

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 06.02.02.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 08.08.03 Bulletin 03/32.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER  
Société anonyme — FR.

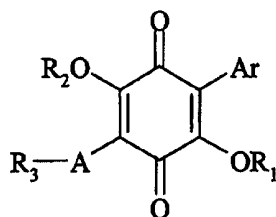
72) Inventeur(s) : DASSONVILLE ALEXANDRA, BRETECHE ANNE, DUFLOS MURIEL, LE BAUT GUILLAUME, PFEIFFER BRUNO, RENARD PIERRE, LEVENS NIGEL et HUSSON ROBERT BERNADETTE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

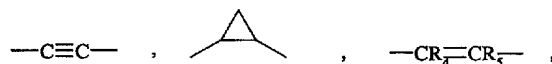
54) NOUVEAUX DERIVES DE 3-ARYL-2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57) Composé de formule (I):



(I)

dans laquelle:  
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement acyle ou alkyle,  
- R<sub>3</sub> représente un groupement aryle, hétéroaryle, dicyclopropylméthyle ou benzhydryle,  
- Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,  
- A représente un groupement choisi parmi:



- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,  
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyle, aryle et hétéroaryle, et ses stéréoisomères lorsqu'ils existent, à l'exclusion de la 2, 5-dihydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-6-(2-phényléthényl)-1,4-benzoquinone.  
Médicaments.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 3-aryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'antidiabétiques.

5 Une 3-aryl-2,5-dihydroxy-6-(2-phényléthényl)-1,4-benzoquinone a été décrite dans le journal Liebigs Ann. Chem. 1986, 195-204 pour son activité antitumorale potentielle et son activité antioxydante.

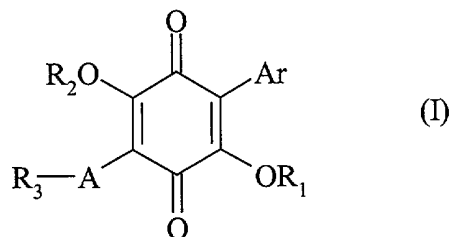
Les dérivés de la présente invention, eux, présentent des propriétés insulinomimétiques telles que l'augmentation de l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline et de la protéine kinase B.

10 L'insulinorésistance est un syndrome très complexe présentant des défauts à différents niveaux de la cascade de signalisation intracellulaire de l'insuline. En plus d'une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline (Kahn et al., Mechanism of action of hormones that act at the cell surface, 8<sup>th</sup> edition, WB 91-134, Saunders, Philadelphia, 1992), il existe clairement une altération dans l'activité kinase du récepteur à l'insuline. Ce défaut post-récepteur se situe d'une part sur la phosphorylation de la tyrosine de l'IRS1 et  
15 d'autre part sur l'interaction IRS1/PI3 kinase (Y. Le Marchand-Brustel, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 1999, 107, 126-132), limitant ainsi l'activation de la protéine kinase B, enzyme clé dans l'utilisation du glucose (Burgering et al., Nature, 1995, 376 (6541), 599-602) et de l'apoptose (Franke T.F., Cell, 1997, 88, 435-437).

20 Les propriétés des composés de la présente invention sur le récepteur à l'insuline et la protéine kinase B les rendent donc extrêmement intéressants pour le traitement des maladies associées à l'insulinorésistance.

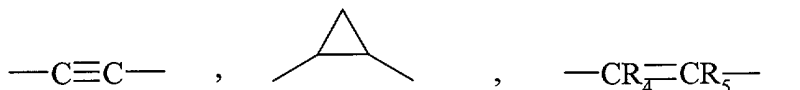
Ils pourront notamment être utilisés dans le traitement du diabète non insulino-dépendant (diabète de type II).

