

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 05.11.02.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 07.05.04 Bulletin 04/19.

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.

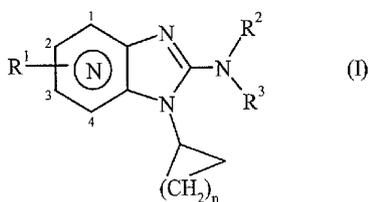
72) Inventeur(s) : RAULT SYLVAIN, LANCELOT JEAN  
CHARLES, KOPP MARINA, CAIGNARD DANIEL  
HENRI, PFEIFFER BRUNO, RENARD PIERRE et  
BIZOT ESPIARD JEAN GUY.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) NOUVEAUX DERIVES D'IMIDAZOPYRIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57) Composés de formule (I) :

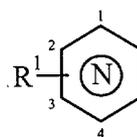


dans laquelle :

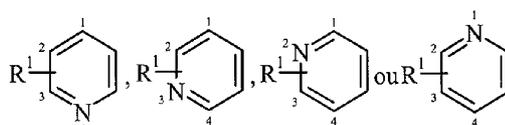
- R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,
- R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement R<sup>20</sup>-C(X)- avec:
  - > R<sup>20</sup> représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
  - > X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un

groupement NR<sup>21</sup> où R<sup>21</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,
- la représentation



signifie :



leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.  
Médicaments.



L'invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Du point de vue structural, de très nombreux exemples de dérivés d'imidazopyridine sont connus dans la littérature particulièrement pour leurs qualités thérapeutiques. A titre  
5 d'exemple, certains dérivés sont utilisés dans le traitement des troubles du système nerveux central (WO 0153263), des infections virales (WO 0100611), des allergies (EP 144101) ou des cancers (WO 0244156).

La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) est une protéine kinase impliquée dans la réponse cellulaire du stress énergétique. Cette protéine est activée par une augmentation  
10 des concentrations intra-cellulaire d'AMP consécutive à une diminution de la concentration d'ATP, lors d'un exercice physique par exemple.

L'AMPK phosphoryle et modifie l'activité d'enzymes-clé du métabolisme glucido-lipidique. En effet, l'AMPK joue un rôle important dans la lipogénèse puisqu'elle inhibe la  
15 synthèse des acides gras et du cholestérol par inactivation de l'acétyl CoA Carboxylase et de l'HMGCoA réductase. L'AMPK diminue l'expression de la Fatty Acid Synthase (FAS) qui contrôle la synthèse des triglycérides.

Par ailleurs, l'AMPK diminue également l'expression d'un des enzymes clés de la néoglucogénèse (PEPCK) ce qui se traduit par une inhibition de la production hépatique de  
20 glucose.

Enfin, l'AMPK augmente l'utilisation du glucose en facilitant le transport du glucose dans le muscle.

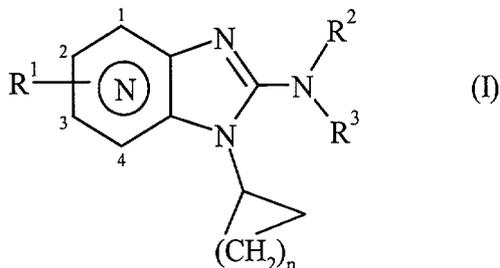
Toutes ces propriétés concourent à faire de l'AMPK une cible de choix dans le traitement du diabète et des désordres métaboliques qui lui sont associés et confère donc à la  
25 recherche d'activateurs pharmacologiques de l'AMPK un intérêt essentiel dans le traitement de ces pathologies [voir Winder WW and Hardie DG: AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes; Am. J. Physiol., 40: E1-E10, (1999) et références citées].

La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés d'imidazopyridine de structure originale cycloalkylimidazopyridine leur conférant des propriétés d'activateur

- 2 -

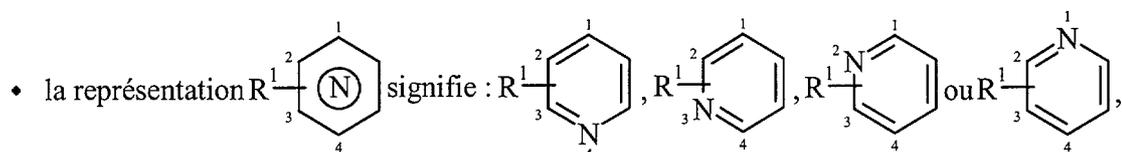
d'AMPK et plus précisément des propriétés antidiabétiques et antihyperlipidémiantes.

