

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication :

2 845 998

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national :

02 12962

51) Int Cl⁷ : C 07 D 498/04, C 07 D 413/06, 413/04, 263/20, A 61 K 31/421, 31/424, 31/422, A 61 P 3/00, 9/00, 17/06, 19/10, 13/00, 35/00, 27/02, 1/18 // (C 07 D 498/04, 263:20, 213:72) (C 07 D 413/06, 317:72, 263:20) (C 07 D 413/04, 319:24, 263:20)

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 18.10.02.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.04.04 Bulletin 04/17.

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.

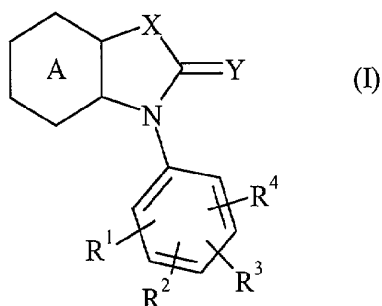
72) Inventeur(s) : COUDERT GERARD, LEPIFRE
FRANCK, CAIGNARD DANIEL HENRI, DACQUET
CATHERINE et RENARD PIERRE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) NOUVEAUX COMPOSÉS BENZOAZOLES OU OXAZOLOPYRIDINES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57) Composés de formule (I) :



dans laquelle:

- A représente un phényle ou une pyridine,
- X et Y représentent un atome d'oxygène ou de soufre,
- R¹ et R² représentent un groupement COOR⁵,
- R³ et R⁴ sont tels que définis dans la description.
Médicaments.

FR 2 845 998 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés benzoxazoles ou oxazolopyridines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés décrits dans la présente invention sont nouveaux et présentent des propriétés modulatrices des récepteurs humains activés par les peroxisomes, en particulier le sous-type delta (hPPAR δ). Trois récepteurs activés par des peroxisomes ont été isolés et appelés PPAR α , PPAR γ et PPAR δ (également connus sous le nom de NUC1 ou PPAR β). Ces PPAR(s) sont des facteurs nucléaires de transcription qui régulent, par leur liaison sur des éléments de réponse présents dans le promoteur des gènes cibles (PPRE : Élément de Réponse au PPAR) l'expression de ces gènes. Ces PPRE ont surtout été identifiés sur des gènes qui codent pour des protéines qui régulent le métabolisme lipidique et glucidique, suggérant un rôle pivot des PPAR(s) dans la cascade du signal adipogénique et de l'homéostasie lipidique (Trends Endo. Met., 1993, 4, 291-296). La dérégulation de ces métabolismes a été impliquée dans l'apparition et le développement de nombreuses pathologies. Elle est considérée comme facteur de risque souvent associé à des maladies cardiovasculaires, incluant l'hypertension, les augmentations des taux de fibrinogène, les taux élevés de triglycérides, de LDL cholestérol, du cholestérol total et les niveaux bas de HDL cholestérol.

Le syndrome X (incluant le syndrome métabolique) est également défini comme une succession d'anormalités incluant l'hyperinsulinémie, l'obésité, des taux élevés de triglycérides, d'acide urique, de fibrinogène, de particules LDL denses, d'activateur du plasminogène et des taux bas de HDLc (Curr. Pharm. Des., 1998, 4, 53-70).

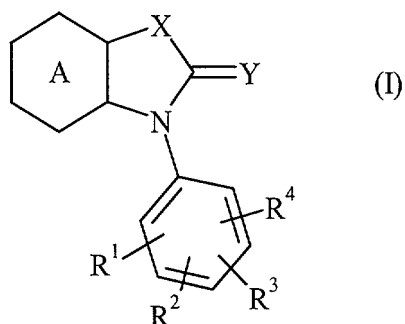
Le traitement du diabète non insulino-dépendant de type II reste non satisfaisant en dépit de la mise sur le marché de nombreux dérivés hypoglycémifiants oraux destinés à faciliter la sécrétion d'insuline et à favoriser son action au niveau des tissus cibles périphériques. Cette pathologie décrit une insulino-résistance se traduisant notamment par un mauvais uptake du glucose au niveau du muscle squelettique et une faible production hépatique de glucose (New Engl. Med., 19, 321, 1231-1245).