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



dans laquelle :

- 5 ✎ R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ✎ R<sub>3</sub> représente un groupement aryle, hétéroaryle, dicyclopropylméthyle ou benzhydryle,
- ✎ Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,
- ✎ A représente un groupement choisi parmi :



- 10 ✎ R<sub>4</sub> substitue l'atome de carbone lié au cycle benzoquinone et représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ✎ R<sub>5</sub> substitue l'atome de carbone lié au reste R<sub>3</sub> et représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,

15 et leurs stéréoisomères lorsqu'ils existent,  
à l'exclusion de la 2,5-dihydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-6-(2-phényléthényl)-1,4-benzoquinone.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphényle, naphthyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou  
20 groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou

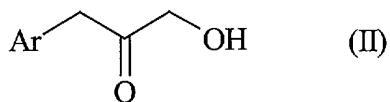
ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), nitro, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylènedioxy (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) ou phényloxy.

5 Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié). Parmi 10 les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrimidinyle.

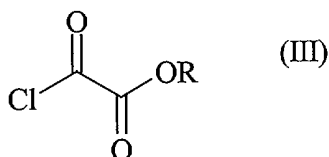
Par stéréoisomère, on entend isomère géométrique de double liaison ou isomère optique.

15 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement la 2,5-dihydroxy-3-phényl-6-[(E)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone.

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

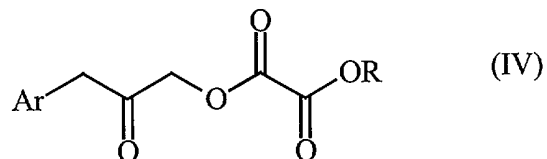


20 dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I), avec un composé de formule (III) :

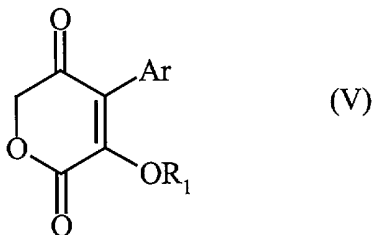


dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

pour conduire au composé de formule (IV) :

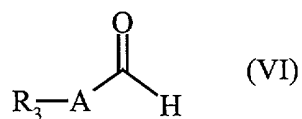


dans laquelle Ar et R sont tels que définis précédemment, que l'on cyclise dans des conditions basiques, puis, lorsque l'on le souhaite, avec un réactif d'acétylation, pour  
5 conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle Ar est tel que défini précédemment, et R<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule (I),

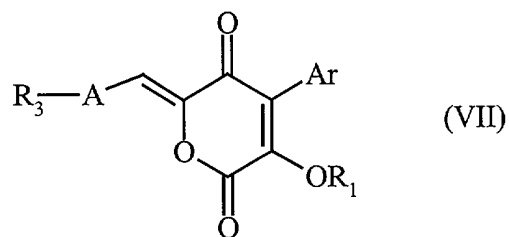
que l'on met en réaction avec un composé de formule (VI) :



10

dans laquelle A et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :

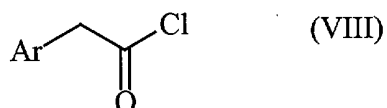


dans laquelle A, Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à des conditions basiques, puis, lorsque l'on le souhaite, à un réactif d'acétylation, pour conduire au composé de formule (I),

5 que l'on purifie selon une technique classique de purification, et dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères, selon une technique classique de séparation.

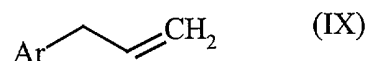
Les composés de formule (II) peuvent être obtenus, soit par réaction du composé de formule (VIII) :



dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

10 avec du tris (triméthylsilyloxy)-éthylène, en présence d'un acide de Lewis,

soit par réaction du composé de formule (IX) :



dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I) avec de l'acide peracétique en présence de trichlorure d'osmium.

15 Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils ont des propriétés insulino-mimétiques qui les rendent utiles dans le traitement des maladies associées à une insulino-résistance, telles que le diabète de type II.

