

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 11.04.02.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.10.03 Bulletin 03/42.

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) : SANOFI-SYNTHELABO Société ano-
nyme — FR.

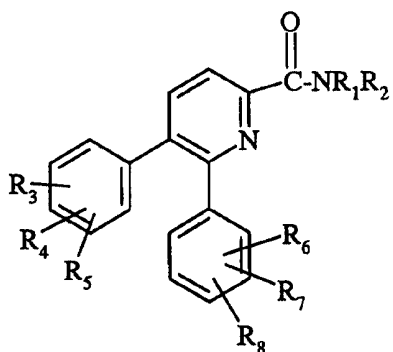
72) Inventeur(s) : BARTH FRANCIS, MARTINEZ
SERGE et RINALDI CARMONA MURIELLE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN
CONTENANT.

57) L'invention est relative à des dérivés de diphenylpyri-
dine de formule:



ainsi qu'à leur préparation et aux compositions pharma-
ceutiques les contenant. Ces composés présentent une ac-
tivité antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

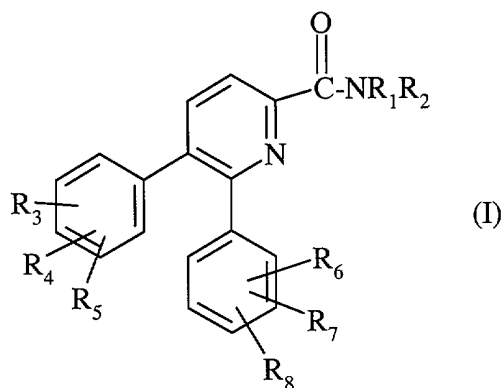


La présente invention a pour objet des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine carboxamide, leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine sont décrits dans la demande de brevet internationale publiée sous le n° WO 92/02513. Ces composés sont présentés comme ayant une activité antithrombotique, vasodilatatrice, antiinflammatoire.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine carboxamide qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Ainsi la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₂ représente :
 - . un groupe NR₉R₁₀,
 - . un groupe (CH₂)_nR₁₁,
 - . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;
 - R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
 - R₁₁ représente un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;
 - n représente 1, 2 ou 3 ;
- ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Par groupe (C₁-C₆)alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré.

Par groupe (C₁-C₆)alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.1]heptanyyle ; l'adamantyle, le spiro[5.5]undécanyyle, le bicyclo[2.2.2]octanyyle étant préférés.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydro-pyridin-1-yle, les radicaux pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

Par radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote, on entend des radicaux tels que pyridyle, indolyle, quinolyle ; l'indolyle étant préféré.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

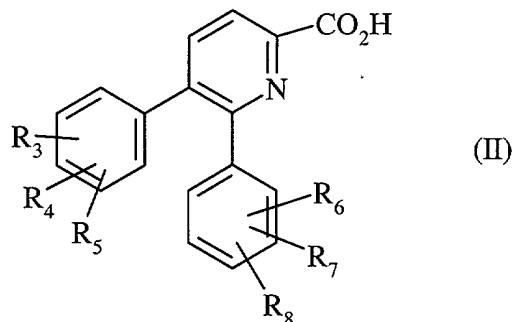
- R₁ représente un atome d'hydrogène ;
- et/ou R₂ représente un groupe choisi parmi : pipéridinyle, pyrroдинyle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.2]octan-2-yle, adamantyle, 2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl ;
- et/ou au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ;
- et/ou au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

Ce procédé est caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-2-pyridinecarboxylique de formule :

5

10



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

15

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkyle en C_1 - C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-*N*-yloxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

20

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant inerte, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (*N,N*-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la *N*-méthylmorpholine ou la pyridine.