- Certains composés appartenant à la classe des fibrates peuvent diminuer le taux de triglycérides et améliorer la clearance des VLDL (lipoprotéines de très basse densité) et réduire le taux de petites particules très athérogéniques LDL. Des résultats expérimentaux indiquent que les effets des fibrates sur les lipides plasmatiques sont médiés par PPAR α (Curr. Pharm. Des., 1997, 1, 1-14). L'activation de PPAR α résulte de la transcription d'enzymes qui augmentent le catabolisme des acides gras et diminuent la synthèse endogène d'acides gras dans le foie conduisant à une diminution de la synthèse de triglycérides et de la production / sécrétion de VLDL (Atherosclerosis, 1996, 124, S29-S37).
- 10 Certains composés qui activent ou interagissent avec plus d'un sous type PPAR(s) ont été impliqués dans la régulation des taux de triglycérides et de cholestérol dans des modèles animaux (WO97/28149).

- Le développement de nouveaux agents thérapeutiques moins toxiques et actifs à long terme est absolument nécessaire dans ces pathologies.
- 15 Par ailleurs, l'hyperlipidémie est souvent observée chez les diabétiques (Diabete Care, 1995, 18 (supplément 1), 86/8/93). L'association de l'hyperglycémie avec l'hyperlipidémie favorise le risque de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques. L'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'obésité sont devenues des pathologies du monde moderne marqué par une prise de nourriture en grande quantité et un manque chronique d'exercice.
- 20 L'augmentation de la fréquence de ces pathologies appelle au développement de nouveaux agents thérapeutiques actifs dans ces maladies : des composés présentant une excellente activité hypoglycémiant et hypolipémiant en évitant les effets secondaires observés avec les thiazolidinediones sont par conséquent très utiles dans le traitement et/ou la prophylaxie de ces pathologies et particulièrement indiqués dans le traitement des diabètes non
- 25 insulino-dépendants de type II pour réduire l'insulino-résistance périphérique et normaliser le contrôle du glucose.

Les composés de la présente invention, outre leur nouveauté, sont d'excellents ligands des récepteurs activés par les peroxisomes et répondent à ces critères pharmacologiques.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

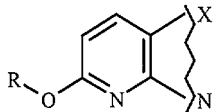
- A représente un phényle non substitué ou substitué, ou une pyridine non substituée ou substituée,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R¹ et R², identiques ou différents, représentent chacun un groupement COOR⁵ dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,
- R³ et R⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble lorsqu'ils sont sur deux atomes de carbone adjacents un groupement mono ou polycyclique fusionné,

étant entendu que :

- * par "alkyle", on entend un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- * par "alkényle", on entend un groupement alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,
- * par "alkynyle", on entend un groupement alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,
- * par "phényle substitué" et "pyridine substituée", on entend un groupement phényle ou pyridine substituée par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, COOR (où R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle), formyle, amino, alkylamino, dialkylamino, trihalogénoalkyle, ou atomes d'halogène,
- * par "groupement mono ou polycyclique fusionné", on entend tout groupement mono ou polycyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant contenir une ou plusieurs insaturations et pouvant contenir de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, le groupement mono ou polycyclique fusionné ainsi défini pouvant être substitué par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, COOR (où R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle), formyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

trihalogénoalkyle, spiro-alkylènedioxy, ou atomes d'halogènes,

étant entendu que :

A ne peut représenter un groupement  dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- 5 leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

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

10

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels X représente un atome d'oxygène.

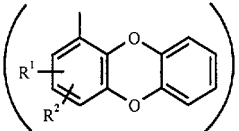
- 15 Y représente avantageusement un atome d'oxygène.

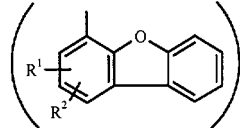
Préférentiellement, A représente un phényle non substitué ou une pyridine non substituée.

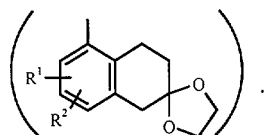
Les groupements R¹ et R² préférés selon l'invention sont les groupements COOH et COOR' où R' représente un groupement alkyle et plus particulièrement un groupement méthyle.

- 20 R³ et R⁴ représentent préférentiellement un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec les deux atomes de carbone qui les portent une structure cyclique telle qu'elle forme avec le

- 5 -

noyau phényle qui la porte un groupement oxanthrène ,

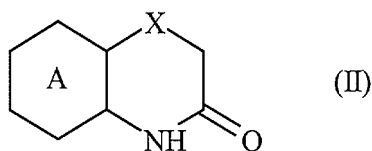
dibenzo[*b,d*]furane , ou benzo[*g*]-1,4-dioxaspiro[4.5]décane