20 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on

pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

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

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

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

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

**EXEMPLE 1 : 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-[(E)- 2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone :**

15 **Stade A : 1-Hydroxy-3-phénylacétone**

A 10 mmoles d'allylbenzène en solution dans un mélange d'acétonitrile, de dichlorométhane et d'eau sont ajoutés 0,3 mmole de trichlorure d'osmium hydraté, puis, au goutte à goutte lent, 20 mmoles d'une solution d'acide peracétique à 30 % dans l'acétate d'éthyle. Après addition, l'agitation est poursuivie pendant 3 heures à température ambiante, puis le mélange réactionnel est versé sur une solution aqueuse de bisulfite de sodium à 5 %. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées et évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 7/3) pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 42-43°C.

**Stade B : Oxalate d'éthyle et de (2-oxo-3-phénylpropyle)**

5 A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le tétrahydrofurane sont ajoutées, à 0°C, 11,6 mmoles de triéthylamine, puis 10,4 mmoles de chlorure d'oxalate d'éthyle. Après 3 heures d'agitation, le milieu est extrait par de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée, séchée et évaporée pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile.

**Stade C : 3-Hydroxy-4-phénylpyrane-2,5-dione**

10 A 20,5 mmoles de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène en solution dans le diméthylformamide à -20°C sont ajoutées, au goutte à goutte lent, 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le diméthylformamide. Après 2 heures et demie d'agitation à -15°C, le mélange réactionnel est versé lentement sur une solution d'acide chlorhydrique 1 M à 0°C. Le précipité formé est filtré, lavé puis séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 175-176°C.

15 **Stade D : 3-Hydroxy-6-phénylpropénylidène-4-phénylpyrane-2,5-dione**

20 A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans l'acide acétique glacial sont ajoutées 10 mmoles de cinnamaldéhyde. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 60°C jusqu'à la dissolution, puis quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutées, et la température est amenée à 90°C. Après 2 heures d'agitation, le milieu est refroidi à 0°C et un mélange d'éther et d'hexane 1/1 est ajouté. Le précipité obtenu est filtré puis séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 231-232°C.

**Stade E : 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-[(E)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone :**

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en suspension dans le méthanol est ajouté, à température ambiante, 1 ml d'une solution à 30 % en poids de méthanolate de sodium dans le méthanol. Après 15 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est lentement versé sur une solution d'acide chlorhydrique 1 M à 0°C. Le précipité est filtré, puis lavé et séché pour conduire au produit attendu.

*Point de fusion* : 259-260°C.

*Spectrométrie de masse* : SM m/z (%) = 318,20 (100), 199,15 (40), 115,10 (36).

**EXEMPLE 2 :** 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-[(E)-2-(4-chlorophényl)-éthényl]-1,4-benzoquinone :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le 4-chloro-cinnamaldéhyde.

*Point de fusion* : 244-245°C.

*Spectrométrie de masse* : SM m/z (%) = 325,7 (22), 351,7 (100), 235,86 (8), 323,87 (32).

**EXEMPLE 3 :** 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-[(E)-2-(4-bromophényl)-éthényl]-1,4-benzoquinone :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le 4-bromo-cinnamaldéhyde.

*Point de fusion* : 240-241°C.

*Spectrométrie de masse* : SM m/z (%) = 397,35 (100), 396,95 (46)

**EXEMPLE 4 : 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-(phényléthynyl)-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le 3-phényl-2-propynal.

5 **EXEMPLE 5 : 2-[(1E)-3,3-Dicyclopropyl-1-propényl]-3,6-dihydroxy-5-phényl-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le (2E)-4,4-dicyclopropyl-2-buténal.

10 **EXEMPLE 6 : 2-(2,2-Diphénylvinyl)-3,6-dihydroxy-5-phényl-1,4-benzoquinone:**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le 3,3-diphénylacrylaldéhyde.

*Point de fusion* : 212-213°C.