25

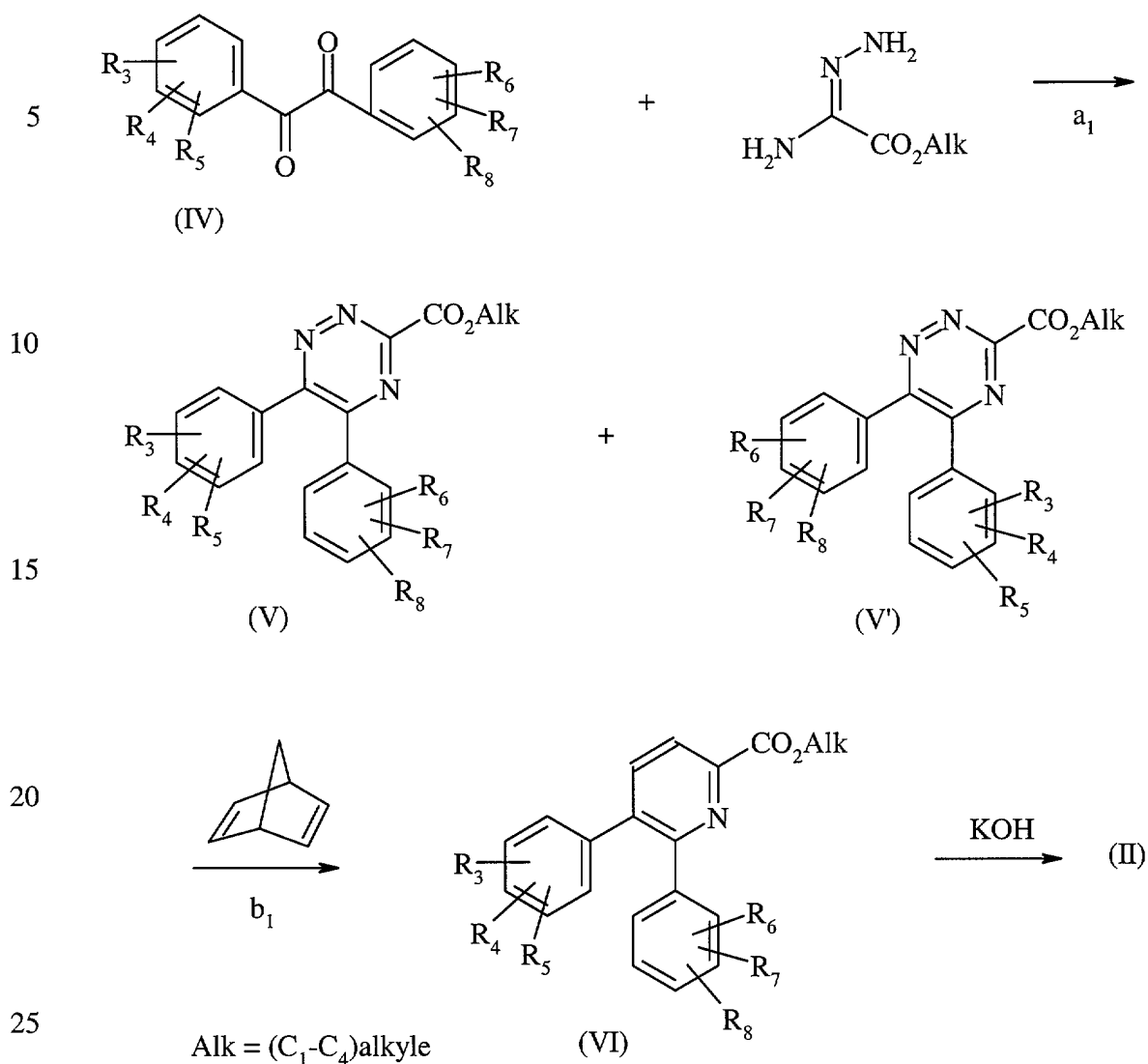
Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

30

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par différents procédés connus de la littérature.

