

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :  
**MA 27745 A1**

(51) Cl. internationale :  
**C07D 401/04; A61K 31/444**

(43) Date de publication :  
**01.02.2006**

---

(21) N° Dépôt :  
**28485**

(22) Date de Dépôt :  
**07.09.2005**

(30) Données de Priorité :  
**07.03.2003 DE 103 09 929.8**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2004/001735 21.02.2004**

(71) Demandeur(s) :  
**SANOVI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, BRUNINGSTRASSE 50 65929  
FRANKFURT (DE)**

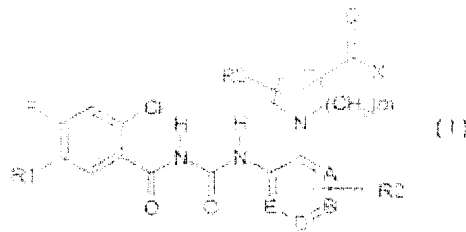
(72) Inventeur(s) :  
**SCHOENAFINGER, KARL ; KADEREIT, DIETER ; DEFOSSA, ELISABETH ; HERLING,  
ANDREAS ; KLABUNDE, THOMAS**

(74) Mandataire :  
**CABINET AKSIMAN**

---

(54) Titre : **DERIVES D'ACIDE BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDINE ET  
PYRROLIDINECARBOXYLIQUE SUBSTITUES, METHODE DE PRODUCTION DE  
CEUX-CI ET UTILISATION DE CEUX-CI.**

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des composés de formule (I) dans laquelle les groupes ont la signification indiquée dans la description, ainsi qu'à leurs sels physiologiquement acceptables. Ces composés peuvent par exemple servir de médicaments pour prévenir et traiter un diabète de type 2.

ABREGE

L'invention se rapporte à des composés de formule (I) dans laquelle les groupes ont la signification indiquée dans la description, ainsi qu'à leurs sels physiologiquement acceptables. Ces composés peuvent par exemple servir de médicaments pour prévenir et traiter un diabète de type 2.

CABINET AKRIMAN  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
10, rue de la République, 92000 NANTERRE  
CEDEX 02  
Tél/Fax: (21 22) 31.00.00 / 31.04.97

WO 2004/078743

1

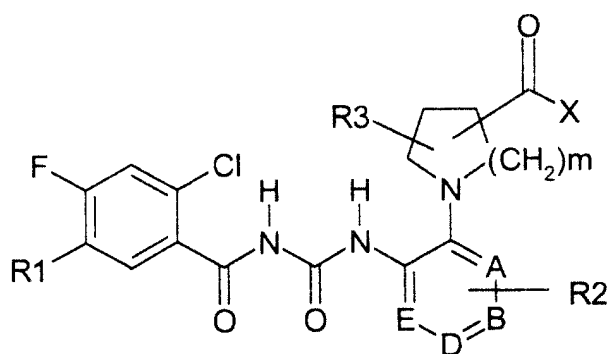
PCT/EP2004/001735

Dérivés d'acide benzoyluréidopyridyl-pipéridine et pyrrolidinecarboxylique substitués, méthode de production de ceux-ci et utilisation de ceux-ci.

L'invention concerne des dérivés d'acide benzoyluréidopyridyl-pipéridine et pyrrolidinecarboxylique substitués, leurs sels physiologiquement tolérés et leurs dérivés physiologiquement fonctionnels.

Un objet de l'invention consiste à fournir des composés rendant possibles la prévention et le traitement du diabète sucré. A ces fins, les composés doivent en particulier présenter une action de réduction du sucre sanguin utilisable sur le plan thérapeutique.

L'invention concerne des composés de formule I



15

dans laquelle

R1, R2 sont chacun indépendamment H, F, Cl, Br, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH, CO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO<sub>2</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R3 est OH, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-aryle, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcynyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), où les radicaux alkyle, aryle, alcényle et alcynyle peuvent être mono- ou polysubstitués par F, Cl ou Br;

X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>;

A, B, D et E sont chacun indépendamment CH ou N, et au moins un parmi les groupements A, B, D et E a pour signification N;

m vaut 0, 1, 2 ;

et leurs sels physiologiquement tolérés.

5

On préfère les composés de formule I dans laquelle un ou plusieurs radicaux sont définis tel que ci-après :

10 R1, R2 sont chacun indépendamment H, F, Cl, Br, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH, CO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO<sub>2</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

15 R3 est OH, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-aryle, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcynyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), où les radicaux alkyle, aryle, alcényle et alcynyle peuvent être mono- ou polysubstitués par F, Cl ou Br ;

X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

20 A, B, D et E sont chacun indépendamment CH ou N, et au moins un parmi les groupements A, B, D et E a pour signification N ;

m vaut 1, 2 ;

25 et leurs sels physiologiquement tolérés.