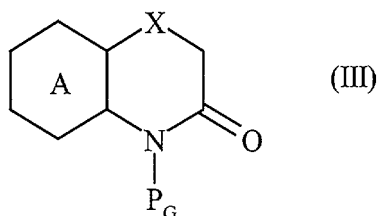
5 Encore plus préférentiellement, l'invention concerne le 4-(2-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)-1,2-oxanthrènedicarboxylate de diméthyle.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

10 La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



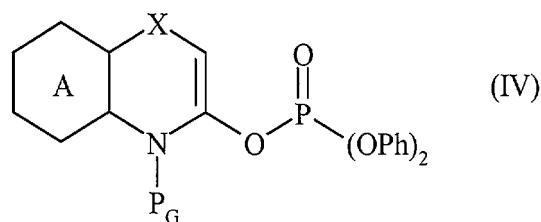
dans laquelle A et X sont tels que définis dans la formule (I) dont on protège la fonction amine pour conduire au composé de formule (III) :



15

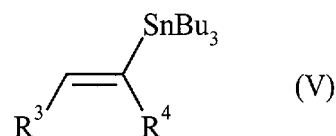
dans laquelle A et X sont tels que définis précédemment et P_G représente un groupement *tert*-butyloxycarbone ou phénoxy-carbone, composé de formule (III) que l'on traite avec du diisopropylamide de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour obtenir le composé de formule (IV) :

- 6 -



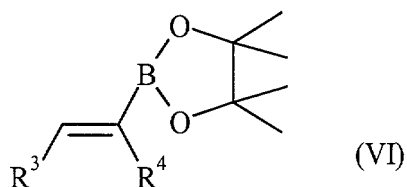
dans laquelle A, X et P_G sont définis comme précédemment, sur lequel on fait agir :

* soit en présence de Pd(PPh₃)₄ un composé de formule (V) :

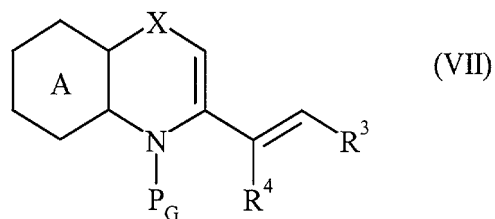


5 dans laquelle R³ et R⁴ sont tels que définis dans la formule (I),

* soit en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ un composé de formule (VI) :

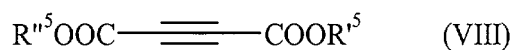


dans laquelle R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment, pour obtenir le composé de formule (VII) :



10

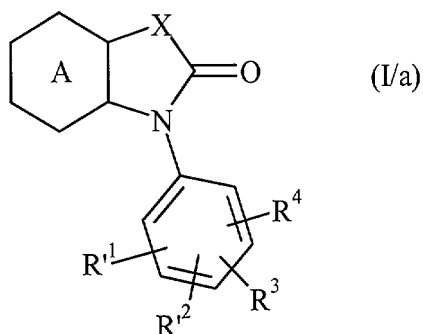
dans laquelle A, X, R¹, R² et P_G sont définis comme précédemment, composé de formule (VII) que l'on soumet à l'action du composé de formule (VIII) :



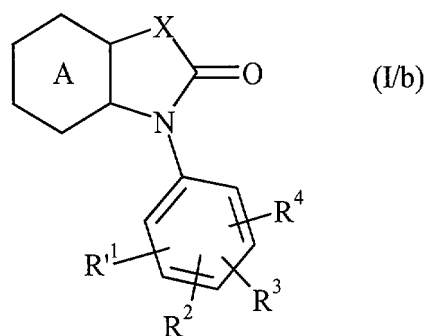
15

dans laquelle R⁵ et R''⁵ peuvent prendre les mêmes valeurs que R⁵ à l'exception de l'atome d'hydrogène, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

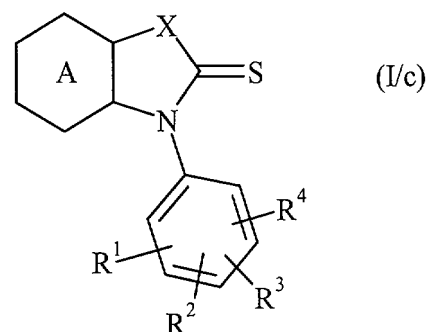
- 7 -



dans laquelle A, X, R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment et R¹ et R² représentent un groupement COOR⁵ et COOR''⁵ respectivement tels que défini précédemment, composé de formule (I/a) que l'on peut soumettre à une saponification complète ou partielle pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, X, R², R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment et R¹ représente un groupement COOR⁵ tel que défini précédemment, composés de formule (I/a) et (I/b) qui peuvent être soumis à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, X, R¹, R², R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a), (I/b) et (I/c) formant l'ensemble des composés de l'invention