35

SCHEMA 1



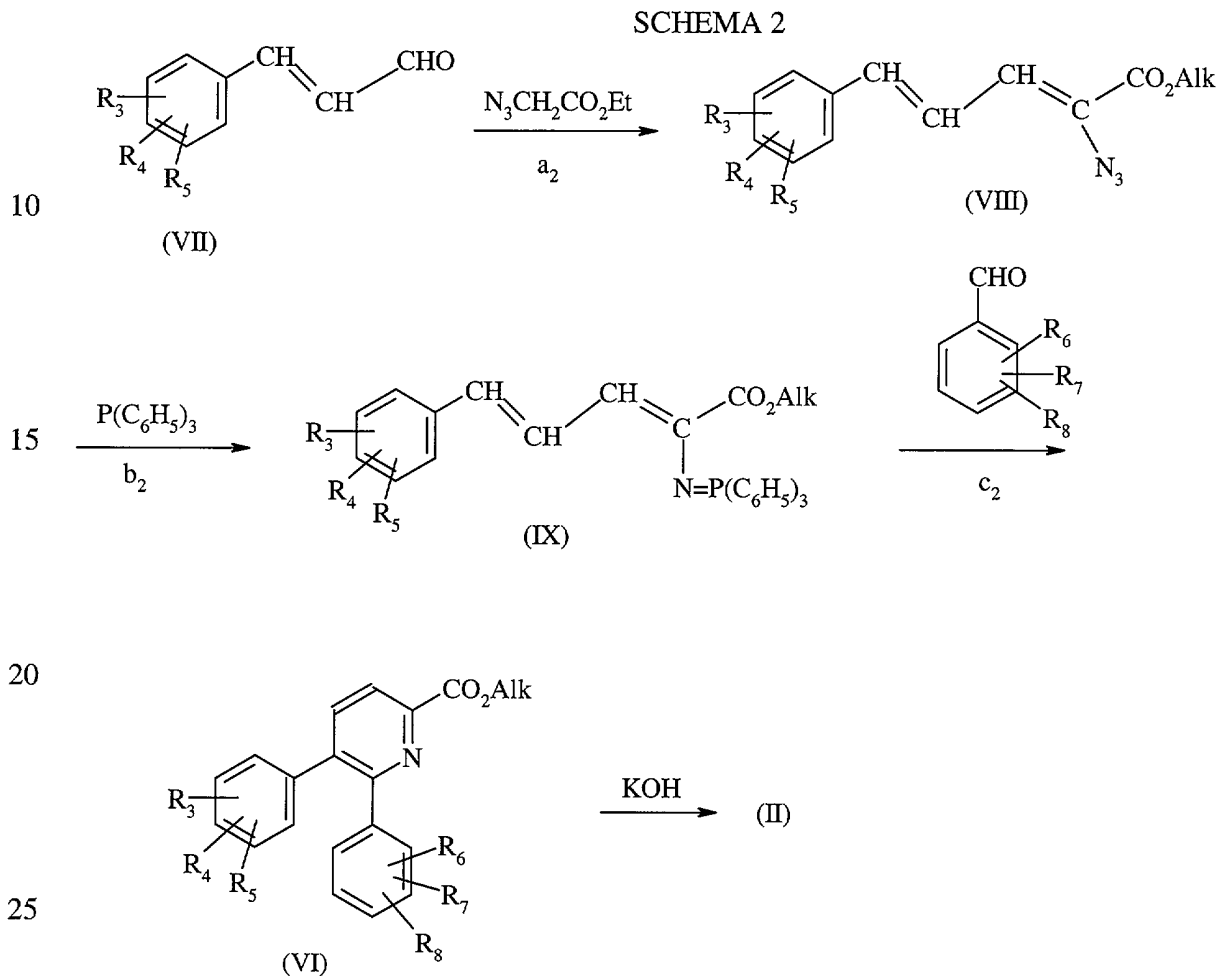
Le procédé du Schéma 1 appelé procédé A a été décrit dans Aust. J. Chem., 1972, 25, 865 pour des composés dans lesquels les substituants R₃ et R₆ représentent un atome d'halogène et R₄, R₅, R₇, R₈ représentent un atome d'hydrogène.

Dans l'étape a₁, on fait réagir une dicétone de formule (IV) avec un 2-amino-2-hydrazinoacétate d'alkyle (décrit dans Org. Synth., 1987, 66, 142) dans un solvant protique tel que l'éthanol.

A l'étape b₂, le dérivé de triazine (V) ainsi obtenu est traité par le bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène) dans un solvant tel que le benzène, le dioxane ou l'acétonitrile, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Ce procédé s'applique préférentiellement pour la préparation de composés de formule (VI) dans laquelle les substituants R_3 , R_4 , R_5 sont semblables aux substituants R_6 , R_7 , R_8 . En effet, dans le cas contraire, l'étape a_1 conduit à un mélange d'isomères (V) et (V') qui doivent être séparés ultérieurement.

5



20

25

Alk = (C_1-C_4) alkyle

Le Schéma 2 décrit un autre procédé (appelé procédé B) de préparation des composés de formule (II).