On préfère particulièrement les composés de formule I dans laquelle un ou plusieurs radicaux sont définis tel que ci-après :

30 R1 est H, F ;

R2 est chacun indépendamment H, F, Cl, Br, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH, CO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO<sub>2</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

35

R3 est OH, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-aryle, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcynyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), où les radicaux alkyle, aryle, alcényle et alcynyle peuvent être mono- ou polysubstitués par F, Cl ou Br ;

X est OH, C-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

A est N

5

B, D, E sont CH

m vaut 1, 2 ;

10 et leurs sels physiologiquement tolérés.

On préfère très particulièrement les composés de formule I dans laquelle un ou plusieurs radicaux sont définis tel que ci-après :

15 R1 est H, F ;

R2 est H, Cl, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH,

R3 est H, phényle ;

20

X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

A est N ;

25 B, D, E sont CH ;

m vaut 2 ;

et leurs sels physiologiquement tolérés.

30

L'invention concerne les composés de formule I sous la forme de leurs racémates, leurs mélanges racémiques et leurs énantiomères purs, et également leurs diastéréoisomères et des mélanges de ceux-ci.

35 Les radicaux alkyle dans les substituants R1, R2 et R3 peuvent être soit à chaîne linéaire, soit ramifiés.

Lorsque des radicaux ou des substituants peuvent être présents plus d'une

fois dans les composés de formule I, ils peuvent tous chacun indépendamment être définis tel que spécifié, et être identiques ou différents.

- 5 Les sels pharmaceutiquement tolérés sont particulièrement convenables pour des applications médicales, grâce à leur solubilité supérieure dans l'eau par rapport à celle des composés de départ ou de base. Ces sels doivent posséder un anion ou un cation pharmaceutiquement toléré. Des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement tolérés et convenables des
- 10 composés selon l'invention sont les sels d'acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique, l'acide métaphosphorique, l'acide nitrique et l'acide sulfurique, et également d'acides organiques, par exemple, l'acide acétique, l'acide benzène-sulfonique, l'acide benzoïque, l'acide citrique, l'acide éthanesulfonique,
- 15 l'acide fumarique, l'acide gluconique, l'acide glycolique, l'acide iséthionique, l'acide lactique, l'acide lactobionique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide méthanesulfonique, l'acide succinique, l'acide p-toluène-sulfonique et l'acide tartrique. Des sels basiques pharmaceutiquement tolérés et convenables sont les sels d'ammonium, les sels de métaux
- 20 alcalins (tels que les sels de sodium et de potassium), les sels de métaux alcalino-terreux (tels que les sels de magnésium et de calcium), le trométamol (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), la diéthanolamine, la lysine ou l'éthylènediamine.
- 25 Les sels ayant un anion pharmaceutiquement inacceptable, par exemple le trifluoracétate, se trouvent également dans la portée de l'invention, comme intermédiaires utiles pour la préparation ou la purification de sels pharmaceutiquement tolérés et/ou pour une utilisation dans des applications non thérapeutiques, par exemple in vitro.
- 30
- Par le terme « dérivé physiologiquement fonctionnel » utilisé dans ce texte, on entend un dérivé physiologiquement toléré quelconque d'un composé de formule I selon l'invention, par exemple un ester qui est capable, lors d'une administration à un mammifère, par exemple un être humain, de
- 35 former (directement ou indirectement) un composé de formule I ou un métabolite actif de celui-ci.

Les dérivés physiologiquement fonctionnels comportent également les prodrogues des composés selon l'invention, par exemple, telles que décrites,

dans H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. De telles pro-drogues peuvent être métabolisées *in vivo* en un composé selon l'invention. Ces pro-drogues peuvent elles-mêmes avoir ou non une activité.

5

Les composés selon l'invention peuvent également exister sous diverses formes polymorphes, par exemple en tant que formes polymorphes amorphes et cristallines. Toutes les formes polymorphes des composés selon l'invention se trouvent dans la portée de l'invention et constituent un aspect supplémentaire de l'invention.

10

Toutes les références dans ce qui suit au(x) « composé(s) de formule I » se réfèrent au(x) composé(s) de formule I telle que décrite ci-dessus, et également aux sels, solvats, et dérivés physiologiquement fonctionnels de ceux-ci tels que décrits dans ce texte.

15

Dans ce contexte, un radical aryle est un radical phényle, naphthyle, biphényle, tétrahydronaphthyle, alpha- ou bêta-tétralone, indanyle ou indan-1-onyle.

20

Le(s) composé(s) de formule (I) peut(peuvent) également être administré(s) en association avec des ingrédients actifs supplémentaires.