qui peuvent être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

5 Les composés de la présente invention possèdent par ailleurs des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Ils montrent notamment une excellente activité *in vivo* sur la réduction du taux de triglycérides, des LDLc et du fibrinogène.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, des dyslipidémies et plus particulièrement dans le
10 traitement des diabètes non insulino-dépendants de type II, l'intolérance au glucose, les désordres reliés au syndrome X (incluant l'hypertension, l'obésité, la résistance à l'insuline, l'athérosclérose, l'hyperlipidémie), les maladies artérielles coronaires et d'autres maladies cardiovasculaires (incluant l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse), les maladies rénales (incluant les glomérulonéphrites, les
15 gloméruloscléroses, le syndrome néphrotique, la néphrosclérose hypertensive), les rétinopathies, les désordres reliés à l'activation des cellules endothéliales, le psoriasis, le syndrome polycystique ovarien, la démence, les complications diabétiques et l'ostéoporose.

Ils peuvent être utilisés comme inhibiteurs de l'aldose réductase, pour améliorer les
20 fonctions cognitives dans la démence et les complications du diabète, les maladies inflammatoires intestinales, les dystrophies myotoniques, les pancréatites, l'artériosclérose, le xanthome.

L'activité de ces composés est également recommandée pour le traitement et/ou la prophylaxie d'autres maladies incluant le diabète de type I, les hypertriglycéridémies, le
25 syndrome X, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les maladies cardiovasculaires notamment l'athérosclérose.

De plus, ces composés sont indiqués pour être utilisés dans la régulation de l'appétit, notamment dans la régulation de la prise de nourriture chez des sujets souffrant de désordres tels que l'obésité, l'anorexie, la boulimie et l'anorexie nerveuse.

5 Ainsi, ces composés peuvent être utilisés en prévention ou pour le traitement de l'hypercholestérolémie, de l'obésité avec des effets avantageux sur l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, l'ostéoporose, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline ou les maladies dans lesquelles l'insulino-résistance est un mécanisme physiopathologique secondaire.

10 L'utilisation de ces composés permet de réduire le cholestérol total, le poids corporel, la résistance à la leptine, le glucose plasmatique, les triglycérides, les LDL, les VLDL ainsi que les acides gras libres plasmatiques. Ils peuvent être utilisés en association avec des inhibiteurs de la HMG CoA réductase, les fibrates, l'acide nicotinique, la cholestyramine, le colestipol ou le probucol, et peuvent être administrés ensemble ou à des périodes différentes pour agir en synergie chez le patient traité.

15 Ils présentent par ailleurs une activité dans les pathologies cancéreuses et notamment les cancers hormono-dépendants tels le cancer du sein et le cancer du colon, ainsi qu'un effet inhibiteur des processus d'angiogénèse impliqués dans ces pathologies.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques et les ampoules buvables ou injectables.

25 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la

préparation de l'invention.

Préparation 1 : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Stade A : 3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

5 Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol de 2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-3(4*H*)-one dans 50 ml de THF est refroidie à -78°C. A cette température, 6,9 ml (11 mmol) d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes de temps de contact à -78°C, 1,38 ml (1 mmol) de chloroformiate de phényle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. Après retour
10 à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2) pour conduire au produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 97°C

15 **Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

 Sous atmosphère anhydre, 6 ml (12 mmol) de diisopropylamidure de lithium à 2M (dans une solution heptane/THF) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 10 mmol du composé obtenu au stade A dans 50 ml de THF anhydre à -78°C. Après 2 heures de temps
20 de contact, 2,5 ml (12 mmol) de chlorophosphate de diphenyle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à -78°C. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée pour conduire au produit du titre après chromatographie sur gel de silice.

25 **Préparation 2 : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle**

Stade A : 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

On procède comme dans le stade A de la Préparation 1 à partir de la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one. Le produit du titre est obtenu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) pour conduire au produit du titre sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse : $m/z = 271$ (M+1)

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

On procède comme au stade B de la Préparation 1 à partir du composé obtenu au stade A. Le produit du titre est obtenu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) pour conduire au produit du titre sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse : $m/z = 502$ (M+1)

Exemple 1 : 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-yl)-1,2-oxanthrène-dicarboxylate de diméthyle**Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

Sous atmosphère inerte, un mélange de 1 équivalent du composé obtenu dans la Préparation 1, 2 équivalents de 2-(triméthylstannyl)benzodioxine, 3 équivalents de chlorure de lithium et 5 % de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) dans 5 ml de THF est chauffé à reflux. Après refroidissement et concentration, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) pour conduire au produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 142°C