30

A l'étape a_2 , on fait agir un dérivé d'aldéhyde cinnamique (VII) avec l'azidoacétate d'éthyle, en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium, selon Tetrahedron Letters, 1979, 1717.

35

A l'étape b_2 , l'azidoester de formule (VIII) ainsi obtenu est transformé en dérivé phosphazène (IX) par réaction avec la triphénylphosphine.

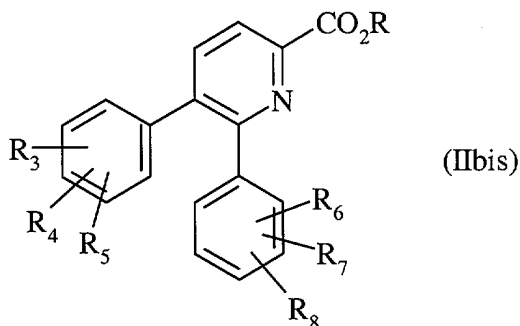
A l'étape c₂, le composé de formule (IX) est transformé en dérivé d'ester de 2-pyridinecarboxylate (VI) par action d'un dérivé de benzaldéhyde correctement substitué.

Les étapes b₂ et c₂ sont menées comme décrit dans J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1990, 2193.

Les acides de formule (II) et leurs esters de formule (VI) sont généralement nouveaux.

Le demande de brevet internationale WO 92/02513 décrit l'acide 5,6-bis(4-méthoxyphényl)-2-pyridinecarboxylique.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour (I), à la condition que lorsque l'un des substituants R₃, R₄, R₅ est un (C₁-C₄)alcoxy et l'un des substituants R₆, R₇, R₈ est un (C₁-C₄)alcoxy, R soit différent de l'hydrogène.

Les amines HNR₁R₂ sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ ≤ 10⁻⁷M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates

pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

5 Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance
10 nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des
15 tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les
20 composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme
25 médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme
30 médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles
35 vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardiovasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose

chronique du foie, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire,

intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Dans la présente description on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane

15 LDA : lithium diisopropylamide

THF : tétrahydrofurane

TMSiCl : triméthylchlorosilane

Ether : éther éthylique

AcOEt : acétate d'éthyle

20 TA : température ambiante

F : point de fusion.

Préparation 1 (procédé B)

Acide 5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

A) N-(*tert*-butyl)-N-(éthylidène)amine.

25 On introduit sous azote, à une température comprise entre 0°C et 5°C, 43 ml de *tert*-butylamine puis, goutte à goutte 30 ml d'acétaldéhyde. On laisse 30 minutes sous agitation à cette température puis on ajoute 500 mg de potasse finement broyée. Après décantation, la phase organique est distillée sous vide sur oxyde de baryum. On obtient 31 g du composé attendu sous forme liquide.

30 B) N-(2,2'-bis(triméthylsilyl)éthylidène)-N-(*tert*-butyl)amine.

On introduit sous azote à -60°C, 300 ml d'une solution de LDA 1,5 M dans le cyclohexane, 200 ml de THF anhydre puis 23 g du composé de l'étape précédente. On laisse sous agitation à cette température pendant 18 heures, puis on ajoute en 1 heure et demie 29 ml de TMSiCl, on agite à nouveau 5 heures à -60°C et on rajoute 29 ml de TMSiCl. On laisse revenir à TA puis on filtre sur Célite® et concentre à sec sous vide

avant d'effectuer 2 distillations successives pour obtenir 31,5 g du composé attendu sous forme liquide.

C) 3-(4-Chlorophényl)-2-propenal.

5 Sous azote, à une température comprise entre 15°C et 20°C, on prépare un mélange contenant 16,5 g de 4-chlorobenzaldéhyde dans 117 ml de THF anhydre ; on ajoute 2,63 g de bromure de zinc puis 31,5 g du composé de l'étape précédente dilué dans 60 ml de THF anhydre et on laisse sous agitation pendant une nuit. On ajoute un mélange contenant 26 g de chlorure de zinc en solution dans 260 ml d'eau et 300 ml d'éther et on laisse 2 heures sous agitation. On filtre le milieu sur Célite[®], extrait à 10 l'éther (2 fois) puis sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 11,5 g du composé attendu qui cristallise, F = 54°C.