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



dans laquelle :

- 5 •  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,
- $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement  $R^{20}-C(X)-$  avec :
  - 10 ➤  $R^{20}$  représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
  - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement  $NR^{21}$  où  $R^{21}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- $R^3$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- 15 • n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,



leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

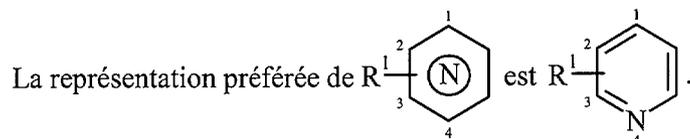
- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 3 -

- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou biphényle,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions aryle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et  $-C(O)R_d$  avec  $R_d$  représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

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, méthane sulfonique, camphorique, etc...

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



Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels  $R^1$  représente un atome d'hydrogène.

- 4 -

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $R^{20}-C(O)-$ .

Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels  $R^3$  représente un atome d'hydrogène.

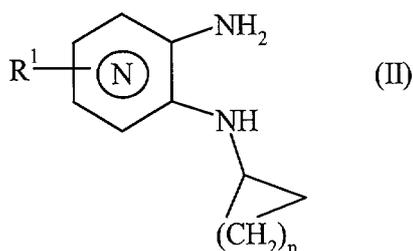
- 5 Le groupement  $R^{20}$  préféré de l'invention est le groupement alkoxy et plus particulièrement le groupement éthoxy.

Dans les composés préférés de l'invention,  $n$  représente un entier égal à 4, 5 ou 6 et plus particulièrement 5.

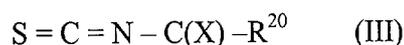
- 10 Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels  $R^1$  représente un atome d'hydrogène,  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement  $R^{20}-C(O)-$  avec  $R^{20}$  représentant un groupement alkoxy, et  $n$  est égal à 4 ou 5.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement la 3-cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine.

- 15 L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisés en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :

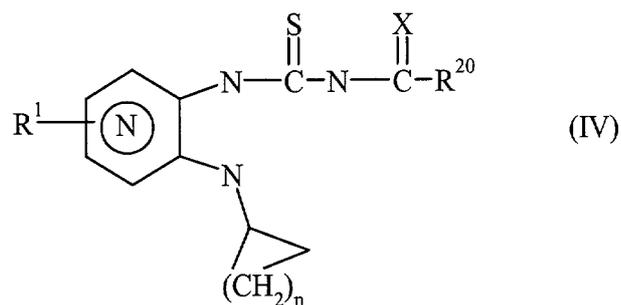


dans laquelle  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui se condensent aux dérivés d'isothiocyanate (III) :



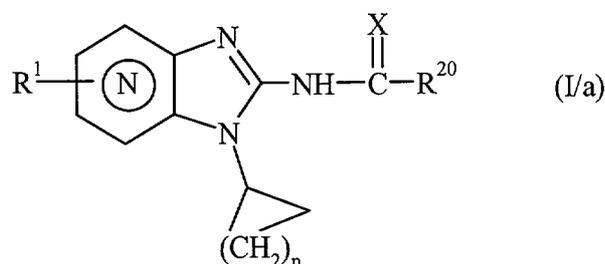
- 20 dans laquelle  $X$  et  $R^{20}$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux intermédiaires de formule (IV) :

- 5 -



dans laquelle  $R^1$ ,  $n$ ,  $X$  et  $R^{20}$  sont tels que définis dans la formule (I),

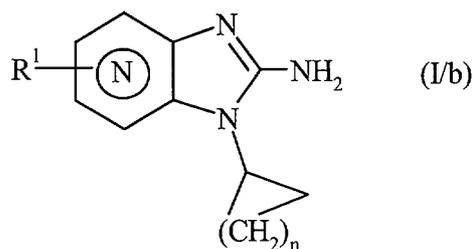
composés de formule (IV) qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique et en présence de catalyseur approprié pour conduire aux composés (I/a) :