Stade B : 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)-1,2-oxanthrènedicarboxylate de diméthyle

Dans un système clos, 1 équivalent du composé obtenu au stade A et 3 équivalents
5 d'acétylène dicarboxylate de diméthyle sont agités 15 heures à 70°C. Le mélange
réactionnel est repris dans du dichlorométhane auquel quelques gouttes de triéthylamine
sont ajoutées. La solution est agitée à température ambiante jusqu'à la disparition du
cycloadduit (suivi CCM). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice
(éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 4/6) sous la forme d'un solide orange.

10 Point de fusion : gomme vers 100°C

Spectre de masse : $m/z = 435 (M+1)$

Exemple 2 : 4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-yl)phtalate de diméthyle

Stade A : 3-vinyl-4*H*-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu dans la
15 Préparation 2 et en remplaçant le 2-(triméthylstannyl)benzodioxine par le
tributyl(vinyl)stannane. Le composé du titre est obtenu après purification par
chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) sous la forme
d'un solide jaune.

Point de fusion : 70-72°C

20 **Stade B : 4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-yl)phtalate de diméthyle**

On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A
(temps de réaction : 3 heures à 95°C). Le composé du titre est obtenu après purification par
chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) sous la forme

d'un solide blanc.

Point de fusion : 85°C

Exemple 3 : 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)dibenzo[*b,d*]furan-1,2-dicarboxylate de diméthyle

5 **Stade A** : 3-(1-benzofuran-2-yl)-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère inerte, une solution 1M d'un équivalent du composé obtenu dans la Préparation 1 et 5 % de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) dans du DME est agitée 10 minutes à température ambiante. 1,5 équivalents d'acide 1-benzofuran-2-ylboronique, quelques gouttes d'éthanol et 2 équivalents d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M sont ajoutés au mélange réactionnel. Celui-ci est porté à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement et hydrolyse, la solution est extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 2/8) pour 15 conduire au produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 143°C

Stade B : 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)dibenzo[*b,d*]furan-1,2-dicarboxylate de diméthyle

On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A 20 (temps de réaction : 5 heures à 95°C). Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) sous forme d'un solide orange.

Point de fusion : gomme vers 70°C

Spectre de masse : $m/z = 419$ (M+1)

Exemple 4 : 4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)-1,2-oxanthrènedicarboxylate de diméthyle

Stade A : 3-(1,4-benzodioxin-2-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

On procède comme dans le stade A de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu dans la
5 Préparation 2. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur
gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : gomme vers 75°C

Spectre de masse : m/z = 386 (M+1)

10 **Stade B : 4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)-1,2-oxanthrènedicarboxylate de diméthyle**

On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A
(temps de réaction : 2 heures à 95°C). Le composé du titre est obtenu après purification par
chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 4/6) sous forme d'un
solide blanc.

15 Point de fusion : 173°C

Exemple 5 : spiro[1,3-dioxolan-2 :7'-diméthyl-4'-(2'-oxo-1,3'-benzoxazol-3'(2H)-yl)-5',6',7',8'-tétrahydro-1',2'-naphtalènedicarboxylate]

Stade A : 1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-en-8-yl trifluoromethanesulfonate

20 Sous atmosphère anhydre, une solution de 3,2 ml (6,4 mmol) de LDA 2M dans un mélange
THF/heptane est diluée dans 8 ml de THF. La température est abaissée à -78°C, puis 1 g
(6,4 mmol) de 1,4-dioxaspiro[4.5]déc-8-one en solution dans 8 ml de THF sont ajoutés
lentement. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à cette température et 3,42 g (9,6 mmol)
de N-phényltrifluorométhanesulfonimide en solution dans 8 ml de THF sont additionnés.

- 15 -

Après agitation 15 minutes à -78°C, retour à température ambiante en une nuit et concentration, le triflate du titre est purifié directement sur gel d'alumine neutre (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5) et récupéré sous forme d'une huile incolore.

Stade B : 8-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ène

5 Sous atmosphère inerte, 618 mg (2,14 mmol) du composé obtenu au stade A, 611 mg (2,36 mmol) de bis(pinacolato)diborane, 631 mg (6,43 mmol) d'acétate de potassium et 75 mg (0,11 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) sont mélangés dans 13 ml de 1,4-dioxane puis chauffés à 80°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 9/1) sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 58°C

Stade C : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

15

On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la Préparation 2 et du composé obtenu au stade B. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) sous la forme d'une huile incolore.

