle en 5, 6 ou 7 membres, substitué ou non substitué.

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel R¹ représente un groupe -C(O)CR³R⁴CR⁵R⁶C(O)OH ;

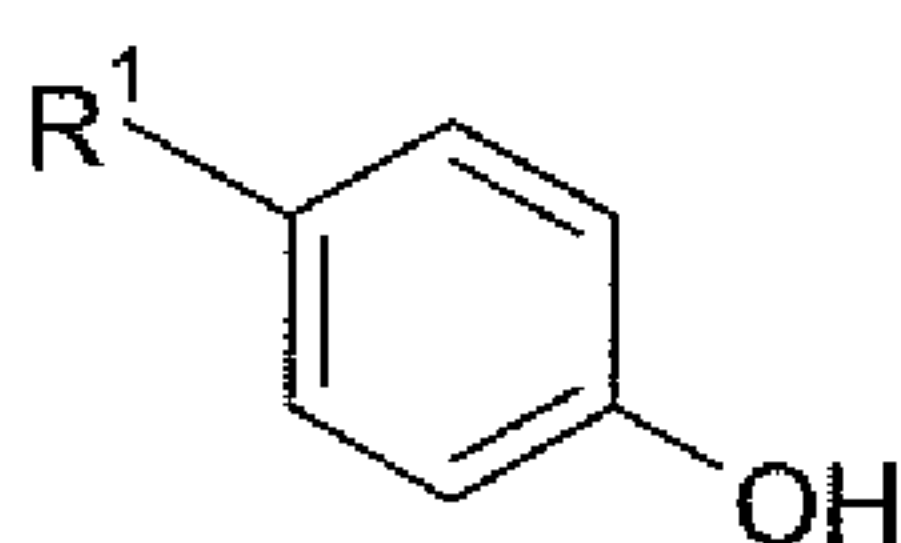
25

8. Composé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel n=0

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel n=1.

- 30 10. Procédé de préparation (P1) d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant :

(a) la protection de la fonction acide d'un composé de formule (II)

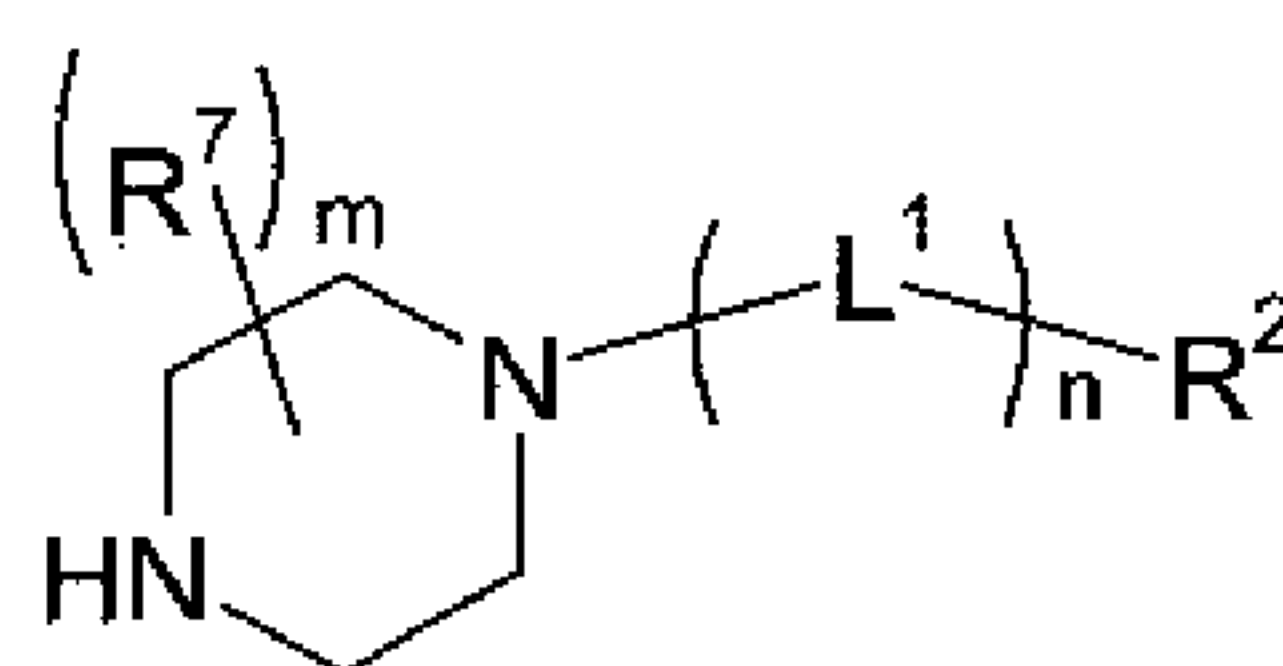


(II)

dans laquelle R^1 représente $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$; R^3 , R^4 , CR^5 et R^6 sont tels que définis par les revendications 1 et 6

(b) la réaction du composé obtenu à l'étape (a) avec un composé de formule $R^9-(CH_2)_2-R^8$ dans laquelle R^8 et R^9 , identiques ou différents représentent un groupe partant, de préférence R^9 est meilleur nucléofuge que R^8 ;

(c) la réaction du composé obtenu à l'étape (c) avec un composé de formule (III)