5

cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels  $R^1$ ,  $n$ ,  $X$  et  $R^{20}$  sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/a) qui en milieu acide se transforment en composés de formule (I/b) :



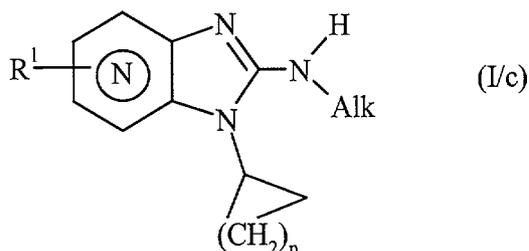
10

cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/b) dont la fonction amine peut être fonctionnalisée en milieu basique, à l'aide d'halogénure d'alkyle  $Alk-Z$  (avec  $Alk$  représentant un groupement alkyle et  $Z$  un atome d'halogène) pour conduire aux composés de formule (I/c) :

15

- 6 -



cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

composés de formule (I/b) et (I/c) qui peuvent, en milieu basique, éventuellement en présence de catalyseurs appropriés, réagir avec  $R^2 - Z'$  (avec  $R^2$  tel que défini dans la formule (I) et  $Z'$  représentant un groupement nucléofuge comme un atome d'halogène ou un groupement trihalogénoalkyle) pour conduire aux composés de formule (I),

composés (I/a), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- 10 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères 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,
- étant entendu :
- 15 - qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyle, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

20 Les composés montrent notamment une excellente activité dans la réduction des taux triglycérides et de glucose sanguin. Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, de l'intolérance au glucose, et des complications diabétiques en particulier au

25 niveau cardiovasculaire.

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 hypertriglycémies, le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies et l'hypercholestérolémie.

- 5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

15 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

- 20 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

### **PREPARATION 1 : N<sup>2</sup>-Cyclohexyl-2,3-pyridinediamine**

Stade a : N-Cyclohexyl-3-nitro-2-pyridinamine

Un mélange constitué de 0,1 mole (15,85 g) de 2-chloro-3-nitropyridine et de 0,1 mole

- 8 -

(11,50 ml) de cyclohexylamine est chauffé à 120°C pendant 4 heures dans 250 ml DMF en présence de carbonate de potassium (13,81 g). La solution est ensuite extraite par 200 ml d'éther et la phase organique est lavée trois fois à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, l'éther est évaporé.

5 **Stade b : N<sup>2</sup>-Cyclohexyl-2,3-pyridinediamine**

On introduit dans l'autoclave 800 ml d'éthanol, 0,05 mole (11,06 g) du dérivé nitré préparé au stade précédent et 3,5 g de charbon palladié. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 mn sous 50 kg d'hydrogène, puis agité horizontalement à température ambiante pendant 3 heures pour homogénéiser la solution. Après ce délai, la solution est filtrée sur büchner,  
10 puis sur double filtre pour éliminer les derniers résidus de charbon palladié et l'éthanol est évaporé sous pression réduite.

**PREPARATION 2 : N<sup>2</sup>-Cycloheptyl-2,3-pyridinediamine**

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans la préparation 1, en partant au stade a de la cycloheptylamine à la place de la cyclohexylamine.

15 **EXEMPLE 1 : 3-Cyclohexyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle**

Stade a : {[2-(Cyclohexylamino)-3-pyridinyl]imino}(diéthylamino)méthylcarbamate  
d'éthyle

Un mélange de 0,02 mole (3,82 g) de 3-amino-2-cyclohexylaminopyridine de la  
préparation 1 et de 0,02 mole d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité dans 50 ml de  
20 DMF à température ambiante pendant 3 heures. La solution est alors refroidie à 0°C et 0,05  
mole de dipropylamine puis 0,02 mole de chlorure mercurique sont ajoutés  
successivement. Au bout de 15 minutes, le bain de glace est enlevé et la solution est agitée  
à température ambiante pendant 4 heures. Après avoir dilué la solution par 100 ml d'acétate  
d'éthyle, on la filtre sur célite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit  
25 brut obtenu est ensuite recristallisé dans l'acétonitrile.

