



Office de la Propriété

Intellectuelle  
du Canada

Un organisme  
d'Industrie Canada

Canadian  
Intellectual Property  
Office

An agency of  
Industry Canada

CA 2465877 C 2009/12/29

(11)(21) **2 465 877**

(12) **BREVET CANADIEN**  
**CANADIAN PATENT**

(13) **C**

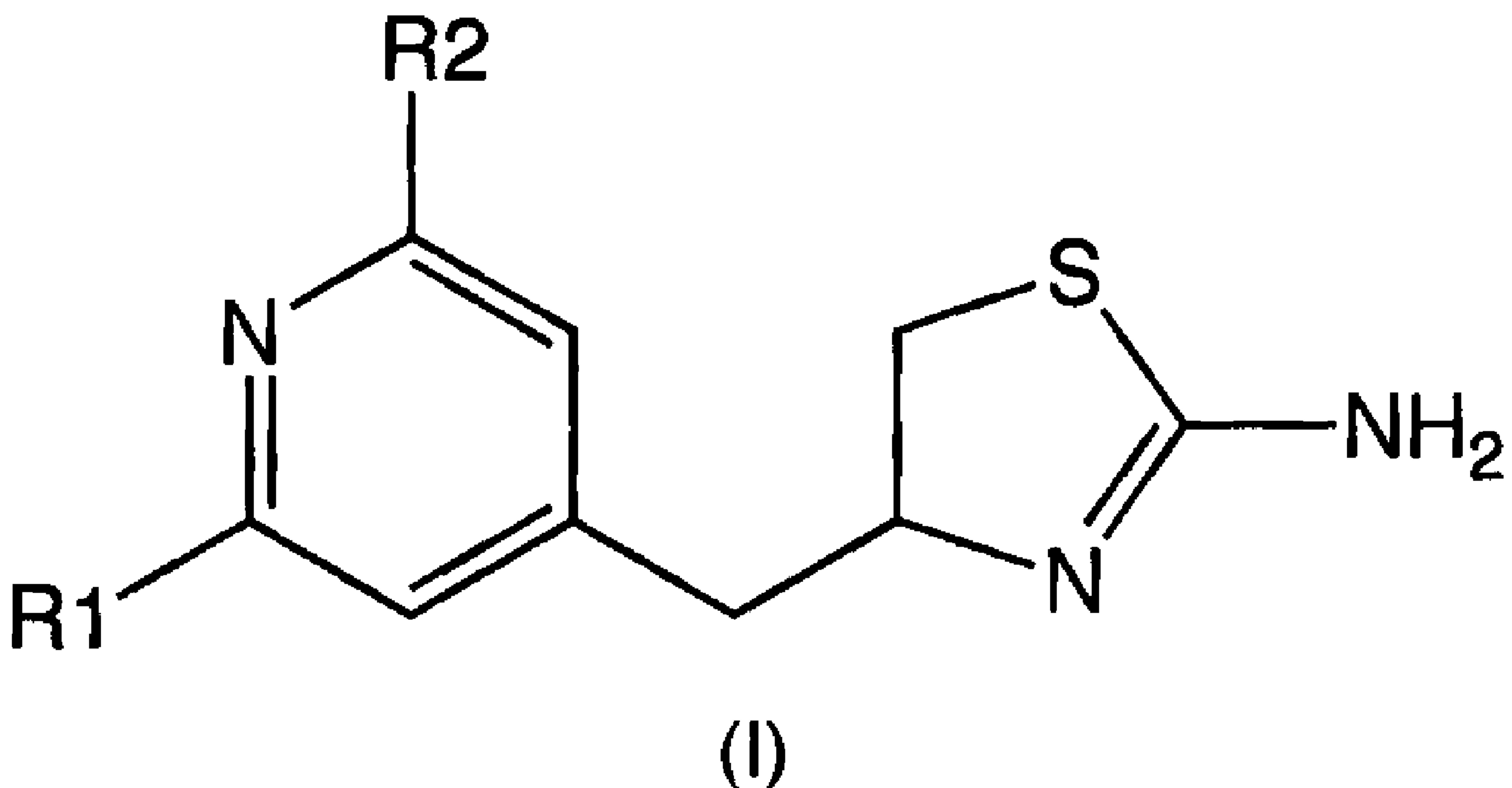
(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/11/07  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/05/15  
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/12/29  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/05/04  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/003808  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/039446  
(30) Priorités/Priorities: 2001/11/09 (FR01/14508);  
2002/01/30 (US60/352,978)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 417/06* (2006.01),  
*A61K 31/4439* (2006.01), *A61P 25/16* (2006.01),  
*C07D 213/40* (2006.01), *C07D 213/55* (2006.01),  
*C07D 213/64* (2006.01), *C07D 213/89* (2006.01),  
*C07F 7/18* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:  
BACQUE, ERIC, FR;  
BIGOT, ANTONY, FR;  
CARRY, JEAN-CHRISTOPHE, FR;  
MIGNANI, SERGE, FR;  
RONAN, BAPTISTE, FR;  
TABART, MICHEL, FR

(73) Propriétaire/Owner:

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NON-SYNTHASE INDUCTIBLE  
(54) Title: USE OF 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF INDUCIBLE NO-SYNTHASE



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés 2-amino-4-pyridylméthyl thiazoline de formule (I) dans laquelle soit R1 = R2 = Cl, ou alkyle(C1-C4), ou hydroxy ; ou alcoxy (C1-C4)soit au moins un des deux R1, R2 est hydrogène et l'autre est un radical alkyle (C1-C4), un hydroxy, un alcoxy (C1-C4) ou un chlore ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase inducible.

(73) Propriétaires(suite)/Owners(continued):AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: BERESKIN & PARR LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**15 mai 2003 (15.05.2003)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 03/039446 A3**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
**C07D 417/06, A61K 31/4439, A61P  
25/16, C07D 213/64, 213/89, C07F 7/18**

**(74) Mandataire :** ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
**PCT/FR02/03808**

**(81) États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(22) Date de dépôt international :**  
**7 novembre 2002 (07.11.2002)**

**(84) États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(25) Langue de dépôt :**  
**français**

**(26) Langue de publication :**  
**français**

**(30) Données relatives à la priorité :**  
01/14508                    9 novembre 2001 (09.11.2001) FR  
60/352,978                30 janvier 2002 (30.01.2002) US

**Publiée :**  
— avec rapport de recherche internationale

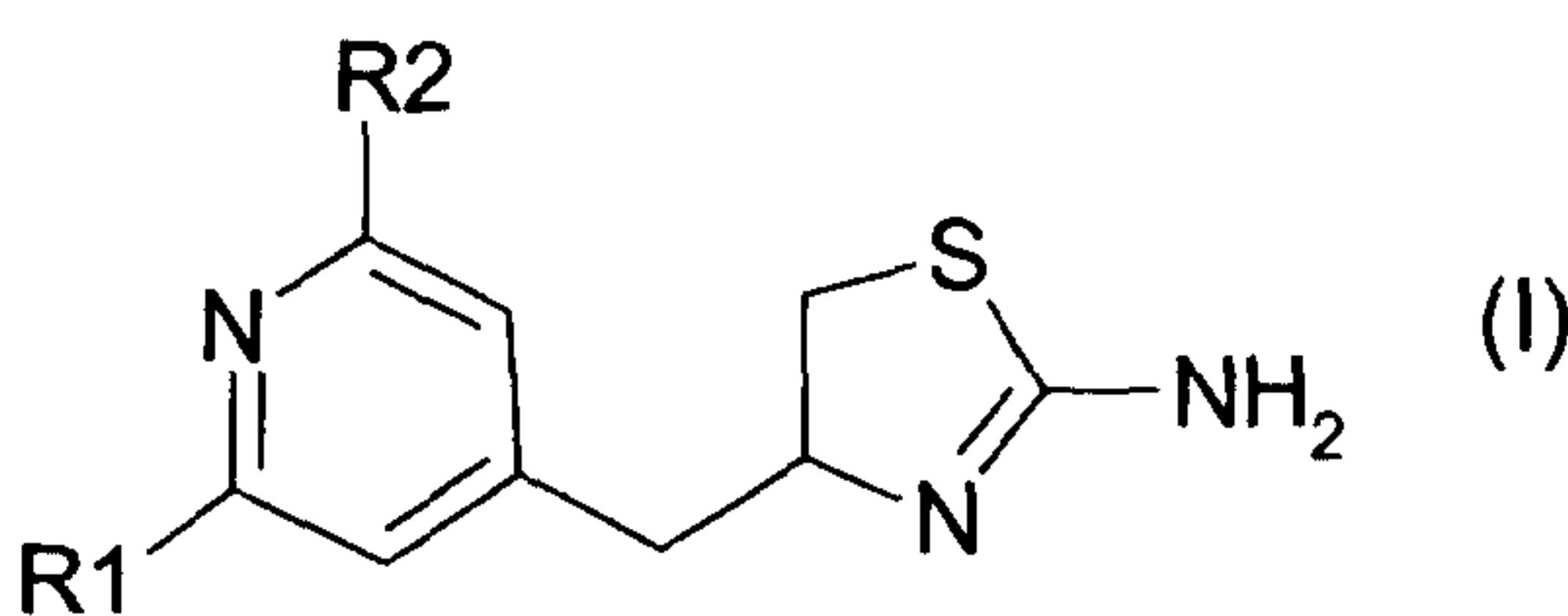
**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, Avenue Raymond Aron, F-92160 France Antony (FR).

**(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:** 27 novembre 2003

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**(54) Title:** USE OF 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF INDUCIBLE NO-SYNTHASE

**(54) Titre :** DERIVES DE 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE INDUCTIBLE



**(57) Abstract:** The invention concerns the use of 2-amino-4-pyridylmethyl thiazoline derivatives of formula (I), wherein: either R1 = R2 = Cl, or C1-C4 alkyl, or hydroxy; or C1-C4 alkoxy or at least one of the two R1 and R2 is hydrogen and the other a C1-C4 alkyl radical, a hydroxy, a C1-C4 alkoxy or a chlorine or their pharmaceutically acceptable salts as inhibitors of inducible NO-synthase.

A3

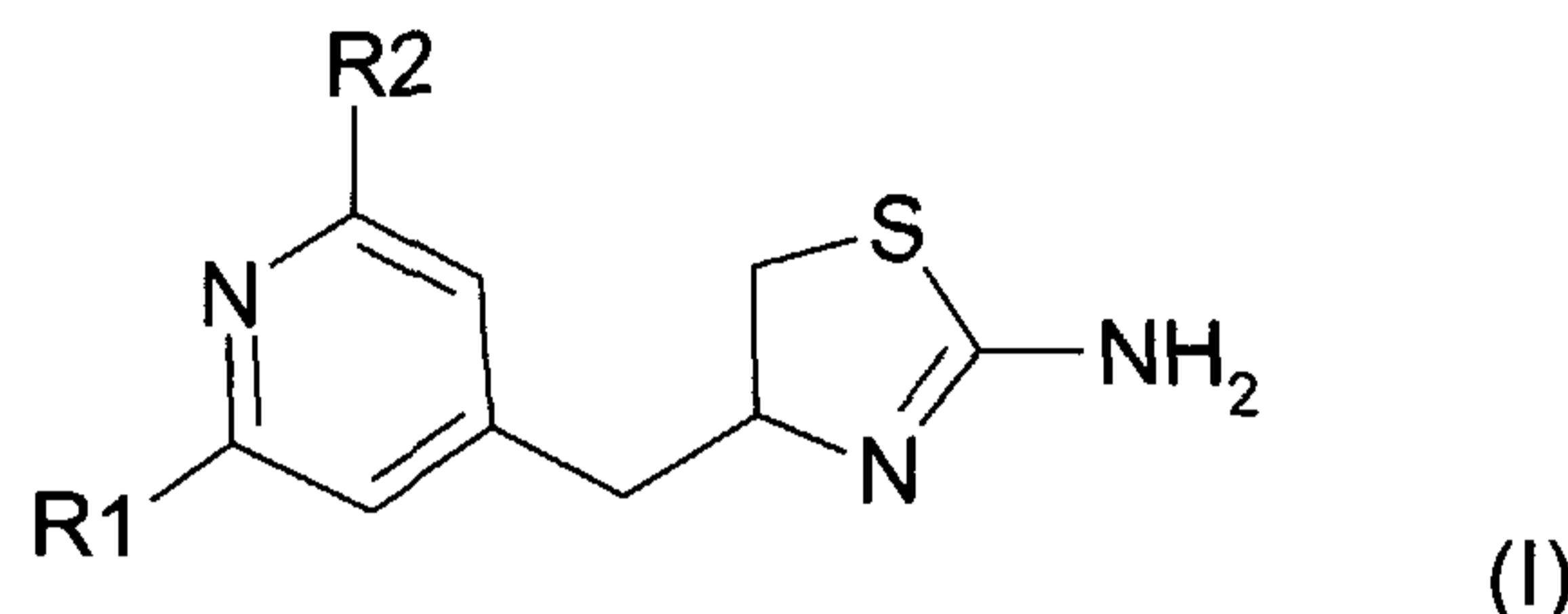
WO 03/039446

2-amino-4-pyridylmethyl thiazoline de formule (I) dans laquelle soit R1 = R2 = Cl, ou alkyle(C1-C4), ou hydroxy ; ou alcoxy (C1-C4)soit au moins un des deux R1, R2 est hydrogène et l'autre est un radical alkyle (C1-C4), un hydroxy, un alcoxy (C1-C4) ou un chlore ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase inductible.