15 **EXEMPLE 7 : 2,5-Dihydroxy-3-[(E)-2-(2-naphtyl)-éthényl]-6-phényl-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le (2E)-3-(2-naphtyl)-2-propénal.

*Point de fusion* : 263-264°C.

**EXEMPLE 8 : 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-(2-phénylcyclopropyl)-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le 2-phénylcyclopropane carbaldéhyde.

5 **EXEMPLE 9 : 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-[(Z)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le (2Z)-3-phényl-2-propénal.

10 **EXEMPLE 10 : 2,5-Dihydroxy-3-[(E)-1-méthyl-2-phényléthényl]-6-phényl-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le (2E)-2-méthyl-3-phényl-2-propénal.

*Point de fusion* : 205-206°C.

15 **EXEMPLE 11 : 2,5-Dihydroxy-3-phényl-6-[(1E)-2-phényl-1-propényl]-1,4-benzoquinone :**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, le cinnamaldéhyde par le (2E)-3-phényl-2-buténal.

*Point de fusion* : 227-228°C.

**EXEMPLE 12 :**     **2,5-Diacétoxy-3-phényl-6-[(E)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone :**

5 A 10 mmoles du composé de l'exemple 1 en solution dans la pyridine sont ajoutées, au goutte à goutte à 0°C, 100 mmoles d'anhydride acétique, puis le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur de la glace puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée, séchée, filtrée puis évaporée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane/éthanol 98/2) pour conduire au produit attendu.

10 **EXEMPLE 13 :**     **2-(4-Chlorophényl)-3,6-dihydroxy-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone :**

**Stade A :** *1-(4-Chlorophényl)-3-hydroxyacétone*

15 A 10 mmoles de chlorure de (4-chlorophényl)-acétyle sont lentement additionnées 25 mmoles de tris(triméthylsilyloxy)-éthylène, puis quelques gouttes de TiCl<sub>4</sub>. Après 3 heures d'agitation à température ambiante sont ajoutés 14,5 ml d'un mélange 3/7 d'acide chlorhydrique 0,6M et de dioxane. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 90°C pendant 10 mn, puis il est ramené à température ambiante. Après extraction, les phases organiques rassemblées sont lavées, séchées puis évaporées, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : éther / éther de pétrole 6/4), puis recristallisé, pour conduire au produit attendu.

20 **Stade B :** *2-(4-Chlorophényl)-3,6-dihydroxy-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone*

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

*Point de fusion :* 258-259°C.

**EXEMPLE 14 :** 2,5-Dihydroxy-3-(4-phénoxyphényl)-6-[(E)-2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone:

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13 en remplaçant, dans le stade A, le chlorure de (4-chlorophényl)-acétyle par le chlorure de (4-phénoxyphényl)-acétyle.

**EXEMPLE 15 :** 2,5-Dihydroxy-3-[(E)-2-phényléthényl]-6-(2-pyridyl)-1,4-benzoquinone :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13 en remplaçant, dans le stade A, le chlorure de (4-chlorophényl)-acétyle par le chlorure de 2-pyridylacétyle.

10

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

**EXEMPLE 16 :** Activation des récepteurs à l'insuline (IR) et de la protéine kinase B (PKB) :

L'effet pharmacologique des composés de l'invention sur la signalisation cellulaire est évalué in vitro sur des cellules ovariennes de hamster transfectées avec des récepteurs humains à l'insuline (CHO-HIR). Les techniques utilisées sont issues de TAVARE et DENTON (1988, BIOCHEM. J., 250, 509-519) et TAVARE et al. (1988, Biochem. J., 253, 783-788) modifiées par ISSAD et al. (1991, Biochem. J., 275, 15-21) et COMBETTES-SOUVERAIN et al. (1997, Diabetologia, 40, 533-540).