La quantité d'un composé de formule I nécessaire à la réalisation de l'effet biologique désiré dépend d'un certain nombre de facteurs, par exemple le composé spécifique choisi, l'utilisation prévue, le mode d'administration et la condition clinique du patient. La dose journalière est généralement dans la plage de 0,3 mg à 100 mg (typiquement de 3 mg à 50 mg) par jour et par kilogramme de poids corporel, par exemple de 3-10 mg/kg/jour. Une dose intraveineuse peut être, par exemple, dans la plage de 0,3 mg à 1,0 mg/kg, qui peut de manière convenable être administrée sous forme de perfusion de 10 ng à 100 ng par kilogramme et par minute. Des solutions de perfusion convenables à ces fins peuvent contenir, par exemple, de 0,1 ng à 10 mg, typiquement de 1 ng à 10 mg, par millilitre. Des doses individuelles peuvent contenir, par exemple, de 1 mg à 10 g d'ingrédient actif. Ainsi, des ampoules pour injection peuvent contenir, par exemple, de 1 mg à 100 mg, et des formulations de dose unique pouvant être administrées par voie orale, par exemple des comprimés ou des capsules, peuvent contenir, par exemple, de 1,0 à 1000 mg, typiquement de 10 à 600

25  
30  
35

mg. Pour la thérapie des conditions susmentionnées, les composés de formule I peuvent être utilisés en tant que les composés eux-mêmes, bien qu'ils soient de préférence sous la forme d'une composition pharmaceutique avec un véhicule acceptable. Le véhicule doit bien sûr être acceptable en ce sens qu'il est compatible avec les autres constituants de la composition et qu'il n'est pas nocif pour la santé du patient. Le véhicule peut être un solide ou un liquide, ou les deux, et il est de préférence formulé avec le composé en tant que dose unique, par exemple en tant que comprimé, qui peut contenir de 0,05% à 95% en poids de l'ingrédient actif. D'autres substances pharmaceutiquement actives peuvent également être présentes, y compris d'autres composés de formule I. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être produites par l'une des méthodes pharmaceutiques connues, qui consistent essentiellement en un mélange des ingrédients avec des véhicules et/ou des excipients pharmacologiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont celles qui sont convenables pour une administration par voie orale, rectale, topique, perorale (par exemple sublinguale) et parentérale (par exemple sous-cutanée, intramusculaire, intradermique ou intraveineuse), bien que le mode d'administration le plus convenable dépende dans chaque cas individuel de la nature et de la gravité de la condition à traiter et du type du composé de formule I utilisé dans chaque cas. Les formulations enrobées et les formulations enrobées à libération lente se trouvent également dans la portée de l'invention. On préfère les formulations résistantes à l'acide et au suc gastrique. Des enrobages convenables résistants au suc gastrique comprennent le phtalate-acétate de cellulose, le phtalate-acétate de polyvinyle, le phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose et les polymères anioniques d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

Des composés pharmaceutiques convenables pour une administration par voie orale peuvent être sous la forme d'unités distinctes, par exemple, des capsules, des cachets, des tablettes ou des comprimés, chacun d'entre eux contenant une certaine quantité du composé de formule I ; sous forme de poudres ou de granulés ; sous forme de solution ou de suspension dans un liquide aqueux ou non aqueux ; ou sous forme d'émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile. Ces compositions peuvent être, tel que mentionné précédemment, préparées par une méthode pharmaceutique convenable quelconque, qui comporte une étape dans laquelle l'ingrédient actif et le



véhicule (qui peut être constitué d'un ou de plusieurs ingrédients supplémentaires) sont mis en contact. Les compositions sont généralement préparées par un mélange uniforme et homogène de l'ingrédient actif avec un véhicule liquide et/ou solide finement divisé, après quoi le produit est, si  
5 nécessaire, mis en forme. Par exemple, un comprimé peut être produit par la compression ou le moulage d'une poudre ou de granulés du composé, éventuellement avec un ou plusieurs ingrédients supplémentaires. Les comprimés mis en forme peuvent être préparés par la mise en comprimés du composé sous une forme d'écoulement libre, par exemple, une poudre  
10 ou des granulés, éventuellement mélangés avec un liant, un lubrifiant, un diluant inerte et/ou un (ou plusieurs) agent(s) tensioactif(s)/de dispersion dans une machine convenable. Les comprimés moulés peuvent être préparés par le moulage du composé pulvérulent et humidifié par un diluant liquide inerte dans une machine convenable.

15 Les compositions pharmaceutiques qui sont convenables pour une administration par voie perorale (sublinguale) comportent les tablettes contenant un composé de formule I avec un aromatisant, habituellement le saccharose et de la gomme arabique ou de l'adragante, et les pastilles qui  
20 comportent le composé dans une base inerte telle que la gélatine et du glycérol ou du saccharose et de la gomme arabique.

Les compositions pharmaceutiques convenables pour une administration par voie parentérale comportent les préparations aqueuses préférablement  
25 stériles d'un composé de formule I, qui sont de préférence isotoniques avec le sang du récipient prévu. Ces préparations sont administrées de préférence par voie intraveineuse, bien que l'administration puisse également être sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique sous forme d'une injection. Ces préparations peuvent préférablement être produites  
30 par le mélange du composé avec de l'eau et en rendant la solution résultante stérile et isotonique avec le sang. Les compositions injectables selon l'invention contiennent généralement de 0,1 à 5% en poids du composé actif.

35 Les compositions pharmaceutiques convenables pour une administration par voie rectale sont préférablement sous forme de suppositoires à dose unique. Ceux-ci peuvent être préparés par le mélange d'un composé de formule I avec un ou plusieurs véhicules solides classiques, par exemple le beurre de cacao, et la mise en forme du mélange résultant.