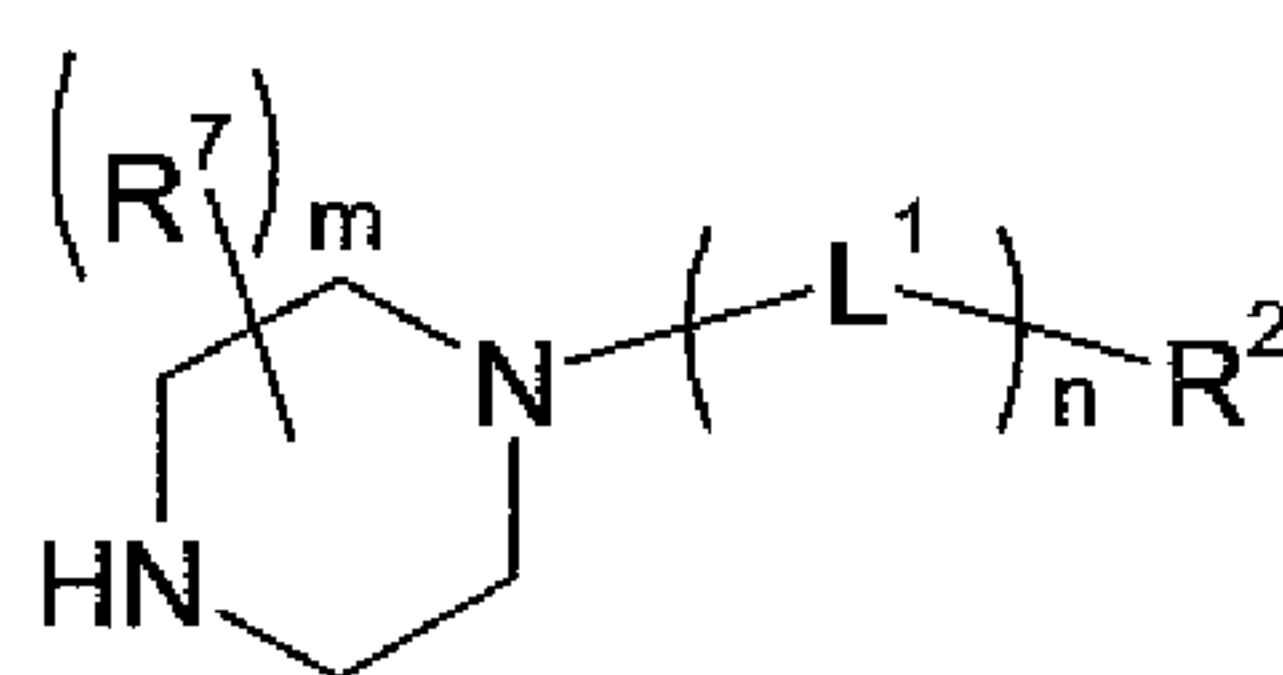
(III)

dans laquelle L^1 , n , m , R^2 et R^7 sont tels que définis par les revendications 1 à 9 ;

(d) déprotection du composé obtenu à l'étape (c).

11. Procédé de préparation (P2) d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant :

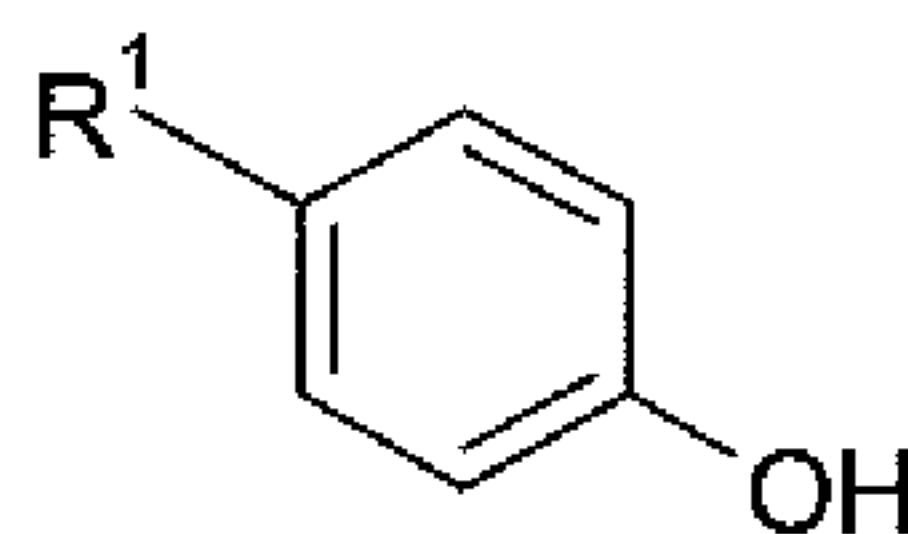
(i) la réaction d'un composé de formule (III)



(III)

dans laquelle L^1 , n , m , R^2 et R^7 sont tels que définis par les revendications 1 à 9 avec un composé de formule $R^9-(CH_2)_2-R^8$, dans laquelle R^8 et R^9 sont tels que définis à la revendication 9 ;

(ii) la protection de la fonction acide d'un composé de formule (II)



(II)

dans laquelle R^1 représente $-C(O)CR^3R^4CR^5R^6C(O)OH$; R^3 , R^4 , CR^5 et R^6 sont tels que définis aux revendications 1 à 6

(iii) la réaction entre le composé obtenu à l'étape (i) et le composé obtenu à l'étape (ii) ;

(iv) la déprotection du composé obtenu à l'étape (iii).

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 en tant que médicament.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour son utilisation pour le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

5

14. Composé pour son utilisation selon la revendication 13 pour le traitement du diabète de type (II).

10

15. Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, comprenant en outre au moins un autre agent antidiabétique.