**(57) Abrégé :** La présente invention concerne l'utilisation de dérivés

**UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE  
COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE INDUCTIBLE**

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de 2-amino-4-pyridylméthyl-thiazoline de formule (I):



ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase inducible.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés de 2-amino-4-pyridylméthyl-thiazoline de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inducible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée, les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés de 2-amino-4-pyridylméthyl-thiazoline et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux de 2-amino-4-pyridylméthyl-thiazoline et leurs sels pharmaceutiquement acceptables..

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical diffusible impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Il est synthétisé par oxydation de la L-Arginine, une réaction catalysée par une famille d'enzymes appelée synthase du monoxyde d'azote ou NO-Synthase (NOS), référencée dans le système international de nomenclature des enzymes sous le numéro E.C. 1.14.13.39.

Trois isoformes de NOS, dont deux sont constitutives et une inducible, sont connues :

- une NOS neuronale (NOS-1 ou nNOS) a été isolée et clonée à l'origine à partir de tissu nerveux où c'est une enzyme constitutive. La NOS-1 produit du NO en réponse à divers stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires selon un mécanisme dépendant du calcium et de la calmoduline.
- 5 - une NOS inducible (NOS-2 ou iNOS) peut être induite en réponse à des stimuli immunologiques tels que par exemple des cytokines ou des antigènes bactériens dans différentes cellules tels que par exemple les macrophages, les cellules endothéliales, les hépatocytes, les cellules gliales, ainsi qu'un grand nombre d'autres types de cellules. L'activité de cette isoforme n'est pas régulée par le calcium. C'est pourquoi
- 10 une fois induite elle produit de grandes quantités de NO sur des durées prolongées.
- une NOS endothéliale (NOS-3 ou eNOS) est constitutive et calcium/calmoduline dépendante. Elle a été identifiée à l'origine dans les cellules de l'endothélium vasculaire où elle génère du NO en réponse à des stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires.
- 15 Le NO produit par les isoformes constitutives neuronales et endothéliales (NOS-1 et NOS-3) est généralement impliqué dans des fonctions de signalisation intercellulaire. Par exemple, les cellules endothéliales qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins induisent la relaxation des cellules musculaires lisses sous-jacentes *via* la production de NO. Il contribue ainsi à la régulation de la pression artérielle.
- 20 Le NO produit en grande quantité par l'isoforme inducible NOS-2 est, entre autre, impliqué dans les phénomènes pathologiques associés aux processus inflammatoires aigus et chroniques dans une grande variété de tissu et d'organes.
- Une production excessive de NO par induction de NOS-2 participe ainsi de pathologies dégénératives du système nerveux comme par exemple la sclérose en
- 25 plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie. De même, en dehors du système nerveux central, l'induction de

NOS-2 est impliquée dans de nombreuses pathologies à composantes inflammatoires comme par exemple le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uvéite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomérulo-néphrite, le 5 lupus érythémateux, le psoriasis. La NOS-2 a également été impliquée dans la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple des épithéliomes, des adénocarcinomes ou des sarcomes, et dans les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, Gram-plus ou Gram-moins.

Dans toutes les situations où une surproduction de NO est néfaste, il apparaît donc 10 souhaitable de diminuer la production de NO par l'administration de substances capables d'inhiber la NOS-2. Cependant, compte tenu des rôles physiologiques importants joués par l'isoforme constitutive NOS-3 en particulier dans la régulation de la pression artérielle, il est primordial que l'inhibition de l'isoforme NOS-2 affecte le moins possible l'isoforme NOS-3. En effet, il est connu que l'administration 15 d'inhibiteurs non-sélectifs des isoformes de NOS conduit à une vasoconstriction et à un accroissement de la pression artérielle (Moncada, S., Palmer, R.M.J. et Higgs, E.A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine : a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochem. Pharmacol.*, 1989, 38: 1709-1715). Ces effets sur le système cardiovasculaire sont délétères dans la mesure où ils diminuent 20 l'apport en nutriments aux tissus. Par conséquent, la présente invention concerne des composés présentant une activité inhibitrice vis-à-vis de la NOS-2 significativement plus puissante que son activité inhibitrice vis-à-vis de la NOS-3.

Des inhibiteurs de NOS dérivés de thiazoline sont notamment décrits dans les demandes de brevet WO94/12165, WO95/11231 et WO96/14842.

25 La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de 2-amino-4-pyridylméthyl-thiazoline de formule (I) dans laquelle :

soit R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) un chlore ou un alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ;

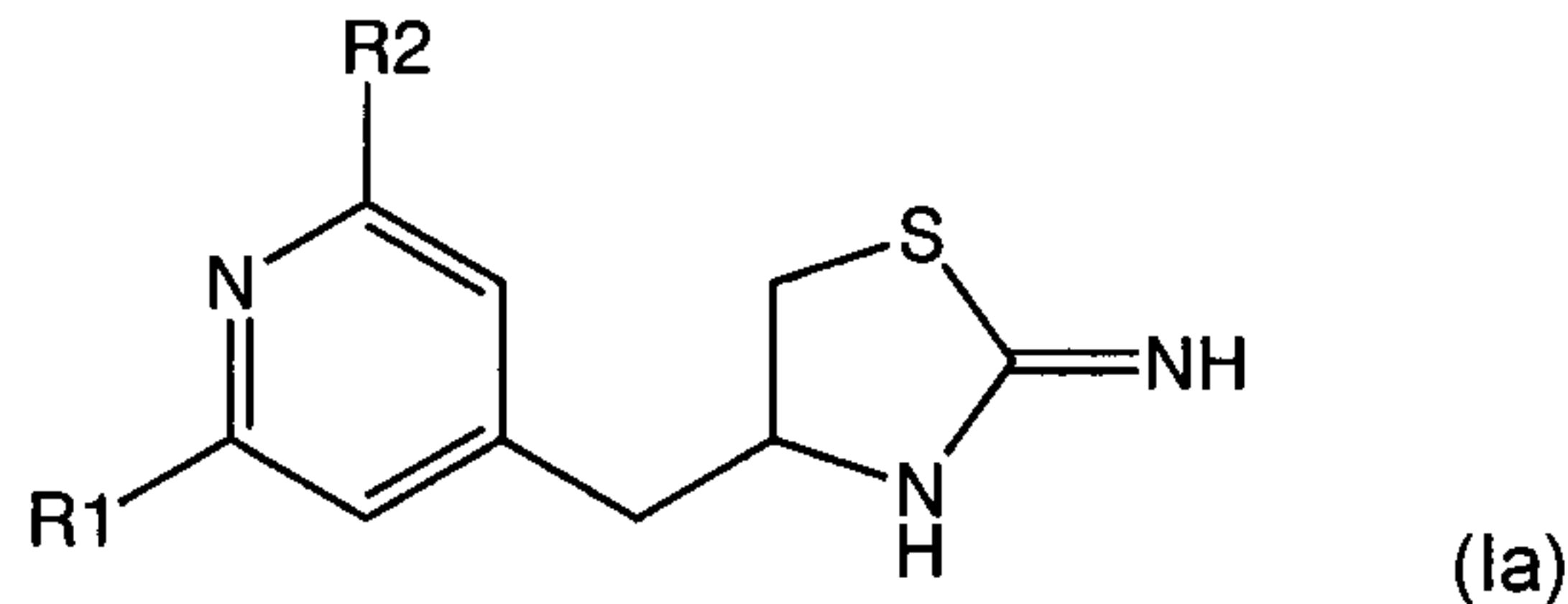
soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inducible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée.

5

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle(C1-C4) et alcoxy(C1-C4) contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter 10 sous forme de racémique, d'énanthiomères et de diastéréoisomères, ou un mélange de ceux-ci; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Par ailleurs, les composés de formule (I) peuvent se présenter sous la forme tautomère (Ia):



15 Ces tautomères font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

- 4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 20 4-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leurs racémiques, énanthiomères, diastéréoisomères, tautomères, ou un mélange de ceux-ci; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

25

et plus particulièrement les composés suivants:

- (+)-4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

30

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés utiles selon l'invention et particulièrement préférés on peut citer le composé suivant:

- 35 4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement le composé suivant:

(+)-4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

5

ses tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) pour lequel soit R1 et R2 sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C1-C4), un chlore ou un alcoxy (C1-C4); soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'Autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, les tautomères et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies reliées à une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2).

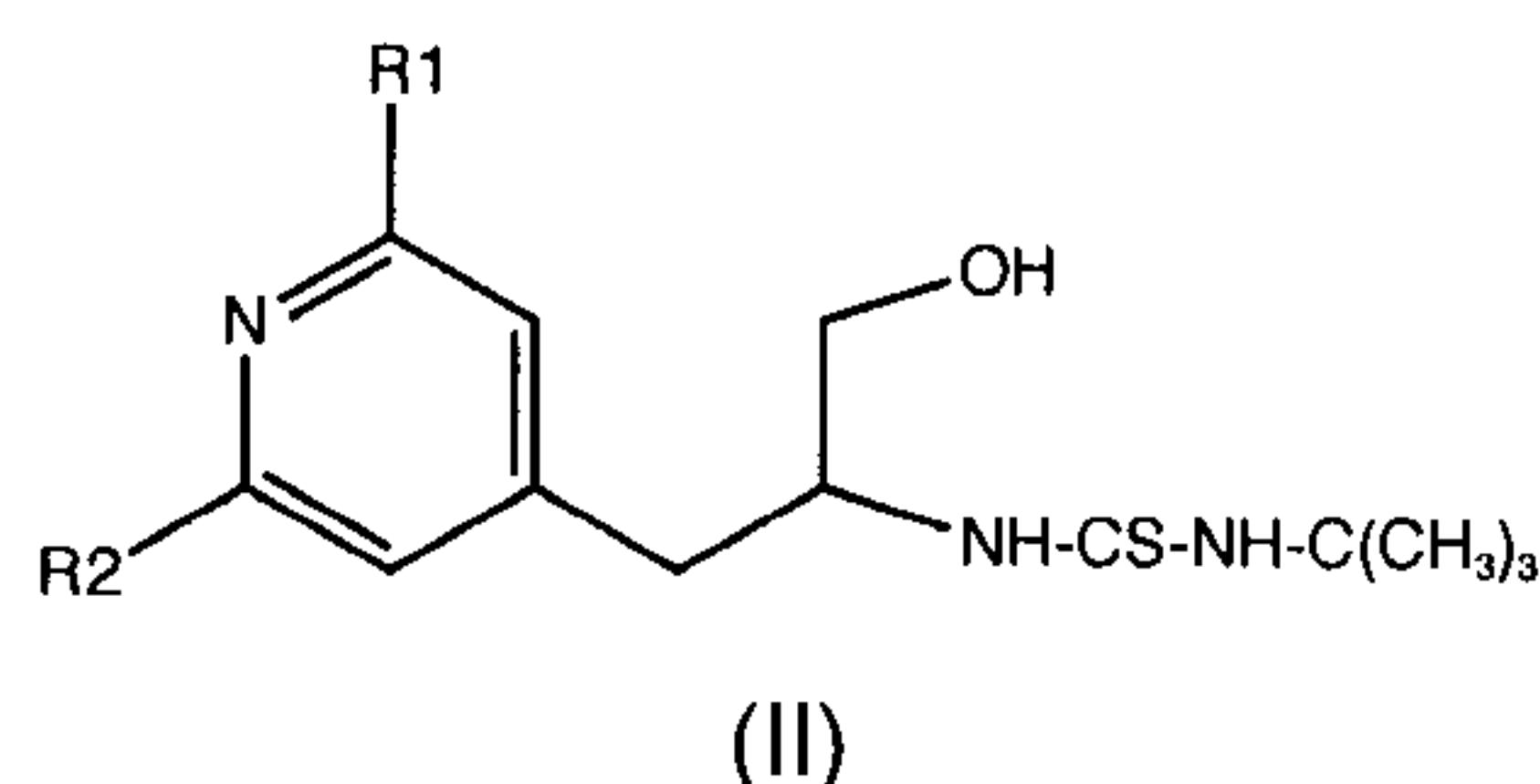
15

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit R1 et R2 sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C1-C4), un chlore ou un alcoxy (C1-C4); soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'Autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, les tautomères et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques, et ainsi que l'utilisation des compositions pharmaceutiques, contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit R1 et R2 sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C1-C4), un chlore ou un alcoxy (C1-C4); soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'Autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, les tautomères et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies reliées à production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2) et plus particulièrement pour son application thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson.