- Les compositions pharmaceutiques convenables pour une utilisation topique sur la peau sont préférablement sous la forme d'onguent, de crème, de lotion, de pâte, de spray, d'aérosol ou d'huile. Les véhicules utiles comportent le pétrolatum, la lanoline, les polyéthylène glycols, les alcools et des associations de deux ou plusieurs de ces substances. L'ingrédient actif est généralement présent en une concentration allant de 0,1 à 15% en poids de la composition, par exemple de 0,5 à 2%.
- 5
- 10 Une administration par voie transdermique est également possible. Les compositions pharmaceutiques convenables pour des utilisations transdermiques peuvent être sous la forme de sparadraps uniques qui sont convenables pour un contact rapproché à long terme avec l'épiderme du patient. De tels sparadraps contiennent de manière avantageuse
- 15 l'ingrédient actif dans une solution aqueuse qui est éventuellement tamponnée, solubilisé et/ou dispersé dans un adhésif ou dispersé dans un polymère. Une concentration convenable en ingrédient actif va d'environ 1% à 35%, préférablement d'environ 3% à 15%. Un moyen particulier de libération de l'ingrédient actif consiste en un électrotransport ou une iontophorèse tel que décrit, par exemple, dans Pharmaceutical Research, 2(6):318 (1986).
- 20

Des ingrédients actifs supplémentaires utiles pour des produits d'association sont comme suit :

- 25 Tous les anti-diabétiques mentionnés dans la Rote Liste 2001, chapitre 12. Ils peuvent être associés avec les composés de formule I selon l'invention, en particulier pour une amélioration synergique de l'action. L'administration de l'association d'ingrédients actifs peut avoir lieu soit par une administration séparée des ingrédients actifs au patient, soit sous la forme
- 30 de produits d'association dans lesquels une pluralité d'ingrédients actifs sont présents dans une seule préparation pharmaceutique. La plupart des ingrédients actifs énumérés dans ce qui suit sont divulgués dans le USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

35

Les anti-diabétiques comportent l'insuline et les dérivés d'insuline, par exemple, Lantus® (voir [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) ou HMR 1964, les insulines à action rapide (voir US 6 221 633), les dérivés de GLP-1, par exemple, ceux divulgués dans WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, et les ingrédients actifs

hypoglycémiants actifs par voie orale.

Les ingrédients actifs hypoglycémiants actifs par voie orale comportent, de préférence, les sulfonylurées, les biguanides, les méglitinides, les  
5 oxadiazolidinediones, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de glucosidase, les antagonistes de glucagon, les agonistes de GLP-1, les ouvreurs du canal potassique, par exemple, ceux divulgués dans WO 97/26265 et WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, les sensibilisateurs d'insuline, les inhibiteurs des enzymes du foie impliquées dans la stimulation de la  
10 gluconéogenèse et/ou de la glycogénolyse, les modulateurs de l'absorption de glucose, les composés modifiant le métabolisme des lipides, tels que les ingrédients actifs antihyperlipidémiques et les ingrédients actifs antilipidémiques, les composés réduisant la prise d'aliments, les agonistes de PPAR et de PXR et les ingrédients actifs qui agissent sur le canal  
15 potassique ATP-dépendant des cellules bêta.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase tel que la simvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la lovastatine,  
20 l'atorvastatine, la cérivastatine, la rosuvastatine.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, par exemple, l'ézétimibe, le tiquéside, le pamaquéside.  
25

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un agoniste du PPAR gamma, par exemple, la rosiglitazone, la pioglitazone, JTT-501, GI 262570.

30 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un agoniste du PPAR alpha, par exemple, GW 9578, GW 7647.

35 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un agoniste mixte du PPAR alpha/gamma, par exemple, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, ou tel que décrit dans PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE 10142734.4.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont

012017 2017

administrés en association avec un fibrate, par exemple, le fénofibrate, le clofibrate, le bézafibrate.

5 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de la MTP, par exemple, l'implitapide, BMS-201038, R-103757.

10 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de l'adsorption de l'acide biliaire (voir par exemple US 6 245 744 ou US 6 221 897), par exemple, HMR 1741.

15 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de la CETP, par exemple, JTT-705.

20 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un chélateur de l'acide biliaire polymère, par exemple, la cholestyramine, le colésévélam.

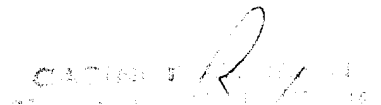
Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inducteur du récepteur de LDL (voir US 6 324 512) par exemple, HMR1171, HMR1586.

25 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de l'ACAT, par exemple, l'avasimibe.

30 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un antioxydant, par exemple, OPC-14117.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de lipoprotéine lipase, par exemple, NO-1886.

35 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de l'ATP citrate lyase, par exemple, SB-204990.



Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de la squalène synthétase, par exemple, BMS-188494.

- 5 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un antagoniste de la lipoprotéine (a), par exemple, CI-1027 ou l'acide nicotinique.