Les produits sont étudiés à  $10^{-5}$ M en incubation pendant deux heures à 37°C sur les CHO-HIR en culture. Un contrôle négatif (solvant) et un contrôle positif (Insuline 50 nM, 5 min d'incubation) sont introduits en parallèle dans le même test. A la fin des incubations les réactions enzymatiques sont immédiatement arrêtées par un mélange d'inhibiteurs de protéases (aprotinine, pepstatine, antipain, leupeptine, AEBSF) et les échantillons sont plongés dans de la glace à 4°C.

Les phosphorylations des récepteurs à l'insuline (IR) et de la protéine kinase B sont évaluées par immunoblotting comme suit.

Les IR sont extraits sur lectine de germe de blé; les échantillons sont ensuite déposés en électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 7,5% et subissent un électrotransfert sur membrane PDVF en système semi-sec. Après blocage, les membranes sont incubées avec un anticorps antiphosphotyrosine (p-tyr(PY99), ref SC7020, Santa Cruz) et la chimiluminescence associée à un anticorps conjugué est détectée par une caméra LAS1000 (Fujifilm). Après déshybridation puis réhybridation avec un anticorps anti-sous-unité  $\beta$  du récepteur à l'insuline ( $\beta$ subunit, ref 06492, Upstate biotechnology), la quantité des IR totaux déposés sur blot est évaluée par chimiluminescence et le taux de phosphorylation des récepteurs est ramené à la quantité de récepteur total déposé.

De même, la détermination de l'état de phosphorylation de la protéine kinase B suivant une électrophorèse des échantillons sur gel de polyacrylamide à 10% est effectuée par chimiluminescence après immunoblotting avec des anticorps anti-phospho protéine kinase B (phospho Akt(Ser473) antibody, ref 9271, Cell Signaling) puis rapportée à la quantité de protéine kinase B totale (AKT antibody, ref 9272, Cell signaling).

Les composés de l'invention activent à la fois les récepteurs à l'insuline et la protéine kinase B, ce qui démontre leur activité potentielle en tant que composés insulino-mimétiques.

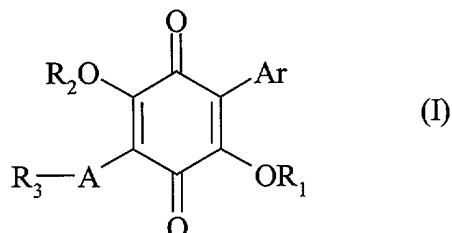
#### 20 **EXEMPLE 17 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

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

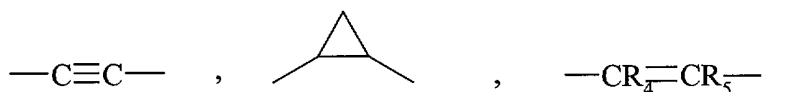
**REVENDICATIONS**

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- ✦ R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
  - ✦ R<sub>3</sub> représente un groupement aryle, hétéroaryle, dicyclopropylméthyle ou benzhydryle,
  - ✦ Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,
  - ✦ A représente un groupement choisi parmi :



- ◆ R<sub>4</sub> substitue l'atome de carbone lié au cycle benzoquinone et représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
  - ◆ R<sub>5</sub> substitue l'atome de carbone lié au reste R<sub>3</sub> et représente un atome d'hydrogène ou un groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 15
- aryle et hétéroaryle,

et ses stéréoisomères lorsqu'ils existent,

à l'exclusion de la 2,5-dihydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-6-(2-phényléthényl)-1,4-benzoquinone,

étant entendu que par groupement aryle, on entend phényle, biphényle, naphtyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou

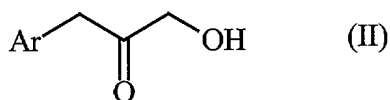
20

plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), nitro, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylènedioxy (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) ou phényloxy,

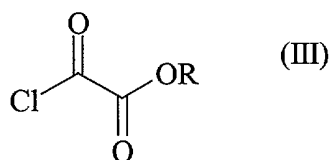
et par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié).