L'invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule (I) qui peuvent être préparés par cyclisation d'un dérivé de formule:

35

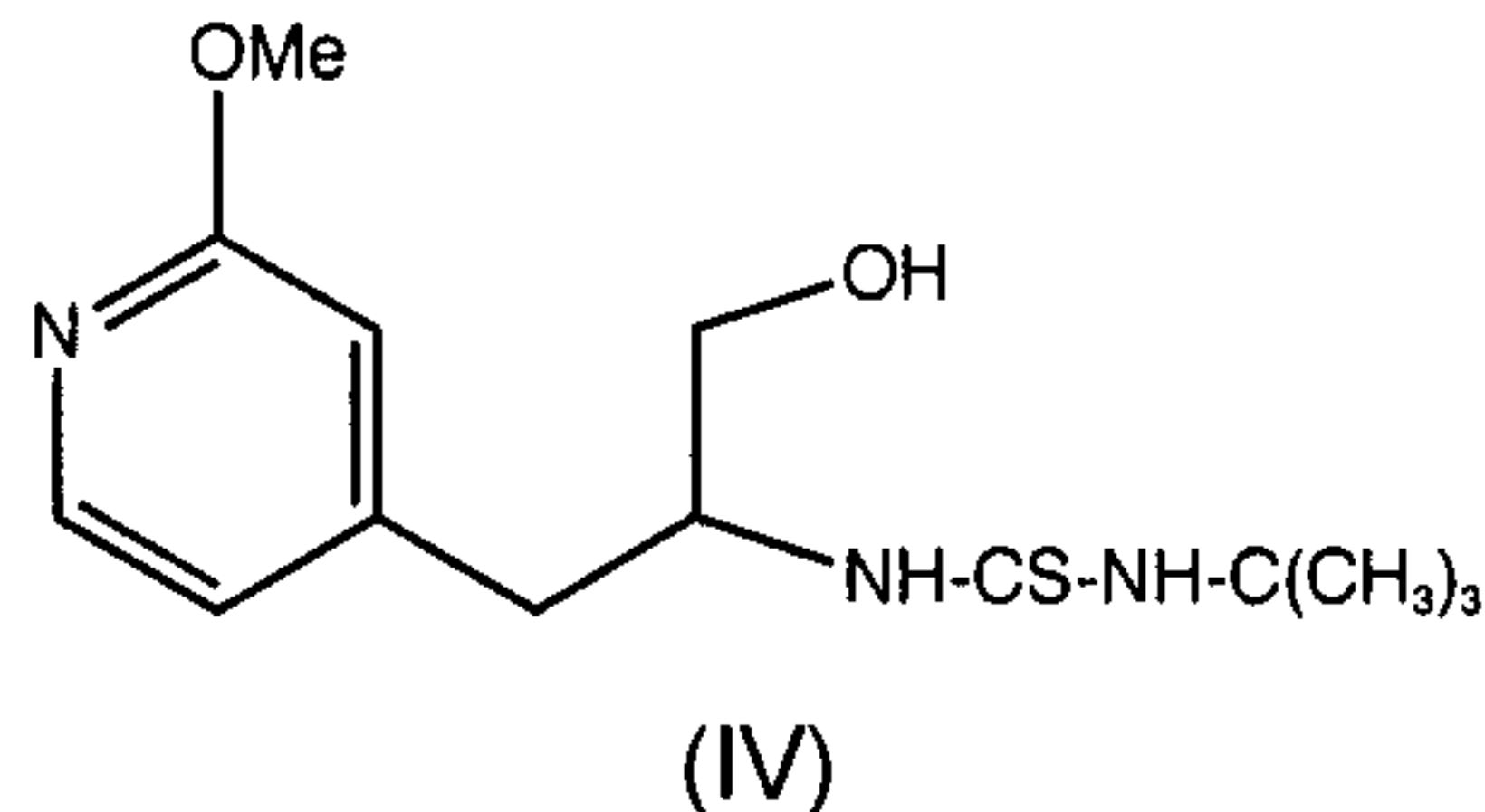


dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette cyclisation s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température voisine de 100°C. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique 6N.

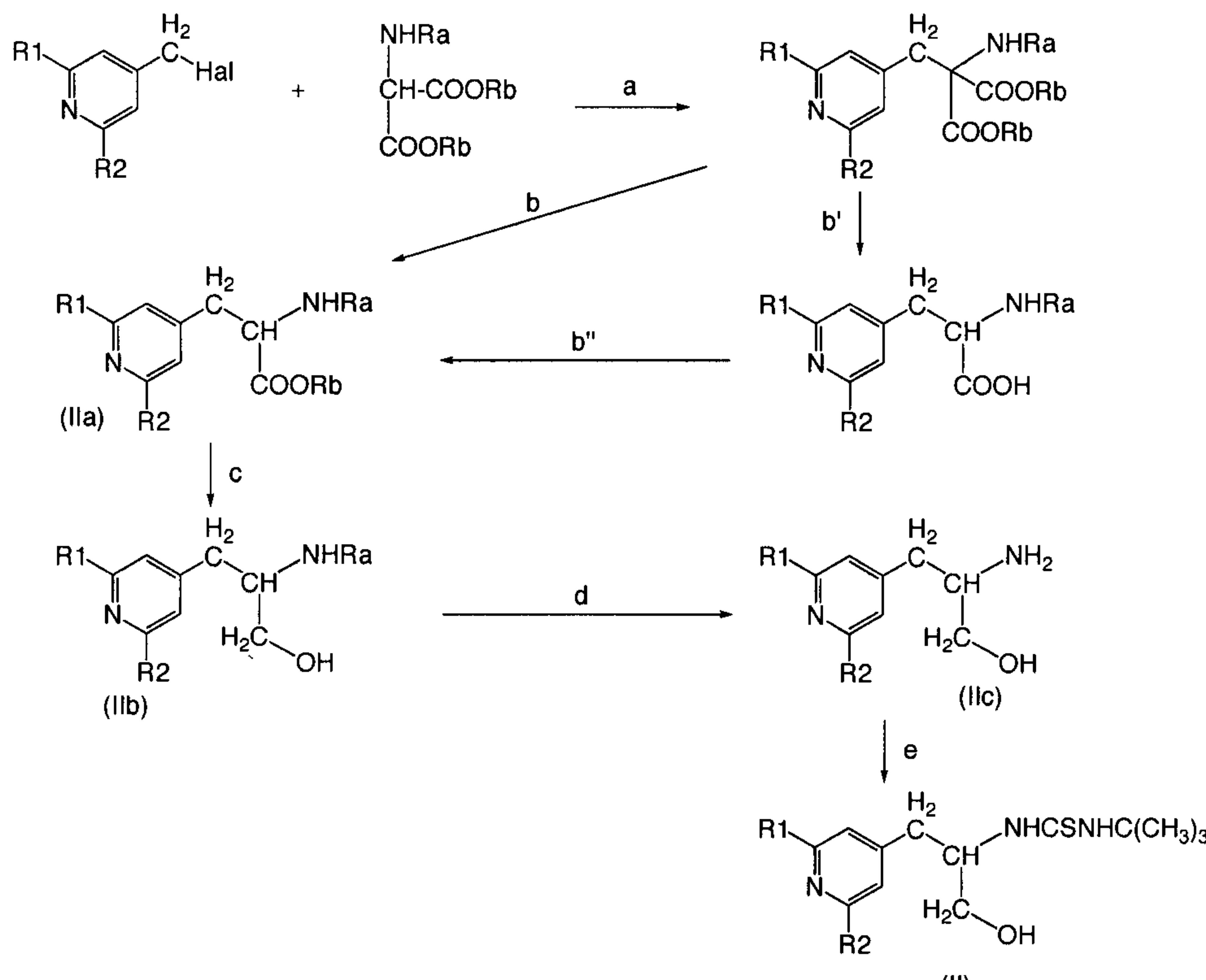
5

L'invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R<sub>1</sub> est OH et R<sub>2</sub> est H et qui peuvent être préparés par cyclisation d'un dérivé de formule:



10 Cette cyclisation s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température voisine de 100°C. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique 6N.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant:



15

dans ces formules Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence un radical acétyle ou *tert*-butoxycarbonyle, Rb est un radical alkyle (1-4C) ou alcoxycarbonyle, de préférence, 5 méthyle, éthyle ou isobutyloxycarbonyle et Hal est un atome d'halogène, de préférence, chlore, brome ou iodé.

La réaction a s'effectue généralement en présence d'alcoolate de sodium (1-4C) (éthylate de sodium de préférence), au sein de l'alcool correspondant, à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 La réaction b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide en présence d'iodure de lithium, à une température comprise entre 100°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou bien au sein d'un alcool aliphatique (1-4C), en présence de soude, à une température de 10 à 30°C suivie d'une neutralisation par HCl aqueux (6N à 12N de préférence) puis d'un 15 chauffage au sein d'un solvant tel que le dioxane ou un alcool aliphatique (1-4C) à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b' s'effectue de préférence au moyen d'acide chlorhydrique 12N, à une température voisine de 100°C.

- 20 La réaction b" pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical alkyle s'effectue généralement par action d'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), en présence d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical isobutyloxycarbonyle, cette réaction s'effectue généralement par action de chloroformiate d'isobutyle en présence d'une 25 base telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -20°C et 0°C.

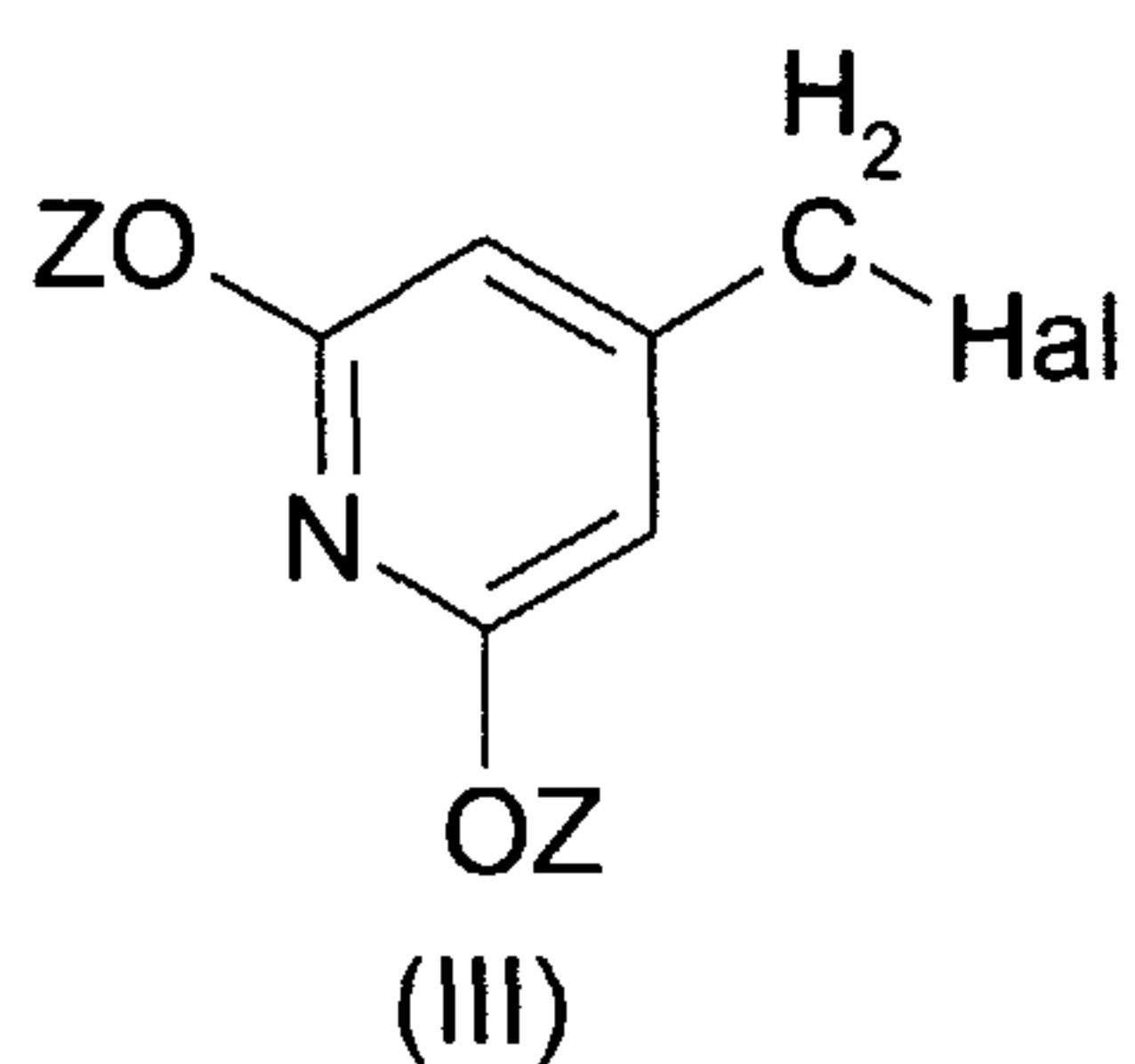
On passe du composé IIa à IIb par l'action d'un agent de réduction. La réaction de réduction c s'effectue de préférence au moyen d'un hydrure tel que le borohydrure de

sodium ou l'aluminohydure de lithium, au sein d'un alcool aliphatique (1-4C) ou du tétrahydrofurane, à une température comprise entre 10°C et 30°C.