- 10 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de la lipase, par exemple, l'orlistat.

- 15 Dans un mode de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont administrés en association avec l'insuline.

Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec une sulfonylurée, par exemple, le tolbutamide, le glibenclamide, le glipizide ou le glimépiride.

- 20 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec un biguanide, par exemple, la metformine.

- 25 Dans encore un autre mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec un meglitinide, par exemple, le répaglinide.

- 30 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec une thiazolidinedione, par exemple, la troglitazone, la ciglitazone, la pioglitazone, la rosiglitazone ou les composés divulgués dans WO 97/41097 de la Dr Reddy's Research Foundation, en particulier la 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-méthyl-4-oxo-2-quinazolinyl)méthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione.

- 35 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase, par exemple, le miglitol ou l'acarbose.

Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec un ingrédient actif qui agit sur le canal potassique

*[Signature]*

ATP-dépendant des cellules bêta, par exemple, le tolbutamide, le glibenclamide, le glipizide, le glimépiride ou le répaglinide.

5 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec plus d'un parmi les composés susmentionnés, par exemple en association avec une sulfonurée et la metformine, une sulfonurée et l'acarbose, le répaglinide et la metformine, l'insuline et une sulfonurée, l'insuline et la metformine, l'insuline et le troglitazone, l'insuline et la lovastatine, etc.

10

Dans un mode de réalisation supplémentaire, les composés de formule I sont administrés en association avec des modulateurs de CART (voir : « Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice » Asakawa, A, *et al.*, M. : Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), les antagonistes du NPY, par exemple, le chlorhydrate de l'acide naphthalène-1-sulfonique {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)méthyl]cyclohexylméthyl}-amide (CGP 71683A)), les agonistes du MC4 (par exemple l'acide 1-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique [2-(3a-benzyl-2-méthyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophényl)-2-oxoéthyl]amide ; (WO 01/91752)), les antagonistes de l'oréxine (par exemple le chlorhydrate de 1-(2-méthylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphtyridin-4-ylurée (SB-334867-A)), les agonistes du H3 (le sel d'acide oxalique de la 3-cyclohexyl-1-(4,4-diméthyl-1,4,6,7-tétrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-one (WO 00/63208)) ; les agonistes du TNF, les antagonistes du CRF (par exemple la [2-méthyl-9-(2,4,6-triméthylphényl)-9H-1,3,9-triazafuorén-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585)), les antagonistes du CRF BP (par exemple l'urocortine), les agonistes de l'urocortine, les agonistes  $\beta 3$  (par exemple le chlorhydrate de 1-(4-chloro-3-méthanesulfonylméthylphényl)-2-[2-(2,3-diméthyl-1H-indol-6-yloxy)éthylamino]éthanol (WO 01/83451)), les agonistes de la MSH (hormone de stimulation des mélanocytes), les agonistes du CCK-A (par exemple le sel d'acide trifluoracétique de l'acide {2-[4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)thiazol-2-ylcarbamoyle]-5,7-diméthylindol-1-yl}acétique (WO 99/15525)) ; les inhibiteurs de recaptage de la sérotonine (par exemple la dexfenfluramine), les composés mixtes sérotoninergiques et noradrénergiques (par exemple WO 00/71549), les agonistes de la 5HT, par exemple le sel d'acide oxalique de la 1-(3-éthylbenzofuran-7-yl)pipérazine (WO 01/09111), les agonistes de la bombésine,

les antagonistes de la galanine, l'hormone de croissance (par exemple l'hormone de croissance humaine), les composés de libération de l'hormone de croissance (l'ester tertio-butylique de l'acide 6-benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoéthylcarbamoyle)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylique (WO 01/85695)), les agonistes de la TRH (voir par exemple EP 0 462 884), les modulateurs de la protéine 2 ou 3 de découplage, les agonistes de la leptine (voir par exemple Lee, Daniel W. ; Leinung, Matthew C. ; Rozhavskaia-Arena, Marina ; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), les agonistes du DA (bromocriptine, doprexine), les inhibiteurs de lipase/amylase (par exemple WO 00/40569), les modulateurs du PPAR (par exemple WO 00/78312), les modulateurs du RXR ou les agonistes du TR- $\beta$ .

15 Dans un mode de réalisation de l'invention, l'autre ingrédient actif est la leptine ; voir par exemple « Perspectives in the therapeutic use of leptin », Salvador, Javier ; Gomez-Ambrosi, Javier ; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

20 Dans un mode de réalisation, l'autre ingrédient actif est la dexamphétamine ou l'amphétamine.

Dans un mode de réalisation, l'autre ingrédient actif est la fenfluramine ou la dexfenfluramine.

25

Dans un autre mode de réalisation, l'autre ingrédient actif est la sibutramine.

Dans un mode de réalisation, l'autre ingrédient actif est l'orlistat.

30

Dans un mode de réalisation, l'autre ingrédient actif est le mazindol ou la phentermine.