2. Composé de formule(I) selon la revendication 1, qui est la 2,5-dihydroxy-3-phényl-6-[(E)- 2-phényléthényl]-1,4-benzoquinone.

3. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :

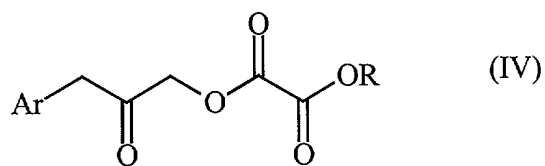


dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I), avec un composé de formule (III) :

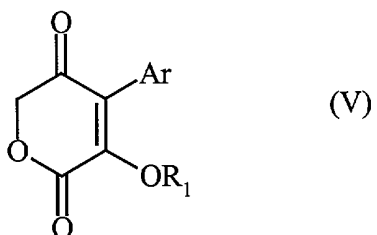


dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

pour conduire au composé de formule (IV) :



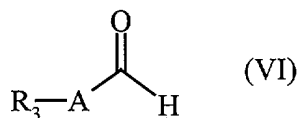
dans laquelle Ar et R sont tels que définis précédemment, que l'on cyclise dans des conditions basiques, puis, lorsque l'on le souhaite, avec un réactif d'acétylation, pour conduire au composé de formule (V) :



5

dans laquelle Ar est tel que défini précédemment, et R<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule (I),

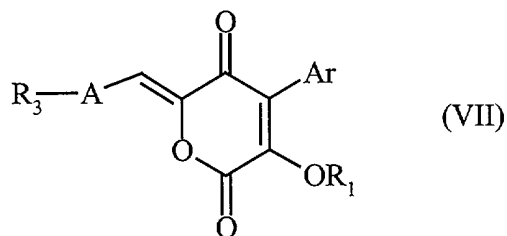
que l'on met en réaction avec un composé de formule (VI) :



10

dans laquelle A et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle A, Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à des conditions basiques, puis, lorsque l'on le souhaite, à un réactif d'acétylation, pour conduire au composé de formule (I),

que l'on purifie selon une technique classique de purification, et dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères, selon une technique classique de séparation.

- 5     **4.** Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
  
- 5.** Composition pharmaceutique selon la revendication 4 utile en tant que médicament dans le traitement des maladies associées à l'insulinorésistance.
  
- 10    **6.** Composition pharmaceutique selon la revendication 5 utile en tant que médicament antidiabétique.

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
**PRÉLIMINAIRE**

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

FA 614316  
FR 0201409

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	H.J. LOHRISCH ET AL: "Synthese von Terphenylchinonen durch Methoxid-katalysierte Umlagerung von Grevillin-Derivaten" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE., 1986, pages 195-204, XP002215629 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0170-2041 * l'article en entier, en particulier page 196, formule 11 *	1,4	C07C50/28 A61K31/122 A61P3/10
A	EP 0 151 995 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 21 août 1985 (1985-08-21) * revendications *	1,4	
A	B.F. CAIN: "Potential anti-tumour agents." JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., 1963, pages 356-359, XP002215630 LETCHWORTH GB * le document en entier *	1,4	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
			C07C C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
3 octobre 2002		Chouly, J	
<b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0201409 FA 614316**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03-10-2002  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0151995 A	21-08-1985	JP 60156610 A	16-08-1985
		JP 1767748 C	11-06-1993
		JP 4052253 B	21-08-1992
		JP 61022041 A	30-01-1986
		JP 1789816 C	29-09-1993
		JP 4081575 B	24-12-1992
		JP 61024536 A	03-02-1986
		JP 61109714 A	28-05-1986
		DE 3586910 D1	04-02-1993
		DE 3586910 T2	19-05-1993
		DK 34185 A	27-07-1985
		EP 0151995 A2	21-08-1985
		ES 539878 A1	16-12-1986
		KR 9107075 B1	16-09-1991
		US 5220042 A	15-06-1993