Stade b : 3-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle

On dissout 0,0048 mole du composé préparé au stade précédent dans 100 ml d'une solution de méthanol et de soude à 15 % (50/50). Après avoir chauffé la solution à reflux pendant 3 heures, le méthanol est évaporé. Le précipité ainsi obtenu est essoré, lavé à l'eau et  
5 recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 264°C

**EXEMPLE 2 : 3-Cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle**

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 1, en partant au stade a de la 3-amino-2-cycloheptylaminopyridine de la préparation 2, à la place de la 3-amino-  
10 2-cyclohexylaminopyridine.

Point de fusion : 177°C

**EXEMPLE 3 : 3-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine**

On additionne le composé de l'exemple 1 à 100 ml d'une solution de dioxane saturée en acide chlorhydrique gazeux et on chauffe la solution pendant 12 heures à reflux. Après  
15 refroidissement de la solution, le précipité est essoré, lavé au bicarbonate de soude puis recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 210°C

**EXEMPLE 4 : 3-Cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine**

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 3 en utilisant comme  
20 produit de départ le composé de l'exemple 2.

Point de fusion : 210°C

### **ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

#### **EXEMPLE A : Activité de l'AMPK dans un modèle cellulaire : hépatocytes isolés de rat**

Les hépatocytes sont isolés selon la technique de Berry et Friend [J. Cell Biol, 43, 506-520 (1969)]. L'activité de l'AMPK a été mesurée selon la méthode décrite par Davies et al. [Eur. J. Biochem., 186, 123-128 (1989)]. Celle-ci implique la phosphorylation à partir de [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP d'un substrat peptidique (SAMS), basé sur la séquence entourant le site phosphorylé par l'AMPK de l'ACC. La réaction de mesure de l'activité de l'AMPK se termine par le dépôt d'un aliquot du milieu réactionnel sur un papier de phosphocellulose (Whatman P81), sur lequel le peptide SAMS se fixe et dont la radioactivité est mesurée après lavage.

A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 4 active l'AMPK, après 30 minutes à la concentration de 500  $\mu$ M, de 312 % (vs. la valeur basale) alors qu'à la même concentration dans les mêmes conditions l'AICARiboside, pris pour référence, l'active de 178 %.

#### **EXEMPLE B : Activité hypolipémiante**

Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisé comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 4 baisse significativement les triglycérides à 125 mg/kg per os, alors qu'avec la metformine, la même diminution est obtenue à 250 mg/kg per os.

Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être de puissants hypolipémiants.

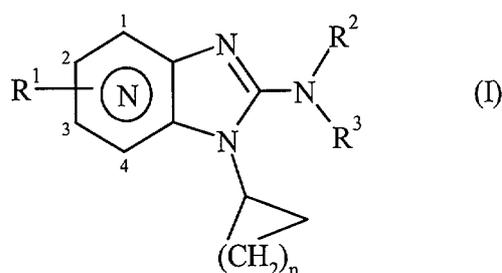
**EXEMPLE C : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg :

	Composé de l'exemple 4.....	5 g
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	2 g
5	Amidon de blé.....	10 g
	Lactose .....	100 g
	Stéarate de magnésium.....	3 g

**REVENDICATIONS**

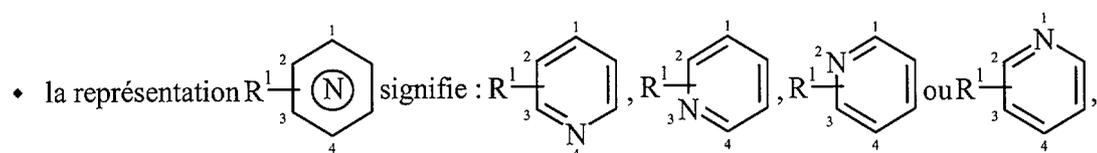
1- Composés de formule (I) :



5 dans laquelle :

- R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,
- R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement R<sup>20</sup>-C(X)- avec :
  - R<sup>20</sup> représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
  - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR<sup>21</sup> où R<sup>21</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- 15 • R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,

- n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,

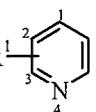


leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

20 étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 - le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou biphényle,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le
- 10 monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions aryle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy,
- 15 polyhalogénoalkyle, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et  $-C(O)R_d$  avec  $R_d$  représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels la représentation  $R^1$ -

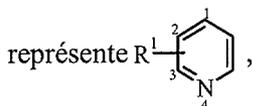
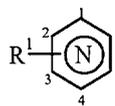
correspond à  $R^1$ -, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition

20 à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

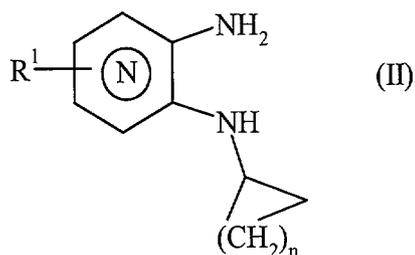
3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

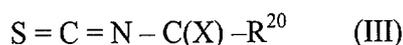
- 5-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels  $R^2$  représente un groupement  $R^{20}-C(O)-$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 6-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 7-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5 ou 6 pour lesquels  $R^{20}$  représente un groupement alkoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 8-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour lesquels  $n$  représente un entier compris entre 4 et 6, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 9-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour lesquels  $R^1$  représente un atome d'hydrogène,  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $R^{20}-C(O)-$  avec  $R^{20}$  représentant un groupement alkoxy et  $n$  égal à 4 ou 5, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6, 8 ou 9 qui est la 3-cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine.
- 11-** 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) :



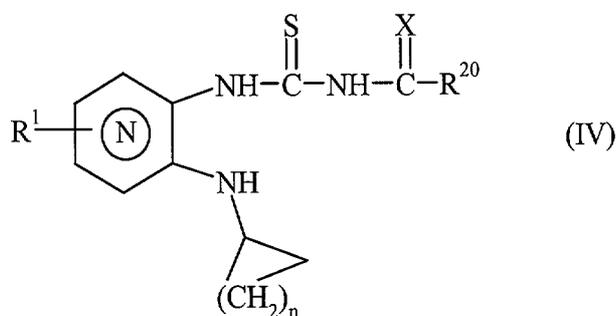
- 15 -



dans laquelle  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui se condensent aux dérivés d'isothiocyanate (III) :

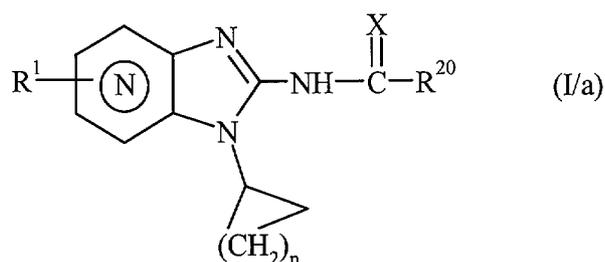


5 dans laquelle  $X$  et  $R^{20}$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux intermédiaires de formule (IV) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $n$ ,  $X$  et  $R^{20}$  sont tels que définis dans la formule (I),

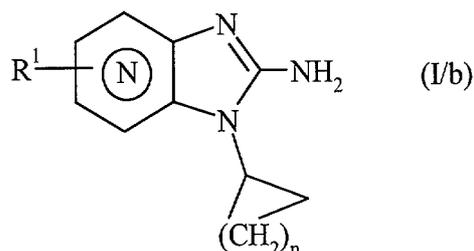
10 composés de formule (IV) qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique et en présence de catalyseur approprié pour conduire aux composés (I/a) :



cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels  $R^1$ ,  $n$ ,  $X$  et  $R^{20}$  sont tels que définis dans la formule (I),

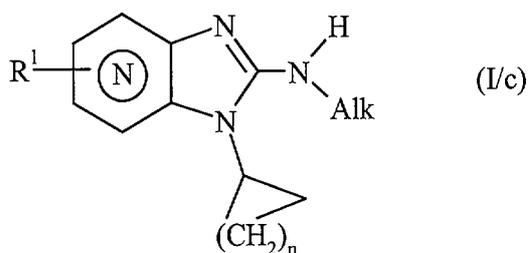
15 composés de formule (I/a) qui en milieu acide se transforment en composés de formule (I/b) :

- 16 -



cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I),

5 composés de formule (I/b) dont la fonction amine peut être fonctionnalisée en milieu basique, à l'aide d'halogénure d'alkyle  $Alk-Z$  (avec  $Alk$  représentant un groupement alkyle et  $Z$  un atome d'halogène) pour conduire aux composés de formule (I/c) :



cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $R^1$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $Alk$  est tel que défini précédemment,

10 composés de formule (I/b) et (I/c) qui peuvent, en milieu basique, éventuellement en présence de catalyseurs appropriés, réagir avec  $R^2-Z'$  (avec  $R^2$  tel que défini dans la formule (I) et  $Z'$  représentant un groupement nucléofuge comme un atome d'halogène ou un groupement trihalogénoalkyle) pour conduire aux composés de formule (I),

composés (I/a), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

15 - qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,  
 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères 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,

20 étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les

groupements carbonyle, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,

- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

5 **12**- Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptable.