20 Spectre de masse : m/z = 392 (M+1)

Stade D : spiro[1,3-dioxolan-2 :7'-diméthyl-4'-(2'-oxo-1,3'-benzoxazol-3'(2H)-yl)-5',6',7',8'-tétrahydro-1',2'-naphtalènedicarboxylate]

On procède comme au stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade C (temps de réaction : 3 heures à 95°C). Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 4/6) sous la forme

25

d'un solide blanc.

Point de fusion : gomme vers 80°C

Spectre de masse : $m/z = 440 (M+1)$

Exemple 6 : 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)phtalate de diméthyle

5 **Stade A : 3-vinyl-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 2-(triméthylstannyl)benzodioxine par le tributyl(vinyl)stannane. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 6/4) sous la forme d'un solide marron clair.

10 Point de fusion : 120°C

Stade B : 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)phtalate de diméthyle

On procède comme au stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A (temps de réaction : 2 heures à 70°C). Le composé du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole / acétate d'éthyle : 4/6) sous la forme d'un solide blanc.

15 Point de fusion : 77°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Exemple A : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 g). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant deux semaines suivant le traitement. La DL_{50} , entraînant la mort

20

de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

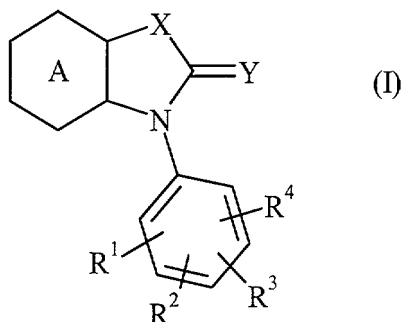
Exemple B : Tests de transactivation cellulaire

Les composés sont testés en fonctionnalité potentielle sur des cellules Cos transfectées transitoirement par les sous types PPAR(s) humains (J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-12956). Les domaines de liaison pour les ligands (LBD) de PPAR α , PPAR γ ou PPAR δ humains sont fusionnés avec un domaine de liaison à l'ADN provenant du facteur de transcription de la levure GAL4. L'élément de réponse à GAL4, UAS est couplé au gène rapporteur luciférase. La Rosiglitazone, le WY14,643 et le L 165,041 sont utilisés respectivement comme contrôle positifs sur PPAR γ , PPAR α ou PPAR δ .

Les composés de la présente invention sont sélectifs des récepteurs PPAR δ et PPAR α (EC₅₀ < 1 000 nM) avec au moins 30 % de transactivation pour les agonistes et une IC₅₀ < 1 μ M pour les antagonistes.

Exemple C : Composition pharmaceutique

	1000 comprimés dosés à 5 mg de 4-(2-oxo[1,3]oxazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-3(2 <i>H</i>)-yl)-1,2-oxanthrènedicarboxylate de diméthyle (Exemple 1).....	5 g
	Amidon de blé	20 g
10	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	30 g
	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Silice.....	1 g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g

REVENDEICATIONS

dans laquelle :

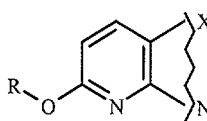
- 5 - A représente un phényle non substitué ou substitué, ou une pyridine non substituée ou substituée,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R¹ et R², identiques ou différents, représentent chacun un groupement COOR⁵ dans
 10 lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,
- R³ et R⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble lorsqu'ils sont sur deux atomes de carbone adjacents un groupement mono ou polycyclique fusionné,

étant entendu que :

- 15 * par "alkyle", on entend un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- * par "alkényle", on entend un groupement alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,
- * par "alkynyle", on entend un groupement alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,
- * par "phényle substitué" et "pyridine substituée", on entend un groupement phényle ou
 20 pyridine substituée par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, COOR (où R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle), formyle, amino, alkylamino, dialkylamino, trihalogénoalkyle, ou atomes d'halogène,
- * par "groupement mono ou polycyclique fusionné", on entend tout groupement mono ou polycyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant contenir une ou plusieurs insaturations et pouvant contenir de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,
- 25 le groupement mono ou polycyclique fusionné ainsi défini pouvant être substitué par 1 à

3 groupements choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, COOR (où R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle), formyle, amino, alkylamino, dialkylamino, trihalogénoalkyle, spiro-alkylènedioxy, ou atomes d'halogènes,

étant entendu que :

5 A ne peut représenter un groupement  dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

10 2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un atome d'oxygène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