D) Azidoacétate d'éthyle.

15 A une solution de 23,6 ml de chloroacétate d'éthyle dans 100 ml d'acétonitrile, on ajoute 14,2 g d'azidure de sodium, puis on chauffe à reflux pendant 4 jours. Après refroidissement, on filtre le solide blanc puis on concentre sous vide la solution. L'huile obtenue est diluée dans 500 ml d'acétate d'éthyle, puis on lave à l'eau (2 fois), sèche sur MgSO₄ et concentre à sec sous vide. On obtient 23 g du composé attendu sous forme d'huile.

20 E) 5-(4-Chlorophényl)-2-azido-2,4-pentanedioate d'éthyle.

25 On prépare une solution d'éthylate de sodium par action de 5,3 g de sodium sur 141 ml d'éthanol. Cette solution est refroidie à -10°C et on y ajoute un mélange contenant 11 g de 4-chlorophényl-2-propenal et 29,83 g d'azidoacétate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol. Après la fin de l'addition, on maintient la température à -10°C pendant 3 heures puis on laisse revenir à TA et on verse le milieu réactionnel sur 250 ml d'eau saturée en NaCl. Le précipité formé est filtré puis on le met en suspension dans un mélange eau/DCM. On filtre et décante puis on sèche la phase organique sur MgSO₄ et on évapore. On obtient 4,6 g du composé attendu sous forme d'huile.

30 F) 5-(4-Chlorophénylphosphine)-2-(triphénylphosphoranylidène)amino-2,4-pentanedioate d'éthyle.

35 On prépare un mélange contenant 4,24 g de triphénylphosphine en solution dans 20 ml de DCM et on ajoute à TA 4,55 g du composé de l'étape précédente en solution dans 34 ml de DCM. On laisse sous agitation à TA pendant 2 jours puis on concentre sous vide. On reprend le résidu dans de l'éther isopropylique, filtre, rince et sèche sous vide pour obtenir 7,3 g du composé attendu sous forme solide, F = 152°C.

G) 5-(4-Chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridinecarboxylate d'éthyle.

On place 7,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 220 ml d'acétonitrile avec 2,5 g de 2,4-dichlorobenzaldéhyde et on chauffe à 60°C pendant 26 heures. Après retour à TA, on concentre puis on reprend le résidu dans du toluène et on chromatographie sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 3,83 g du composé attendu.

H) Acide 5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

On place 3,8 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de méthanol, on ajoute une solution de 1,36 g de potasse dans 15 ml d'eau puis on chauffe le mélange à reflux pendant une nuit. Après retour à TA, on verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau glacée puis on acidifie à pH = 1 par HCl à 10 %. On extrait par AcOEt puis on lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 3,1 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther iso, F = 172°C.

Préparation 2 (procédé A)

Acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

A) 5,6-bis(4-chlorophényl)-1,2,4-triazine-3-carboxylate d'éthyle.

On place dans 230 ml une suspension de 11,9 g de 1,2-bis(4-chlorophényl)-1,2-éthanedione et 5,60 g de 2-amino-2-hydrozinoacétate d'éthyle et on chauffe à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement, les cristaux formés sont filtrés et lavés à l'éthanol. Après recristallisation dans l'éthanol, ils sont purifiés par chromatographie sur silice en éluant par un mélange AcOEt/toluène (5/100 ; v/v à 12/100 ; v/v). On obtient 11,9 g du composé attendu.

B) 5,6-bis-(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylate d'éthyle.

On place sous atmosphère d'azote, dans 50 ml de benzène, 1,50 g du composé de l'étape précédente et 1 ml de bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Par évaporation du solvant, on obtient une huile qui est purifiée par cristallisation dans l'éther isopropylique, F = 103°C.

C) Acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

0,87 g d'ester obtenu à l'étape précédente est mis en suspension dans un mélange de 5 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 0,33 g de potasse puis on chauffe à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on acidifie à pH = 1 par HCl à 10 %. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis au pentane et séché sous vide. On obtient 0,76 g du composé attendu, F = 185-190°C.

EXEMPLE 1

5-(4-Chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-pipéridinyl)-2-pyridine carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-pyridine carboxylique.