On passe du composé IIb à IIc par l'action d'un agent de déprotection. La réaction de déprotection d pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la 5 fonction amine s'effectue par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur est un radical acétyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux, à une température voisine de 100°C. Lorsque le groupe 10 protecteur est un radical *tert*-butoxycarbonyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique au sein du dioxanne, à une température voisine de 20°C.

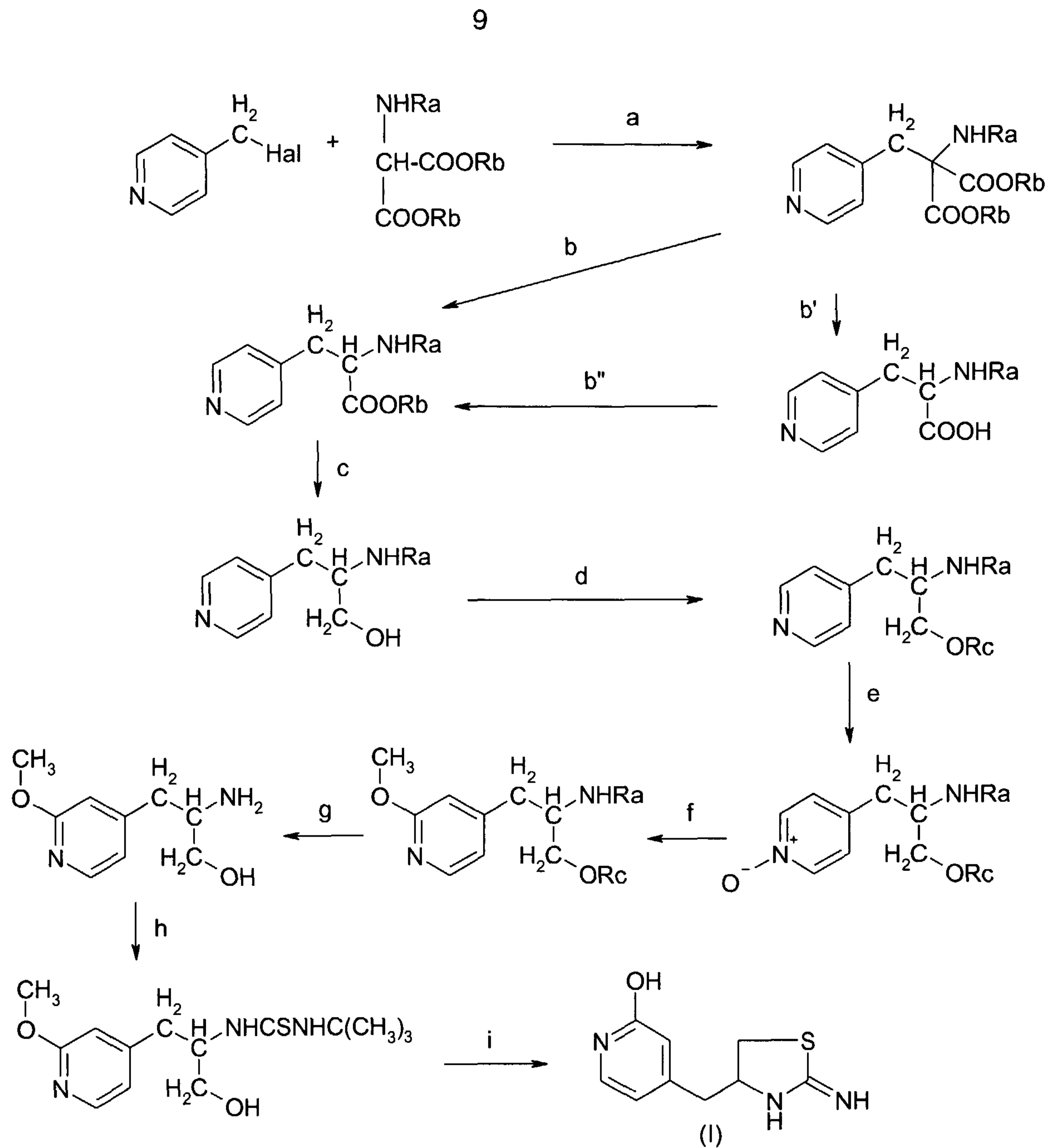
La réaction e s'effectue par action du *tert*-butyl isothiocyanate, au sein d'un solvant inert tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), éventuellement en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une 15 température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Le composé de formule (II) pour lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont OH peut être préparé de la même façon à partir de composés de formule (III) pour lesquels Z est un radical silyle, de préférence *tert*-butyldiméthylsilyle, dont la préparation est décrite dans Synthesis 1994, 486 et Tetrahedron 1986, 42, 2725 .



20

Le composé de formule (I) pour lequel R<sub>1</sub> est OH et R<sub>2</sub> est hydrogène peut être préparé selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-  
 5 Interscience Publication (1991), de préférence un radical acétyle ou *tert*-butoxycarbonyle et Rb est un radical alkyle (1-4C) ou alcoxycarbonyle, de préférence, méthyle, éthyle ou isobutyloxycarbonyle. Rc est un groupe protecteur de la fonction alcool tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in

Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence un radical silyle et plus particulièrement *tert*-butyldiméthylsilyle.

La réaction a s'effectue généralement en présence d'alcoolate de sodium (1-4C) (éthylate de sodium de préférence), au sein de l'alcool correspondant, à une 5 température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b s'effectue généralement au sein d'un solvant inert tel que le diméthylformamide en présence d'iodure de lithium, à une température comprise entre 100°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou bien au sein d'un alcool aliphatique (1-4C), en présence de soude, à une température de 10 à 30°C 10 suivie d'une neutralisation par HCl 6N puis d'un chauffage au sein d'un solvant tel que le dioxane ou un alcool tel que l'éthanol à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b' s'effectue de préférence au moyen d'acide chlorhydrique 12N, à une température voisine de 100°C.

15 La réaction b" pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical alkyle s'effectue généralement par action d'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), en présence d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical isobutyloxycarbonyle, cette réaction 20 s'effectue généralement par action de chloroformiate d'isobutyle en présence d'une base telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant inert tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -20°C et 0°C.

La réaction de réduction c s'effectue de préférence au moyen d'un hydrure tel que le borohydrure de sodium ou le borohydrure de lithium, au sein d'un alcool aliphatique 25 (1-4C) et/ou du tétrahydrofurane, à une température comprise entre 10°C et 30°C.

La réaction de protection d s'effectue par toute méthode de protection de la fonction alcool tel que celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic

Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence au moyen de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (diisopropyléthylamine de préférence), au sein d'un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

- 5 La réaction e s'effectue en présence d'acide 3-chloro-peroxybenzoïque, au sein d'un solvant tel que le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- La réaction f s'effectue en présence de chlorure de *para*-tolènesulfonyle, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (triéthylamine de préférence), au sein d'un  
10 solvant tel q'un alcool (méthanol de préférence) à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- La réaction de déprotection g pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine et Rc est un groupe protecteur de la fonction alcool s'effectue par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment  
15 celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur Ra est un radical acétyle et lorsque le groupe protecteur Rc est un radical silyle et plus particulièrement *tert*-butyldiméthylsilyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux (HCl 6N de préférence), à la température d'ébullition du milieu  
20 réactionnel.

La réaction h s'effectue par action du *tert*-butyl isothiocyanate, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), éventuellement en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 25 La réaction i s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à la température d'ébullition voisine de 100°C du milieu réactionnel. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique 6N.

Les composés de formule (I) pour lesquels soit R<sub>1</sub> est OAlk et R<sub>2</sub> est hydrogène, soit R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont OAlk peuvent être respectivement préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels soit R<sub>1</sub> est OH et R<sub>2</sub> est hydrogène, soit R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont OH, par alkylation avec un composé de structure Hal-Alk. Hal représente un atome d'halogène (de préférence chlore, brome ou iodé) et Alk a la même signification que dans la formule (I). Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le dioxane, le tétrahydrofurane en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), d'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

Les composés de formule (I) peuvent également être transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluenesulfonate.

Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de NO-synthase inductible ou NO-synthase de type 2 (NOS-2) et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement des désordres liés à une production excessive de NO telles que la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la 5 maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie, le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uveite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomerulo-néphrite, le lupus 10 erythémateux, le psoriasis, la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple les épithéliomes, les adénocarcinomes ou les sarcomes, et les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, gram-plus ou gram-moins.

Leurs activités en tant qu'inhibiteurs de NOS-2 et NOS-3 ont été déterminées par la mesure de la conversion de [<sup>3</sup>H]-L-arginine en [<sup>3</sup>H]-L-citrulline par, respectivement, 15 une fraction enzymatique NOS-2 extraite de poumons de rats ou de souris préalablement traités par des lipopolysaccharides (10 mg/kg i.p. 6 heures avant le recueil de tissu) et par une préparation commerciale de NOS-3 recombinante de bœuf. Les composés ont été incubés pendant 20 à 30 minutes à 37°C en présence de 5 µM (pour activité NOS-2) ou 10 µM (pour activité NOS-3) de [<sup>3</sup>H]-L-arginine, 1 mM de 20 NADPH, 15 µM de tétrabioptérine, 1 µM de FAD, 0.1 mM de DTT dans un tampon HEPES (50 mM, pH 6,7) contenant 10 µg/ml de calmoduline et 1.25 mM de CaCl<sub>2</sub> lorsque l'activité NOS-3 a été mesurée. L'incubation a été arrêtée par addition de tampon HEPES froid (100 mM, pH 5,5) contenant 10 mM d'EGTA et 500 mg d'une résine cationique échangeuse d'ion (AG50W-X8, contre-ion : Na<sup>+</sup>) pour séparer la 25 [<sup>3</sup>H]-L-arginine de la [<sup>3</sup>H]-L-citrulline. Après 5 min de décantation, la radioactivité restant dans la phase liquide a été mesurée dans un compteur à scintillation en présence d'un liquide scintillant approprié. Le rendement de la récupération de la L-[<sup>3</sup>H]citrulline formée a pu être estimée en utilisant de la L-[ureido-<sup>14</sup>C]-citrulline comme standard externe.

L'activité NOS-2 ou NOS-3 a été exprimée en picomole(s) de [<sup>3</sup>H]-L-citrulline formée par minute et par milligramme de protéine contenu dans le milieu réactionnel.

Dans ce test sur l'enzyme NOS-2, la CI<sub>50</sub> des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 10 µM.