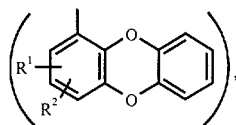
3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Y représente un atome d'oxygène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

15 4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un phényle non substitué, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

20 5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente une pyridine non substituée, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

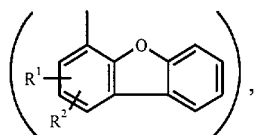
6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R¹ représente un groupement COOH, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

- 7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^1 représente un groupement COOR' dans lequel R' représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.
- 5 8- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^2 représente un groupement COOH, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.
- 9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^2 représente un groupement COOR' dans lequel R' représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.
- 10
- 10- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un groupement COOR' dans lequel R' représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.
- 15
- 11- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un groupement COOMe, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.
- 12- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^3 et R^4 représentent un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.
- 20
- 13- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^3 et R^4 forment ensemble, avec les deux atomes de carbone qui les portent une structure cyclique telle qu'elle forme avec le noyau phényle qui la porte un groupement oxanthrène



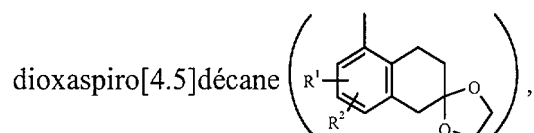
leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

- 14-** Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R³ et R⁴ forment ensemble, avec les deux atomes de carbone qui les portent une structure cyclique telle qu'elle forme avec le noyau phényle qui la porte un groupement dibenzo[b,d]furane



leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

- 15-** Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R³ et R⁴ forment ensemble, avec les deux atomes de carbone qui les portent une structure cyclique telle qu'elle forme avec le noyau phényle qui la porte un groupement benzo[g]-1,4-

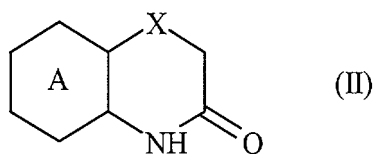


- leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

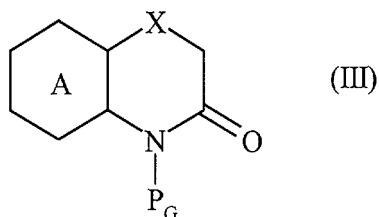
16- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 4-(2-oxo-[1,3]oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-yl)-1,2-oxanthrènedicarboxylate de diméthyle, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

- 17-** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

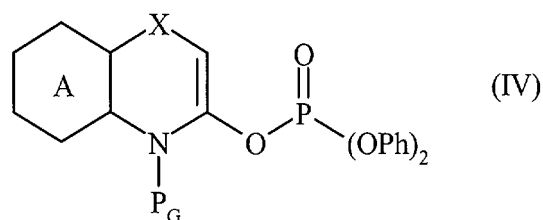
- 22 -



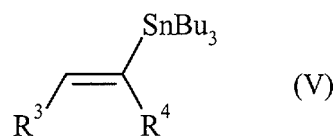
dans laquelle A et X sont tels que définis dans la formule (I) dont on protège la fonction amine pour conduire au composé de formule (III) :



- 5 dans laquelle A et X sont tels que définis précédemment et P_G représente un groupement *tert*-butyloxycarbonyle ou phénoxy-carbonyle, composé de formule (III) que l'on traite avec du diisopropylamide de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour obtenir le composé de formule (IV) :

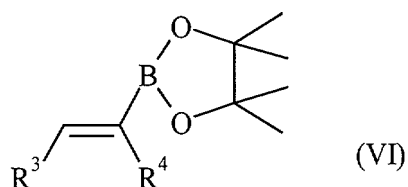


- 10 dans laquelle A, X et P_G sont définis comme précédemment, sur lequel on fait agir :
* soit en présence de Pd(PPh₃)₄ un composé de formule (V) :



dans laquelle R³ et R⁴ sont tels que définis dans la formule (I),

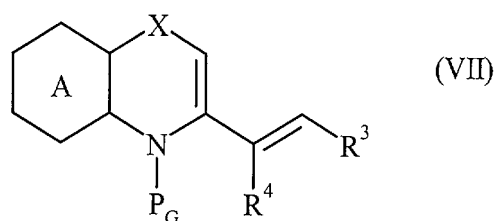
- * soit en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ un composé de formule (VI) :



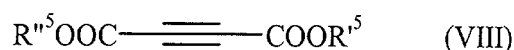
15

dans laquelle R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment, pour obtenir le composé de formule (VII) :