35 Dans un mode de réalisation, les composés de formule I sont administrés en association avec des matériaux de fibres alimentaires, préférablement des matériaux de fibres alimentaires insolubles (voir par exemple Caroube/ Caromax® (Zunft H J ; *et al.*, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (sept-oct 2001), 18(5), 230-6.) Caromax est un produit contenant de la caroube fourni par

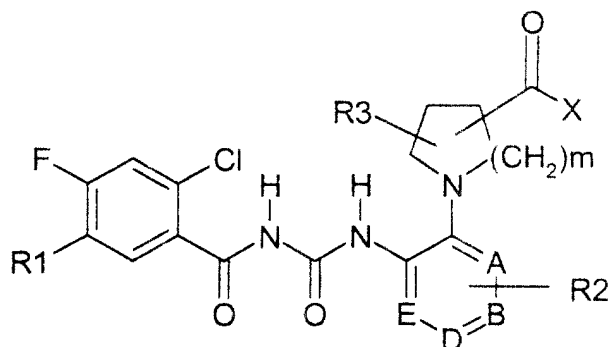
Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Francfort/Main)). Une association avec Caromax® est possible dans une préparation unique ou par une administration séparée de composés de formule I et de Caromax®. Caromax® peut en outre être administré sous la forme de denrées alimentaires, par exemple, dans des produits de panification ou des barres de muesli.

On appréciera que toute association convenable des composés selon l'invention avec un ou plusieurs parmi les composés susmentionnés et éventuellement une ou plusieurs autres substances pharmacologiquement actives est considérée comme entrant sous la protection conférée par la présente invention.

SECRET AND CONFIDENTIAL  
This document contains information  
of a confidential nature and is  
intended for the use of the  
recipient only. It is not to be  
distributed outside the organization.







Ex.	R1	R2	R3	A	B	D	E	-(C=O)-X	m	pf
1	H	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	220,2
2	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	229,5
3	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOMe	2	195,9
4	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONH2	2	215,9
5	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	202,8
6	F	H	4-Ph	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	250,9

L'efficacité des composés a été testée comme suit :

5

#### Essai d'activité de la glycogène phosphorylase a

L'effet des composés sur l'activité de la forme active de la glycogène phosphorylase (GP<sub>a</sub>) a été mesurée en sens inverse en suivant la  
 10 synthèse de glycogène à partir de glucose-1-phosphate en déterminant la libération de phosphate minéral. Toutes les réactions ont été réalisées en tant que déterminations en double dans des plaques de microtitration à 96 puits (plaques « half-area », Costar n° 3696), et la modification de l'absorption faisant suite à la formation du produit de réaction a été mesurée à  
 15 longueur d'onde spécifiée ci-après dans un Lecteur Elisa Multiskan Ascent (Lab Systems, Finlande).

Afin de mesurer l'activité de l'enzyme GP<sub>a</sub> en sens inverse, la conversion du glucose-1-phosphate en glycogène et en phosphate minéral a été mesurée par la méthode générale de Engers *et al.* (Engers HD, Shechosky  
 20 S, Madsen NB, Can. J. Biochem. juil. 1970, 48(7):746-754) avec les modifications suivantes : de la glycogène phosphorylase a humaine (contenant par exemple 0,76 mg de protéines/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), solubilisée dans de la solution tampon E (β-glycéro-phosphate 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM et dithiothréitol 1 mM) a été diluée

*Handwritten signature*

jusqu'à une concentration de 10 µg de protéines/ml par du tampon T  
 (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 2,5 mM)  
 et l'addition de 5 mg/ml de glycogène. Les substances à tester ont été  
 préparées en tant que solution à 10 mM dans le DMSO et diluées jusqu'à  
 5 50 µM par de la solution tampon T. A 10 µl de cette solution, on a ajouté 10  
 µl de glucose 37,5 mM solubilisé dans la solution tampon T et 5 mg/ml de  
 glycogène, et également 10 µl d'une solution de glycogène phosphorylase  
 a humaine (10 µg de protéines/ml) et 20 µl de glucose-1-phosphate 2,5  
 mM. La valeur de base de l'activité de la glycogène phosphorylase a en  
 10 l'absence de substance à tester a été déterminée par l'addition de 10 µl de  
 solution tampon T (DMSO à 0,1%). Le mélange a été incubé à température  
 ambiante pendant 40 minutes, et le phosphate minéral libéré a été  
 déterminé à l'aide de la méthode générale de Drueckes *et al.* (Drueckes P,  
 Schinzel R, Palm D, *Anal. Biochem.* 1<sup>er</sup> sept. 1995 ; 230(1):173-177) avec  
 15 les modifications suivantes : 50 µl d'une solution d'arrêt constituée de  
 molybdate d'ammonium 7,3 mM, d'acétate de zinc 10,9 mM, d'acide  
 ascorbique 3,6%, de SDS 0,9%, sont ajoutés à 50 µl du mélange  
 enzymatique. Après 60 minutes d'incubation à 45°C, l'absorption a été  
 mesurée à 820 nm. Afin de déterminer l'absorption de fond, la solution  
 20 d'arrêt a été ajoutée immédiatement après l'addition de la solution de  
 glucose-1-phosphate dans une réaction séparée.  
 Cet essai a été réalisé à une concentration de 10 µM de la substance à  
 tester, afin de déterminer l'inhibition respective de la glycogène  
 phosphorylase a par la substance à tester *in vitro*.