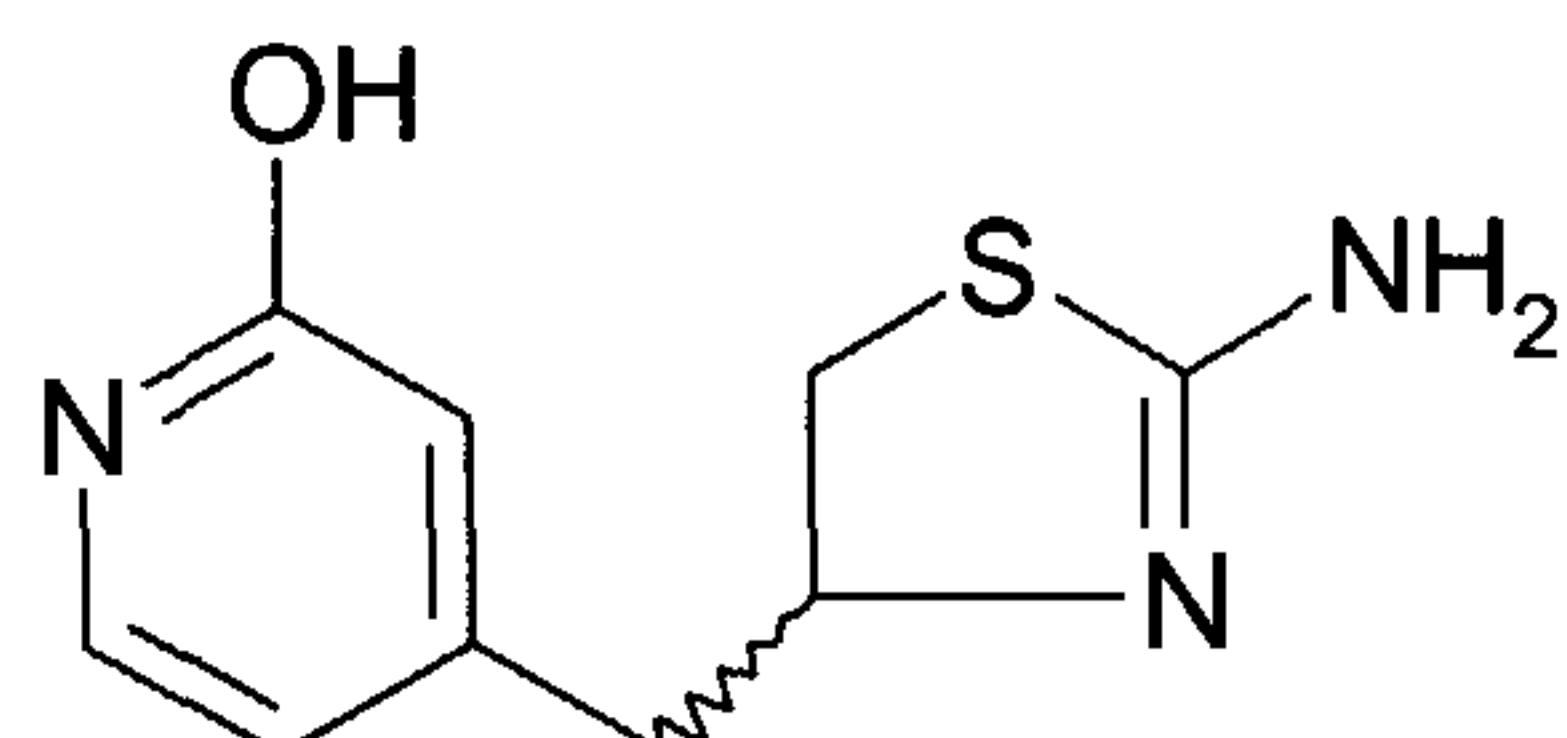
- 5 La sélectivité est mesurée par le rapport CI<sub>50</sub> NOS-3 / CI<sub>50</sub> NOS-2. Cette sélectivité est supérieure à 45.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL<sub>50</sub> est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

L'exemple suivant illustre l'invention de manière non limitative.

- 10 Exemple 1 :

(+)-4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine

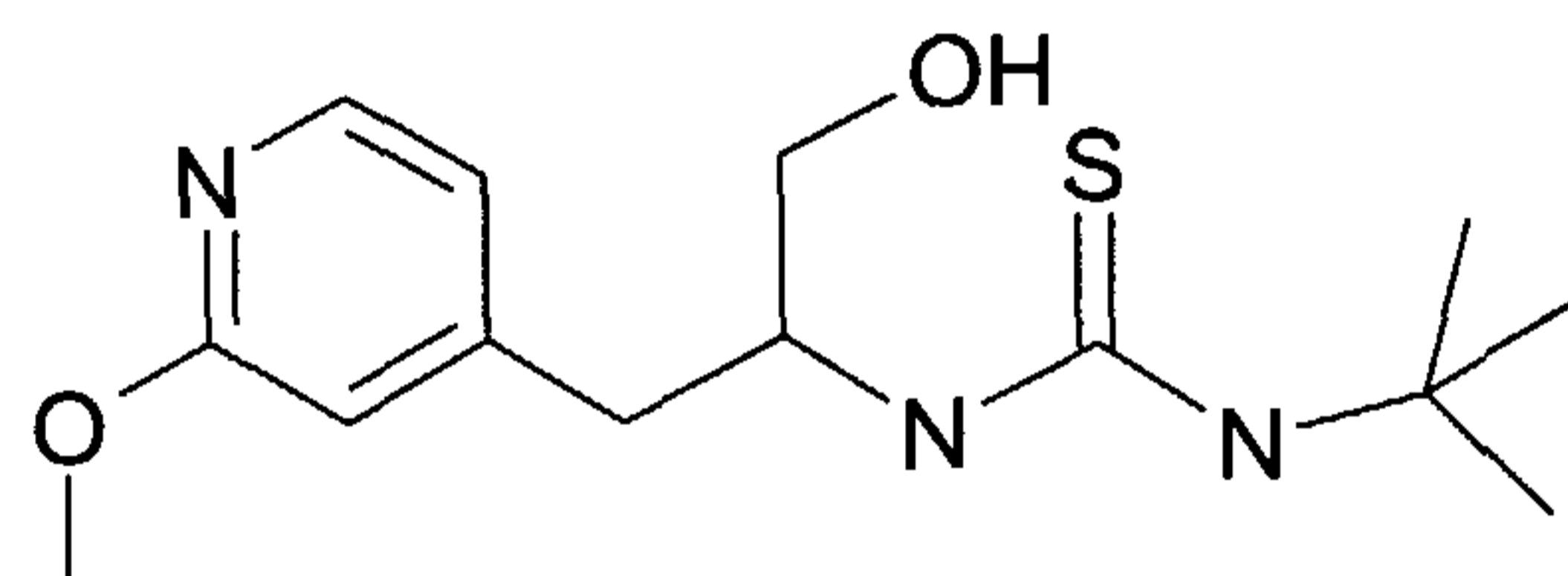


15

- Une suspension de 0,4 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiourée dans 4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et le mélange est lavé avec 2 fois 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase aqueuse est évaporée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris avec 2 fois 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol et concentré à sec selon les conditions décrites ci-dessus, puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C pendant 4 heures. On obtient 0,31 g de 4-(2-amino-4,5-dihydro-thiazol-4-

ylméthyl)-1H-pyridin-2-one chlorhydrate racémique, sous forme d'un solide jaune-pâle et fondant aux environs de 124°C. Ce produit est purifié par chromatographie sur une colonne CHIRALCEL OD 20μ dans un mélange heptane-éthanol-triéthylamine (80/20/0,1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et 5 concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C puis le résidu est séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,0131 g de (+)-4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine, ( $\alpha_D^{20} = +12,1^\circ \pm 0,7$  dans le DMSO à 0,5%). Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, δ en ppm) : 2,73 (dd, J = 13,5 et 7 Hz : 1H) ; 10 2,80 (dd, J = 13,5 et 7 Hz : 1H) ; 3,27 (dd, J = 11,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 3,62 (dd, J = 11,5 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,53 (mt : 1H) ; 6,13 (dd, J = 6,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,24 (s large : 1H) ; 7,34 (d, J = 6,5 Hz : 1H) ; de 8,90 à 9,40 (mf très étalé : 2H) ; de 9,60 à 10,40 (mf très étalé : 1H).

15 *N-(tert-Butyl)-N'-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiouurée*

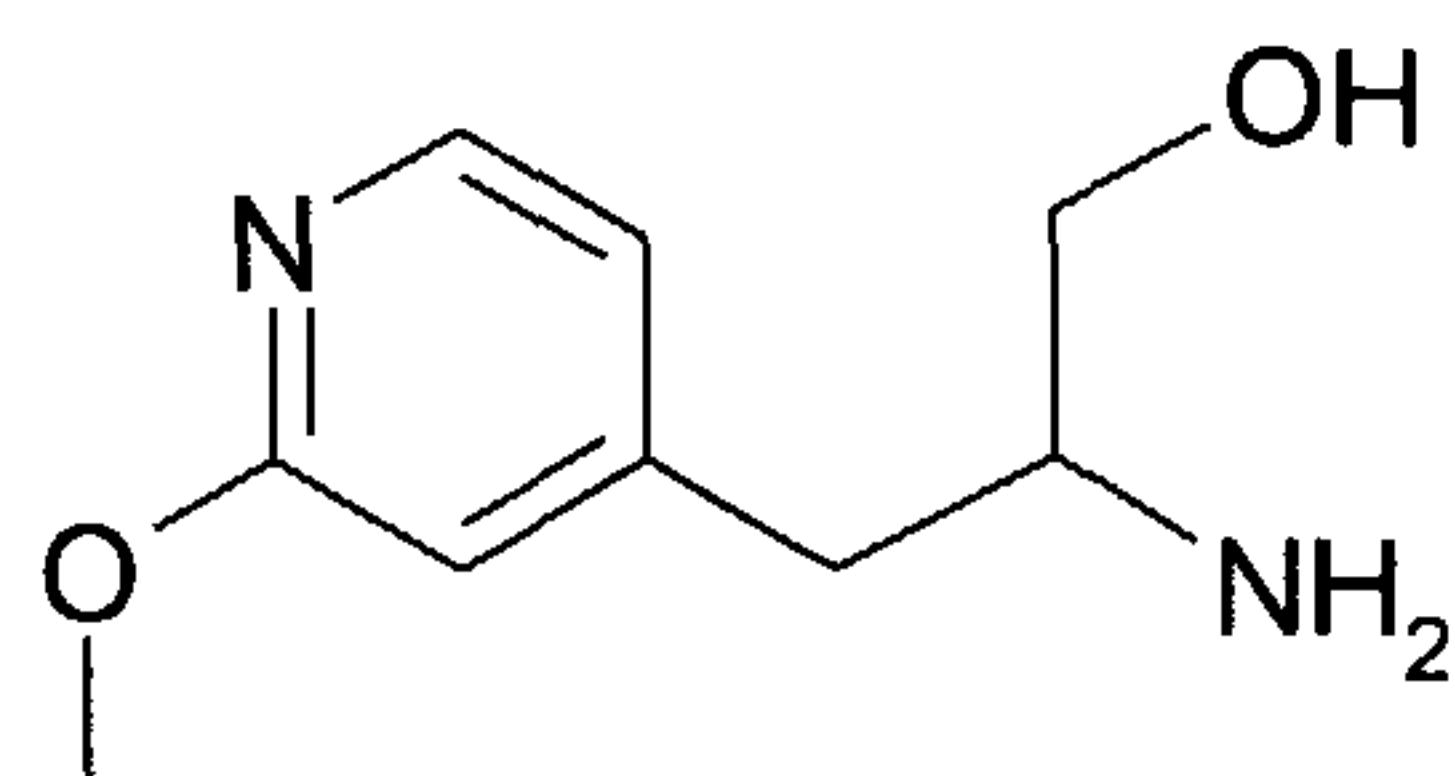


A une solution de 0,3 g de 2-amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-propanol dans 50 20  $\text{cm}^3$  d'éthanol absolu, on ajoute 0,337  $\text{cm}^3$  de *tert*-butylisothiocyanate puis le milieu réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. On ajoute alors à nouveau 0,337  $\text{cm}^3$  de *tert*-butylisothiocyanate et le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression 25 réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μm ; diamètre 4 cm ; hauteur 22 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (90/10/0,5 en volumes) et

en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,4 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiourée, sous forme d'une huile jaune. Spectre infrarouge CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

5 3620; 3411; 2972; 1614; 1561; 1532; 1400; 1319; 1161; 1041 et 815 cm<sup>-1</sup>.