5 On place 0,8 g d'acide obtenu à la Préparation 1 dans 8 ml de toluène en présence de 0,46 ml de SOCl_2 et on chauffe à reflux pendant 2 heures et demie. Après refroidissement, la solution est concentrée à sec sous vide puis reprise par du toluène et ré-éaporée (2 fois). On obtient 0,76 g du composé attendu utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) 5-(4-Chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-N-(1-pipéridinyl)-2-pyridine carboxamide.

10 A une solution contenant 0,27 ml de 1-aminopipéridine et 0,35 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte, entre 0°C et 5°C, le chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM. Après une nuit à 5°C, on verse sur de l'eau glacée et décante. On extrait au DCM puis on lave la phase organique par une solution de Na_2CO_3 à 5 % avec une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange
15 toluène/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 0,6 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther iso, F = 158°C.

EXEMPLE 2 5,6-bis-(4-chlorophényl)-N-cyclohexyl-2-pyridinecarboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique.

20 On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange contenant 0,76 g d'acide 5,6-bis(4-chlorophényl)-2-pyridinecarboxylique et 0,48 ml de chlorure de thionyle dans 8 ml de toluène. Après refroidissement, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 15 ml de toluène et évaporé à sec. L'huile obtenue est utilisée directement à l'étape suivante.

25 B) 5,6-bis-(4-chlorophényl)-N-cyclohexyl-2-pyridinecarboxamide.

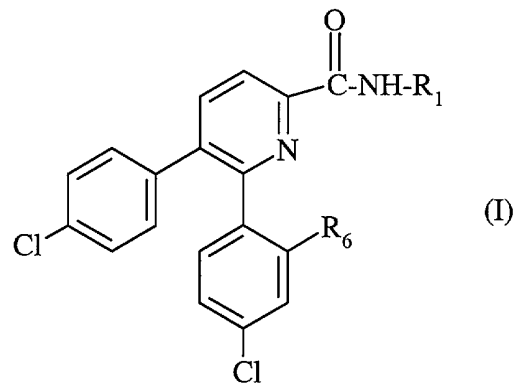
On refroidit à 0°C une solution de 0,28 ml de cyclohexylamine et 0,68 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM et on ajoute goutte à goutte le chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente puis on laisse sous agitation 16 heures à TA. Le mélange est versé sur 30 ml d'eau glacée puis on extrait au DCM. La phase organique est lavée
30 par de l'eau, une solution de Na_2CO_3 à 5 %, une solution saturée de NaCl. Après cristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 0,40 g du composé attendu, F = 158°C.

En procédant selon les exemples décrits ci-dessus, on a préparé les composés selon l'invention rassemblés dans le tableau suivant.

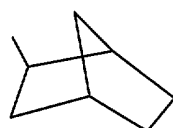
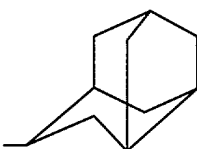
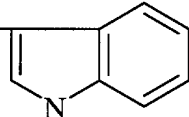
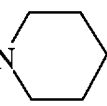
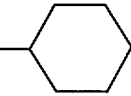
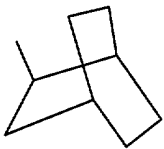
35

TABLEAU 1

5



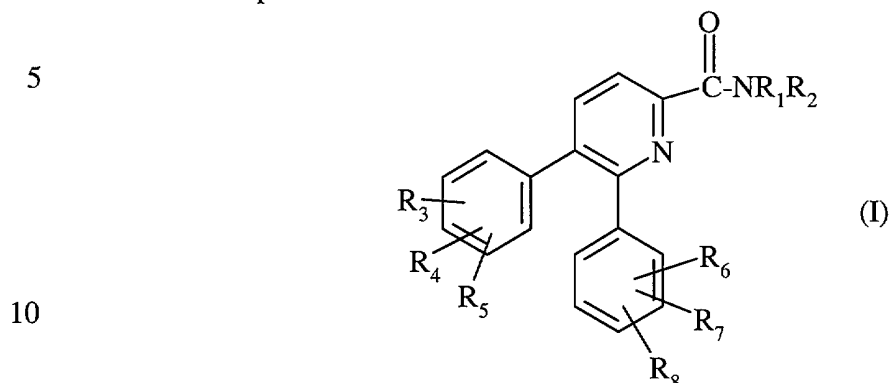
10

Exemples	R ₆	R ₁	F° C
3	H	 (exo)	196
4	H		194
5	H	$-(CH_2)_2-$ 	177
6	H	 -N	185
7	Cl		148
8	Cl		183