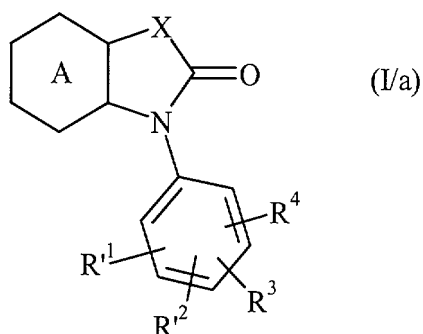
- 23 -



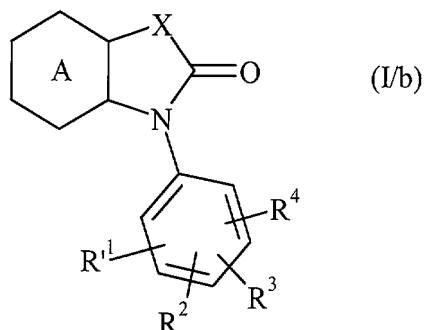
dans laquelle A, X, R¹, R² et P_G sont définis comme précédemment, composé de formule (VII) que l'on soumet à l'action du composé de formule (VIII) :



5 dans laquelle R¹⁵ et Rⁿ⁵ peuvent prendre les mêmes valeurs que R⁵ à l'exception de l'atome d'hydrogène, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

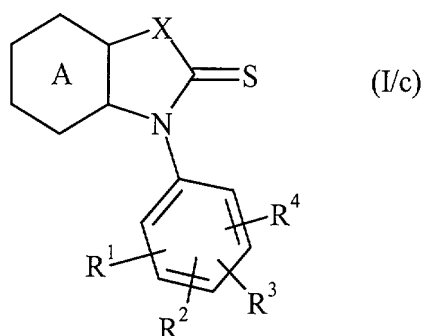


10 dans laquelle A, X, R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment et R¹ et R² représentent un groupement COOR¹⁵ et COORⁿ⁵ respectivement tels que défini précédemment, composé de formule (I/a) que l'on peut soumettre à une saponification complète ou partielle pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



15 dans laquelle A, X, R², R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment et R¹ représente un groupement COOR¹⁵ tel que défini précédemment, composés de formule (I/a) et (I/b) qui peuvent être soumis à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour

conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, X, R¹, R², R³ et R⁴ sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a), (I/b) et (I/c) formant l'ensemble des composés de l'invention
 5 qui peuvent être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

18- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé
 10 de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

19- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication d'un
 15 médicament pour le traitement et/ou la prophylaxie des pathologies impliquant les récepteurs PPAR.

20- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la fabrication d'un
 20 médicament pour le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, des dyslipidémies, et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de type II, de la résistance à l'insuline, de l'intolérance au glucose, des désordres liés au syndrome X, des maladies rénales, des rétinopathies, des désordres liés à l'activation des cellules endothéliales, du psoriasis, du syndrome polycystique ovarien, de la démence, de l'ostéoporose, des maladies inflammatoires intestinales, des dystrophies myotoniques, des pancréatites, de l'artériosclérose, du xanthome, mais également dans le traitement ou la

prévention du diabète de type I, des hypertriglycémies, des hyperlipidémies, de l'hypercholestérolémie, de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, de l'obésité, de la régulation de l'appétit, de l'anorexie, de la boulimie, de l'anorexie nerveuse, ainsi que des pathologies cancéreuses et notamment les cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein et le cancer du colon, et en tant qu'inhibiteurs d'angiogénèse.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 624703
FR 0212962

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		
A	FR 2 804 431 A (ADIR) 3 août 2001 (2001-08-03) * revendications * -----	1, 18	C07D498/04 C07D413/06 C07D413/04 C07D263/20 A61K31/421 A61K31/424 A61K31/422 A61P3/00 A61P9/00 A61P17/06 A61P19/10 A61P13/00 A61P35/00 A61P27/02 A61P1/18
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		17 juillet 2003	Diederens, J
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (F04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0212962 FA 624703**

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 17-07-2003

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
FR 2804431 A	03-08-2001	FR 2804431 A1	03-08-2001
		AT 242223 T	15-06-2003
		AU 3195301 A	14-08-2001
		BR 0108046 A	28-01-2003
		CA 2398674 A1	09-08-2001
		CN 1396915 T	12-02-2003
		CZ 20022646 A3	13-11-2002
		DE 60100335 D1	10-07-2003
		EP 1252150 A1	30-10-2002
		WO 0157002 A1	09-08-2001
		HU 0204354 A2	28-04-2003
		NO 20023662 A	27-09-2002
		SK 11162002 A3	09-01-2003
		US 2003040533 A1	27-02-2003