2-Amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-propanol

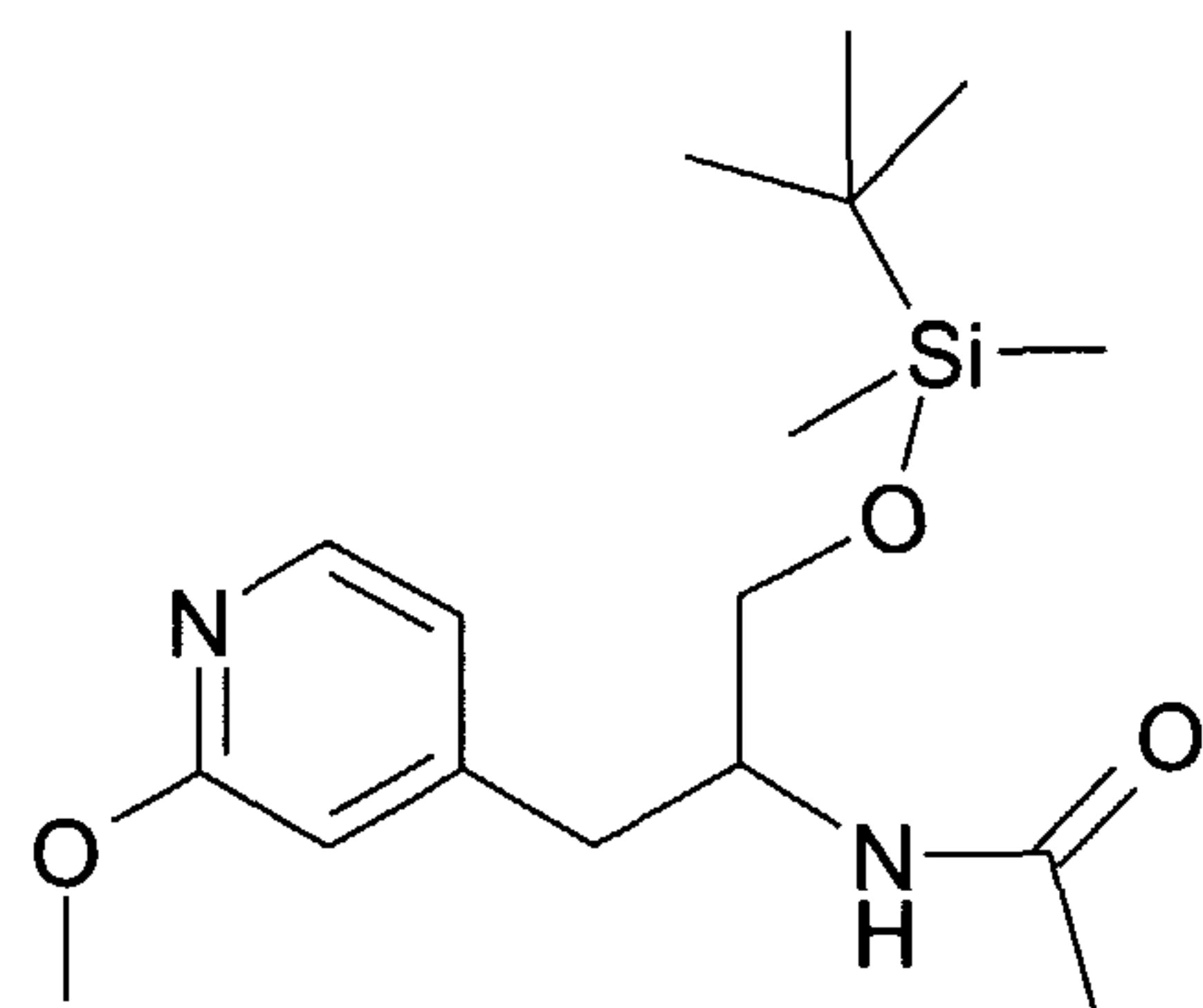


10 Un mélange de 1,2 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide dans 60 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est chauffé à une température voisine de 100°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on coule au goutte à goutte un volume suffisant d'une solution aqueuse de soude à 30% pour obtenir un pH voisin de 10. Le mélange est extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et les extraits organiques sont réunis, séchés sur du sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,3 g de 2-amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-propanol, sous forme d'une huile de couleur jaune. Spectre infra-rouge CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3628; 3335; 2948; 1614; 1561; 1400;

15 20 1319; 1162; 1044 et 815 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide

17

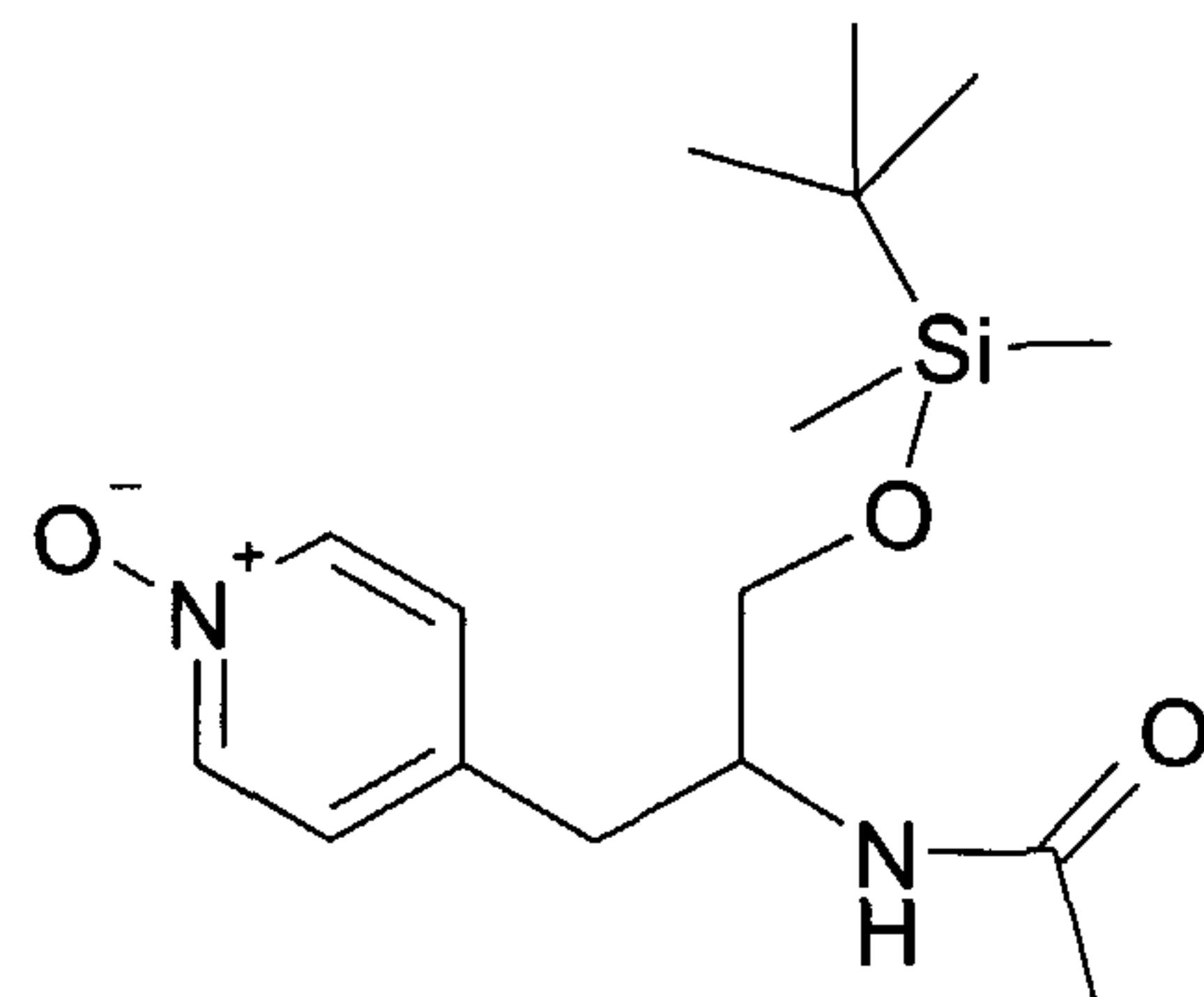


A un mélange de 5,12 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, on ajoute 6 g de chlorure de *p*-toluène sulfonyle puis 8,9 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 96 heures puis concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et lavé par 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 100cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 7 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (95/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,24 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide, sous forme d'une huile jaune. Spectre infra-rouge CCl<sub>4</sub> 3446; 2954; 2930; 2858; 1684; 1614; 1562; 1499; 1399; 1255; 1117; 1043 et 837 cm<sup>-1</sup>.

20

*N*-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide

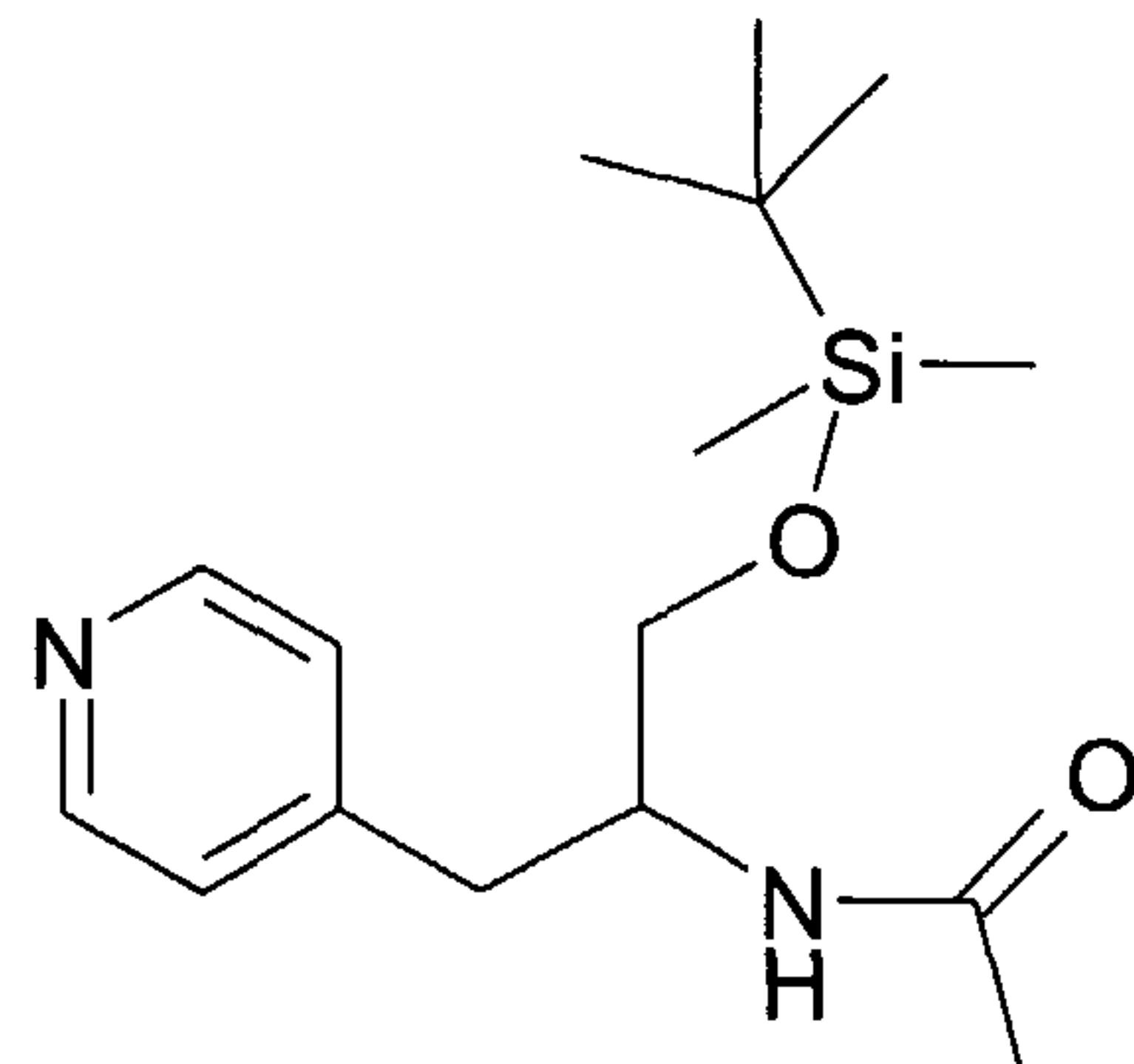
18



A un mélange de 21 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sous agitation et atmosphère inerte, on ajoute progressivement 9,4 g d'acide 3-chloro-peroxy-benzoïque puis on 5 chauffe à une température voisine de 40°C pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi puis lavé par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous 10 pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 7 cm ; hauteur 37 cm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (97/3/0,5, 95/5/0,5, 90/10/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température 15 voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,5 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide, sous forme d'une huile jaune. Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 0,07 (s : 6H) ; 0,90 (s : 9H) ; 1,65 (s : 3H) ; 2,57 (dd, J = 13,5 et 9,5 Hz : 1H) ; 2,85 (dd, J = 13,5 et 4,5 Hz : 1H) ; de 3,40 à 3,60 (mt : 2H) ; 3,96 (mt : 1H) ; 7,22 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 7,73 20 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 7 Hz : 2H).