25

Tableau 2 : Activité biologique

Ex.	CI-50 (µM)
1	0,04
2	0,01
4	0,16
5	3,65

On peut voir d'après le tableau que les composés de formule I inhibent  
 30 l'activité de la glycogène phosphorylase a et sont donc très convenables  
 pour réduire le taux de sucre sanguin.

CABINET  
 10/10/2018

SO<sub>2</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

R<sub>3</sub> est OH, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-aryle, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcynyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), où les radicaux alkyle, aryle, alcényle et  
5 alcynyle peuvent être mono- ou polysubstitués par F, Cl ou Br ;

X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

A, B, D et E sont chacun indépendamment CH ou N, et au moins un parmi  
10 les groupements A, B, D et E a pour signification N ;

m vaut 1, 2 ;

et leurs sels physiologiquement tolérés.

15

3. Composés de formule I selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle

R<sub>1</sub> est H, F ;

20 R<sub>2</sub> est chacun indépendamment H, F, Cl, Br, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH, CO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO<sub>2</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

25 R<sub>3</sub> est OH, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-aryle, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcynyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), où les radicaux alkyle, aryle, alcényle et alcynyle peuvent être mono- ou polysubstitués par F, Cl ou Br ;

X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

30

A est N

B, D, E sont CH

35 m vaut 1, 2 ;

et leurs sels physiologiquement tolérés.

CHIFFRE D'INVENTAIRE  
N° 27745 DE  
DATE DE DÉPÔT : 10/05/2011  
N° 27745 DE  
N° 27745 DE  
N° 27745 DE

La préparation de certains exemples est décrite en détail ci-après, et les composés restants de formule I ont été obtenus de manière semblable :

Partie expérimentale :

5

Exemple 1 :

**a) Acide 3'-nitro-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylique**

Le mélange constitué de 634 mg de 2-chloro-3-nitropyridine, de 620 mg d'acide pipéridinecarboxylique, de 820 mg de carbonate de potassium et de 3 ml de NMP a été agité à 80°C pendant 2 heures. Après avoir laissé refroidir, 30 ml d'eau ont été ajoutés et le produit brut a été extrait par 30 ml d'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique par du sulfate de sodium, elle a été concentrée sous pression réduite.

15 Rendement : 850 mg pf : huile (brute)

De manière semblable, on a préparé ce qui suit :

Acide 3'-nitro-4-phényl-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylique (pf : huile)

20 3'-Nitro-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylate de méthyle (pf : huile)

**b) Acide 3'-amino-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylique**

25 La solution de 850 mg d'acide 3'-nitro-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylique dans 40 ml d'acétate d'éthyle a été mélangée avec 2,3 g de chlorure d'étain (II) et agitée à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange a ensuite été extrait par 50 ml d'eau, la phase aqueuse a été ajustée à pH = 6 à l'aide de dihydrogénophosphate de sodium, et le produit a été extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique par du sulfate de sodium, elle a été concentrée sous pression réduite.

35 Rendement : 480 mg pf : résine

De manière semblable, on a préparé ce qui suit :

3'-Amino-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylate de méthyle (pf : résine)

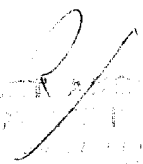
Acide 3'-amino-4-phényl-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-



chlorure d'ammonium par du 2-aminoéthanol. Pf : 202,8°C

Exemple 6:

5 **Acide 3'-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)uréido]-4-phényl-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylique**

  
C. B. R. A. S. S. I. O. N.  
S. I. M. P. L. E. T. A. R. I. E. S.  
S. I. M. P. L. E. T. A. R. I. E. S.  
S. I. M. P. L. E. T. A. R. I. E. S.  
S. I. M. P. L. E. T. A. R. I. E. S.

4. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 3, dans laquelle

R1 est H, F ;

5

R2 est H, Cl, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH,

R3 est H, phényle ;

10 X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

A est N ;

B, D, E sont CH ;

15

m vaut 2 ;

et leurs sels physiologiquement tolérés.

20 5. Produit pharmaceutique comprenant un ou plusieurs composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4.

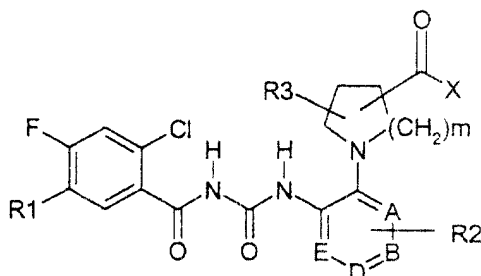
6. Produit pharmaceutique comprenant un ou plusieurs composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, et au moins un  
25 ingrédient actif supplémentaire.