35

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente : . un groupe NR₉R₁₀,

. un groupe (CH₂)_nR₁₁,

. un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- R₁₁ représente un radical hétéroaryle de 6 à 10 atomes contenant un ou plusieurs atomes d'azote ;

- n représente 1, 2 ou 3 ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

2. Composés selon la revendications 1 de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ;

- et/ou R₂ représente un groupe choisi parmi : pipéridinyle, pyrrodinyle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.2]octan-2-yle, adamantyle, 2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl ;

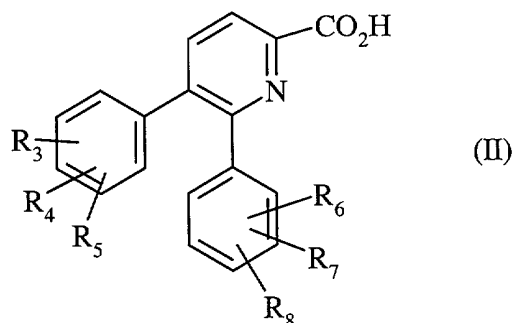
- et/ou au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène ;

- et/ou au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène.

35

3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-2-pyridinecarboxylique de formule :

5



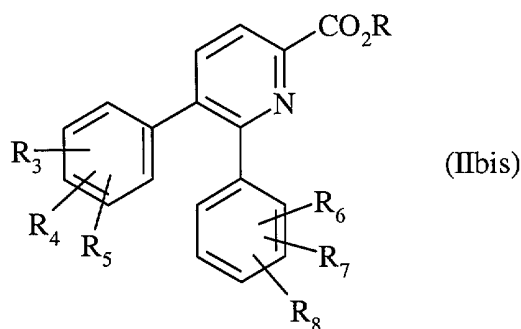
10

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour composé de formule (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

15

4. Composés de formule :

20



25

dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle et R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, à la condition que lorsque l'un des substituants R_3 , R_4 , R_5 est un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy et l'un des substituants R_6 , R_7 , R_8 est un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy, R soit différent de l'hydrogène.

30

5. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables.

35

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 5 7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le récepteur aux cannabinoïdes CB₁ est impliqué.

10

15

20

25

30

35

RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE

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

FA 618930
FR 0204566

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		
X	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ELIX, J. A. ET AL: "Cyclobutenes as dienophiles. VI. New synthesis of azocines" retrieved from STN Database accession no. 76:140473 XP002224390 * abrégé * & AUST. J. CHEM. (1972), 25(4), 865-74 , ---	4	C07D213/81 C07D401/12 A61K31/441 A61K31/47 A61P25/00 A61P3/00
X,D	WO 92 02513 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 20 février 1992 (1992-02-20) * page 62, ligne 31 - ligne 32 * ---	4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D A61K A61P
A	exemple 10(1), 10(3) * revendications *	1,5-7	
A	WO 01 29007 A (LIU QIAN ;MAKRIYANNIS ALEXANDROS (US); UNIV CONNECTICUT (US)) 26 avril 2001 (2001-04-26) * le document en entier *	1,4-7	
A	WO 01 58869 A (PANDIT CHENNAGIRI R ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); WROBLESKI STEPH) 16 août 2001 (2001-08-16) * revendications; exemple 30 * -----	1,4-7	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10 décembre 2002		Bosma, P	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
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			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0204566 FA 618930**

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 10-12-2002

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9202513 A	20-02-1992	WO 9202513 A1 JP 6501926 T	20-02-1992 03-03-1994
WO 0129007 A	26-04-2001	AU 1968901 A EP 1224173 A1 WO 0129007 A1	30-04-2001 24-07-2002 26-04-2001
WO 0158869 A	16-08-2001	AU 3495801 A EP 1254115 A2 WO 0158869 A2 US 2002119972 A1	20-08-2001 06-11-2002 16-08-2001 29-08-2002