*N*-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide

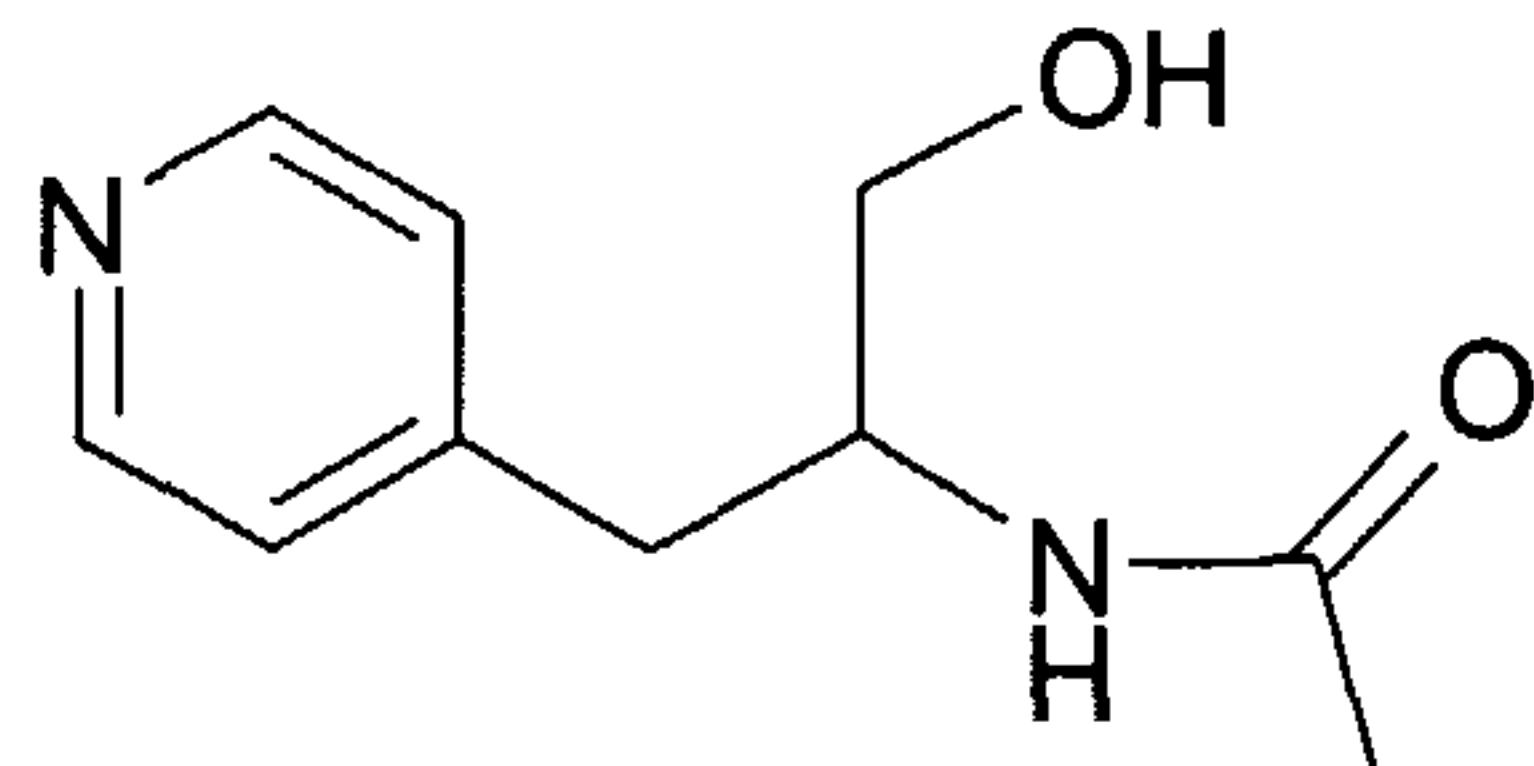
19



A une suspension de 25 g de *N*-(1-hydroxyméthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthyl)-acétamide dans 700 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sous agitation, on ajoute 87 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle puis on coule goutte à goutte 112 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine.

- 5 Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C, puis on coule de l'eau distillée. La phase organique est décantée puis lavée par 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue
- 10 est purifiée par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 11 cm ; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (95/15/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température
- 15 voisine de 40°C. On obtient ainsi 21 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide, sous forme d'un solide blanc.
- Spectre de masse DCI m/z=309 MH<sup>+</sup>

*N*-(1-Hydroxyméthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthyl)-acétamide



20

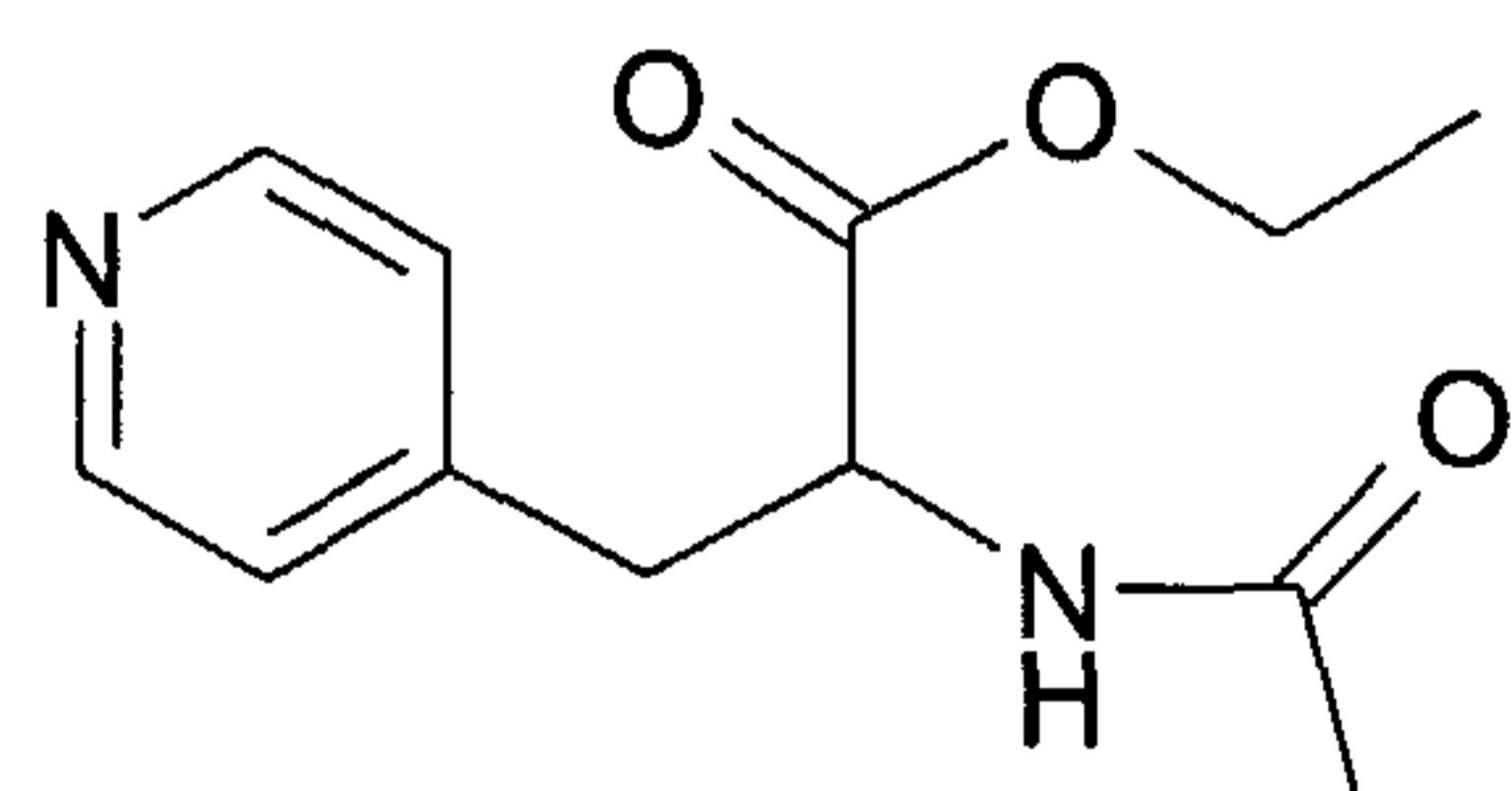
A une solution de 21,5 g de 2-(acétylamino)-3-(4-pyridinyl)propanoate d'éthyle dans 800 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, sous agitation et atmosphère inerte, on ajoute 8,7 g de borohydrure de sodium progressivement en maintenant la température inférieure à 30°C. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 24

5 heures puis est ensuite concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu est repris par 450 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait par 4 fois 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ;

10 diamètre 7,5 cm ; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (90/10/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,6 g de

15 N-(1-hydroxyméthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthyl)-acétamide, sous forme d'une huile qui se solidifie. Spectre IR (KBr) 3279; 3200; 2865; 1647; 1609; 1560; 1374; 1080; 1057; 1005; 907; 806; 566 et 517 cm<sup>-1</sup>.

#### 2-(Acétylamino)-3-(4-pyridinyl)propanoate d'éthyle



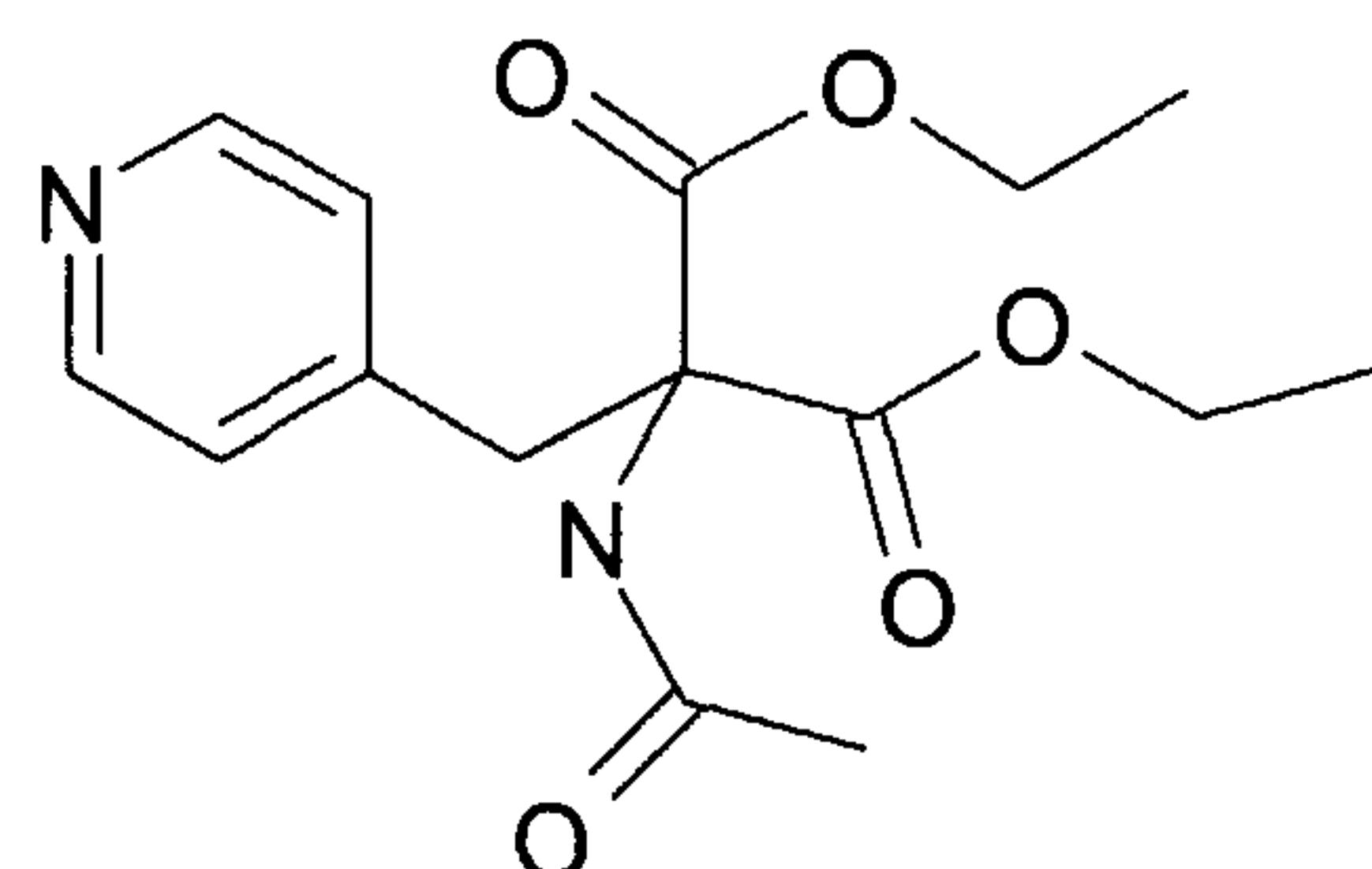
20

A une solution de 49,4 g de 2-(acétylamino)-2-(4-pyridinylméthyl)malonate de diéthyle dans 600 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu sont additionnés goutte à goutte 51,2 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 5N. Le mélange est agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis on coule goutte à goutte 21,3 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 70°C pendant 5 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 200 cm<sup>3</sup>

25

d'éthanol froid et le précipité obtenu est lavé avec 2 fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol froid. Le filtrat est évaporé selon les conditions décrites ci-dessus. Cette opération est réalisée plusieurs fois afin d'éliminer le chlorure de sodium du milieu réactionnel. On obtient ainsi 43,1 g de 2-(acétylamino)-3-(4-pyridinyl)propanoate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune orangée. Spectre de masse EI m/z=236 M<sup>+</sup> m/z=178 M - NHAc m/z=121 C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> m/z=93 C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup> pic de base m/z=43 C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