10 **13**- Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles comme activateur d'AMPK.

15 **14**- Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type II non insulino-dépendant, l'obésité, le diabète de type I, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires.

**15**- Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I, II et ses complications cardiovasculaires.

20 **16**- Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I et II.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 625549  
FR 0213802

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	EP 0 638 568 A (ADIR) 15 février 1995 (1995-02-15) * abrégé; revendications *	1-16	C07D471/04 A61K31/437 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10 A61P9/10
A	OGUCHI, MINORU ET AL: "Molecular Design, Synthesis, and Hypoglycemic Activity of a Series of Thiazolidine-2,4-diones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(16), 3052-3066 , XP002242679 * le document en entier *	1-16	
A	US 2002/082425 A1 (DESIMONE ROBERT W ET AL) 27 juin 2002 (2002-06-27) * abrégé; revendications *	1-16	
A	WO 98 25921 A (GARCIA HERVE ;LEON PATRICK (FR); BRIEN MICHAEL K O (US); REILLY LA) 18 juin 1998 (1998-06-18) * page 1 *	1-16	
A	WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W ;KOESTER TIMOTHY J (US); BILODEAU MARK T (US); M) 9 mars 2000 (2000-03-09) * abrégé; revendications *	1-16	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
			C07D A61K A61P
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		27 mai 2003	Frelon, D
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></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>.....                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1  
EPO FORM 1503 12.98 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0213802 FA 625549**

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 27-05-2003  
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
EP 0638568	A	15-02-1995	FR 2707984 A1	27-01-1995
			AT 143955 T	15-10-1996
			AU 674759 B2	09-01-1997
			AU 6860594 A	02-02-1995
			CA 2128560 A1	24-01-1995
			DE 69400692 D1	14-11-1996
			DE 69400692 T2	07-05-1997
			DK 638568 T3	24-03-1997
			EP 0638568 A1	15-02-1995
			ES 2095726 T3	16-02-1997
			GR 3021770 T3	28-02-1997
			HK 56697 A	09-05-1997
			JP 7053548 A	28-02-1995
			NZ 264062 A	27-04-1995
			US 5492912 A	20-02-1996
			US 5500426 A	19-03-1996
			ZA 9405423 A	01-03-1995
			US 2002082425	A1
AU 4055400 A	23-10-2000			
CA 2369549 A1	12-10-2000			
EP 1165519 A1	02-01-2002			
JP 2002541146 T	03-12-2002			
WO 0059887 A1	12-10-2000			
WO 9825921	A	18-06-1998	AP 1063 A	26-04-2002
			AU 738581 B2	20-09-2001
			AU 5360798 A	03-07-1998
			BG 63805 B1	31-01-2003
			BG 103484 A	30-06-2000
			BR 9713705 A	09-05-2000
			CN 1394859 A	05-02-2003
			CN 1240445 A ,B	05-01-2000
			EA 1989 B1	22-10-2001
			EP 0946550 A1	06-10-1999
			HU 0000342 A2	28-10-2000
			JP 2001506626 T	22-05-2001
			KR 2000057505 A	15-09-2000
			NO 992795 A	10-08-1999
			SK 71199 A3	11-07-2000
			WO 9825921 A1	18-06-1998
			US 6143894 A	07-11-2000
			US 6235909 B1	22-05-2001
ZA 9711035 A	15-06-1998			
WO 0012089	A	09-03-2000	AU 3078999 A	21-03-2000

EPO FORM PC465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0213802 FA 625549**

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 27-05-2003

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
WO 0012089      A	CA	2341409 A1	09-03-2000
	EP	1109555 A1	27-06-2001
	JP	2002523459 T	30-07-2002
	WO	0012089 A1	09-03-2000
	US	6162804 A	19-12-2000
	US	6465484 B1	15-10-2002