7. Produit pharmaceutique selon la revendication 6, comprenant, comme ingrédient actif supplémentaire, un ou plusieurs parmi les anti-diabétiques, les ingrédients actifs hypoglycémisants, les inhibiteurs de la  
30 HMG-CoA réductase, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, les agonistes du PPAR gamma, les agonistes du PPAR alpha, les agonistes du PPAR alpha/gamma, les fibrates, les inhibiteurs de la MTP, les inhibiteurs de l'adsorption de l'acide biliaire, les inhibiteurs de la CETP, les chélateurs de l'acide biliaire polymères, les inducteurs du récepteur de  
35 LDL, les inhibiteurs de l'ACAT, les anti-oxydants, les inhibiteurs de lipoprotéine lipase, les inhibiteurs de l'ATP citrate lyase, les inhibiteurs de la squalène synthétase, les antagonistes de la lipoprotéine (a), les inhibiteurs de la lipase, les insulines, les sulfonurées, les biguanides, les



Revendications :

1. Composés de formule I



5 dans laquelle

R1, R2 sont chacun indépendamment H, F, Cl, Br, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>,  
OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH, CO-  
alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
10 SO<sub>2</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

R3 est OH, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-aryle, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alcényl(C<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>), O-alcynyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), où les radicaux alkyle, aryle, alcényle et  
15 alcynyle peuvent être mono- ou polysubstitués par F, Cl ou Br ;

X est OH, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ;

A, B, D et E sont chacun indépendamment CH ou N, et au moins un parmi  
les groupements A, B, D et E a pour signification N ;

20

m vaut 0, 1, 2 ;

et leurs sels physiologiquement tolérés.

25 2. Composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle

R1, R2 sont chacun indépendamment H, F, Cl, Br, alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>,  
OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, O-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), COOH, CO-  
alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COOH, alkyl(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-COO-alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

2004/078743

méglitinides, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, les ingrédients actifs agissant sur le canal potassique ATP-dépendant des cellules bêta, les agonistes de CART, les agonistes du NPY, les agonistes du MC4, les agonistes de l'oréxine, les agonistes du H3, les agonistes du TNF, les agonistes du CRF, les antagonistes du CRF BP, les agonistes de l'urocortine, les agonistes  $\beta$ 3, les agonistes de la MSH (hormone de stimulation des mélanocytes), les agonistes du CCK, les inhibiteurs de recaptage de la sérotonine, les composés mixtes sérotoninergiques et noradrénergiques, les agonistes de la 5HT, les agonistes de la bombésine, les antagonistes de la galanine, les hormones de croissance, les composés de libération de l'hormone de croissance, les agonistes de la TRH, les modulateurs de la protéine 2 ou 3 de découplage, les agonistes de la leptine, les agonistes du DA (bromocriptine, Doprexine), les inhibiteurs de lipase/amylase, les modulateurs du PPAR, les modulateurs du RXR ou les agonistes du TR- $\beta$  ou les amphétamines.

8. Utilisation des composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, destinée à la production d'un médicament pour la réduction du sucre sanguin.

9. Utilisation des composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, destinée à la production d'un médicament pour le traitement du diabète de type 2.

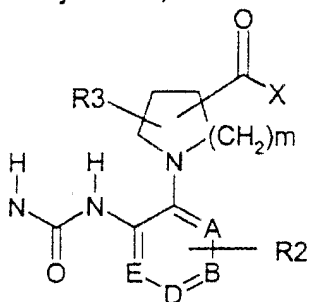
10. Utilisation des composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, destinée à la production d'un médicament pour le traitement des troubles du métabolisme des glucides et des lipides.

11. Utilisation des composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, destinée à la production d'un médicament pour le traitement des symptômes artérioscléreux.

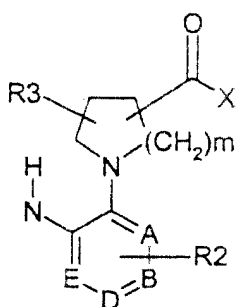
12. Utilisation des composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, destinée à la production d'un médicament pour le traitement de l'insulino-résistance.

13. Procédé de préparation des composés de formule I selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, comprenant la réaction d'urées de formule 2 ou de dérivés d'aniline de formule 3 avec des aroyl isocyanates

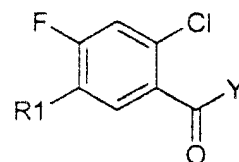
ou avec des dérivés d'acide réactifs, tels que des chlorures d'acide ou des anhydrides, de formule 4



2




3



4

5 dans lesquelles R1 à R3, et A, B, D et E sont chacun tels que définis selon la revendication 1.

14. Procédé de production d'un produit pharmaceutique comprenant un ou plusieurs composés selon l'une ou plusieurs parmi les revendications 1 à 4, comprenant le mélange de l'ingrédient actif avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable et la conversion de ce mélange en une forme convenable pour une administration.

  
 C. H. T. A. P. A.  
 27745DE  
 1995-05-10  
 04/05/1995  
 04/05/1995