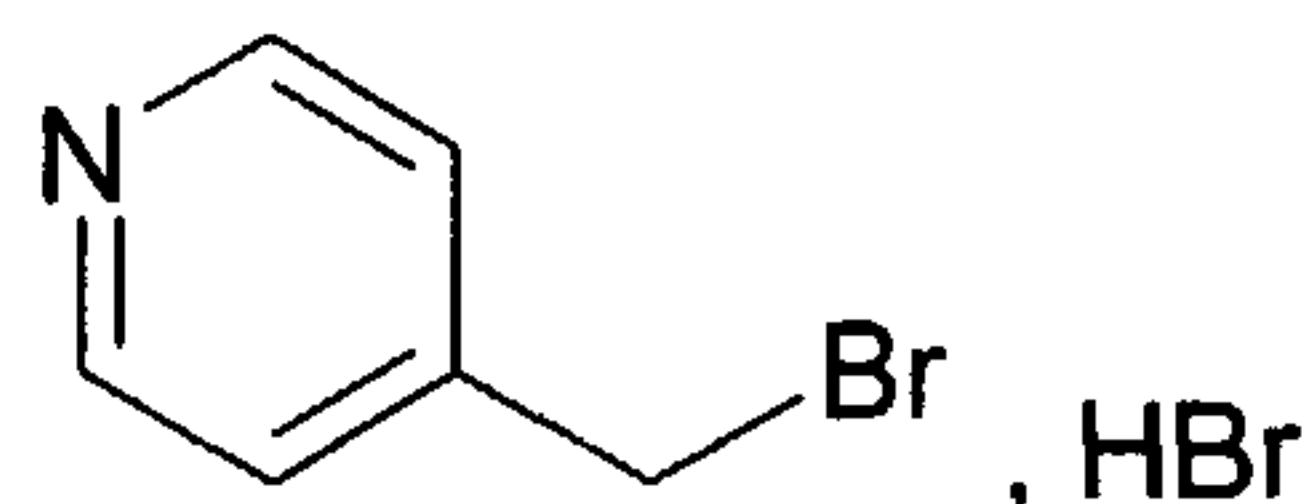
2-(Acétylamino)-2-(4-pyridinylméthyl)malonate de diéthyle



10

A 750 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on additionne par petites portions, en agitant sous atmosphère inerte, 9 g de sodium. Après consommation totale du sodium et retour à une température voisine de 20°C, on ajoute lentement 42 g d'acétamidomalonate de diéthyle puis on laisse agiter le mélange à une température voisine de 20°C pendant 1 heure 30 minutes. Une suspension de 61,5 g de bromhydrate de la 4-bromométhyl-pyridine dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol est ensuite coulée rapidement et la suspension résultante est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et est neutralisé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à ce que le pH soit égal à 7. La suspension obtenue est refroidie à une température voisine de 0°C, filtrée et l'insoluble est lavé avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, essoré puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C pendant 18 heures. On obtient ainsi 49,4 g de 2-(acétylamino)-2-(4-pyridinylméthyl)malonate de diéthyle, sous forme d'un solide blanc-rosé.

Spectre d'infra-rouge CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3409; 2895; 1741; 1681; 1603; 1496; 1302; 1198; 1057; 855; 557 et 524 cm<sup>-1</sup>.

Bromhydrate de la 4-brométhyl-pyridine

A une suspension de 140 g de bromure de triphénylphosphine dans 750 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sous agitation et atmosphère inerte, on coule au goutte à goutte une solution de 30 g de 4-pyridyl-carbinol dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane en maintenant une température inférieure à 27°C. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 4 heures, puis l'insoluble obtenu est filtré, rincé par 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et essoré. On obtient ainsi 61,5 g de bromhydrate de la 4-brométhyl-pyridine, sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse EI m/z=171 M<sup>+</sup> m/z=92 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N pic de base m/z=65 C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un tautomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.
- Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.
- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les

huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence 5 des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents 10 mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable. 15

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, 20 lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention de la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, 25 la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie, le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uvéite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomérulo-néphrite, le lupus érythémateux, le psoriasis, la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple les

épithéliomes, les adénocarcinomes ou les sarcomes, et les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, Gram-plus ou Gram-moins.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 1 mg et 100 mg par jour

5 par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,5 mg à 50 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

#### 10 EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I).....	50 mg
- Cellulose.....	18 mg
15 - Lactose.....	55 mg
- Silice colloïdale.....	1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
- Talc.....	10 mg
- Stéarate de magnésium.....	1 mg

#### 20 EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I).....	50 mg
- Lactose.....	104 mg
25 - Cellulose.....	40 mg
- Polyvidone.....	10 mg

## 25

	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
5	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

EXAMPLE C

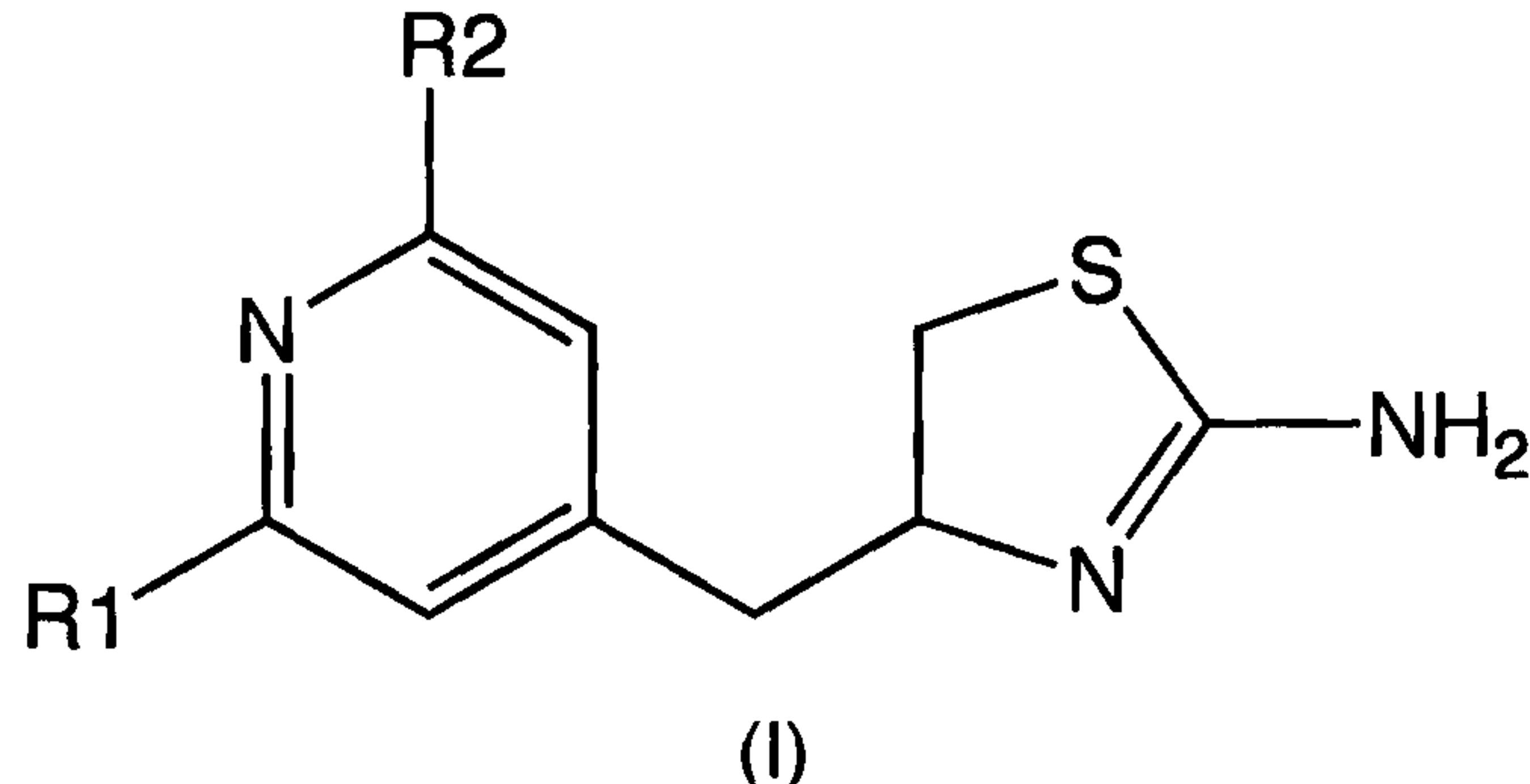
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

10	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
15	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée par administration d'un composé de formule (I) ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, son tautomère et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

## 1. Composé de formule (I)



dans laquelle

soit R1 et R2 sont identiques et représentent

- un radical hydroxy,
- un alkyle(C1-C4),
- un chlore, ou
- un alcoxy(C1-C4)

soit au moins un des deux R1 et R2 est un hydrogène et l'autre est

- un radical hydroxy,
- un alkyle(C1-C4),
- un chlore, ou
- un alcoxy(C1-C4);

le mélange racémique du composé de formule (I);

un énantiomère ou un diastéréoisomère du composé de formule (I) ou un mélange de ceux-ci;

un tautomère du composé de formule (I); ou

un sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).

## 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi:

4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine,

4-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine, ou  
4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine;

le mélange racémique du composé;  
un énantiomère ou un diastéréoisomère du composé ou un mélange de ceux-ci;  
un tautomère du composé; ou  
un sel pharmaceutiquement acceptable du composé.

3. Composé selon l'une quelconque revendication 1 à 2 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi:

(+)-4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine,  
4-(2chloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine, ou  
4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

ainsi que son sel pharmaceutiquement acceptable.

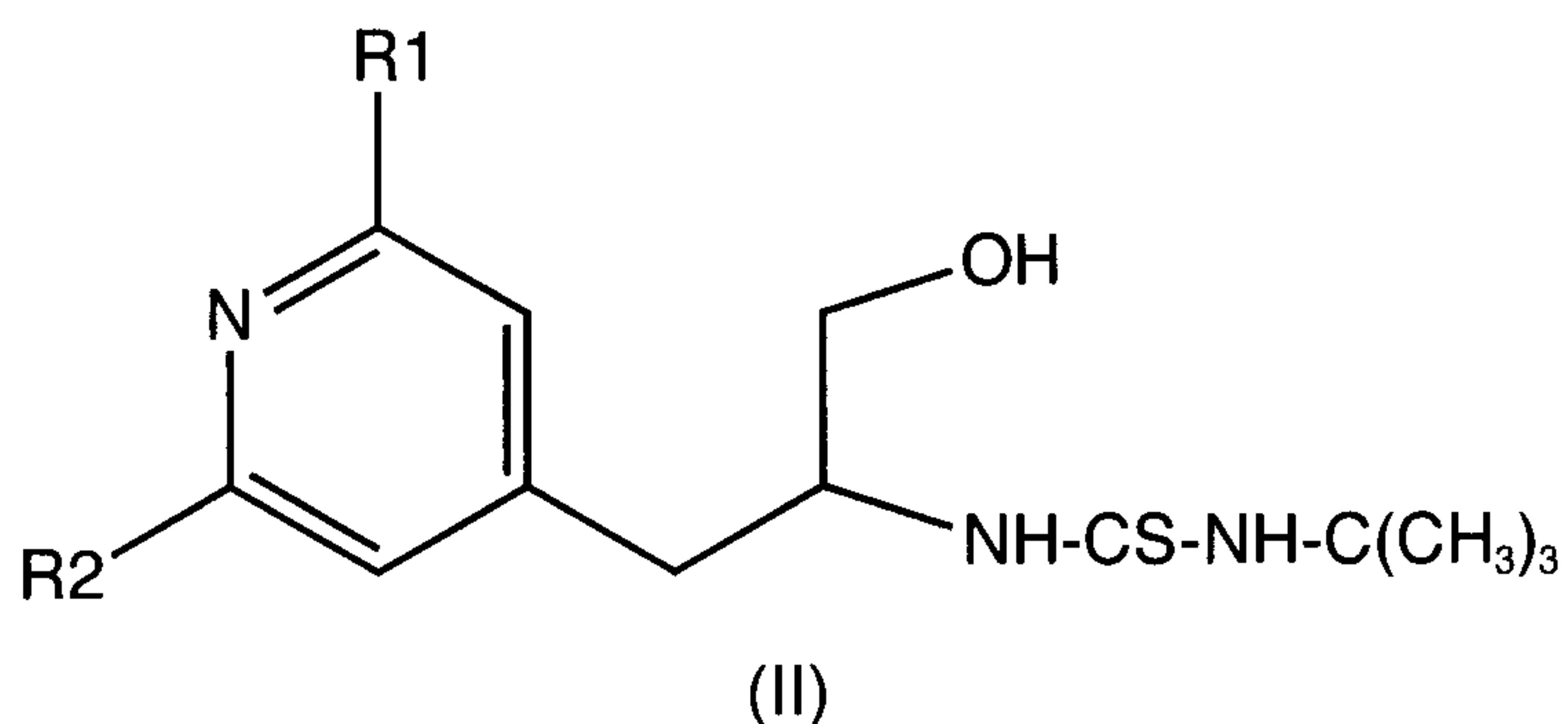
4. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour préparer un médicament pour le traitement d'une maladie reliée à une production anormale de monoxide d'azote (NO) par induction de NO-synthase inducible (NOS-2).

5. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6. Utilisation d'une composition pharmaceutique telle que définie selon la revendication 5 dans le traitement d'une maladie reliée à une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inducible (NOS-2).

7. Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que la maladie est la maladie de Parkinson.

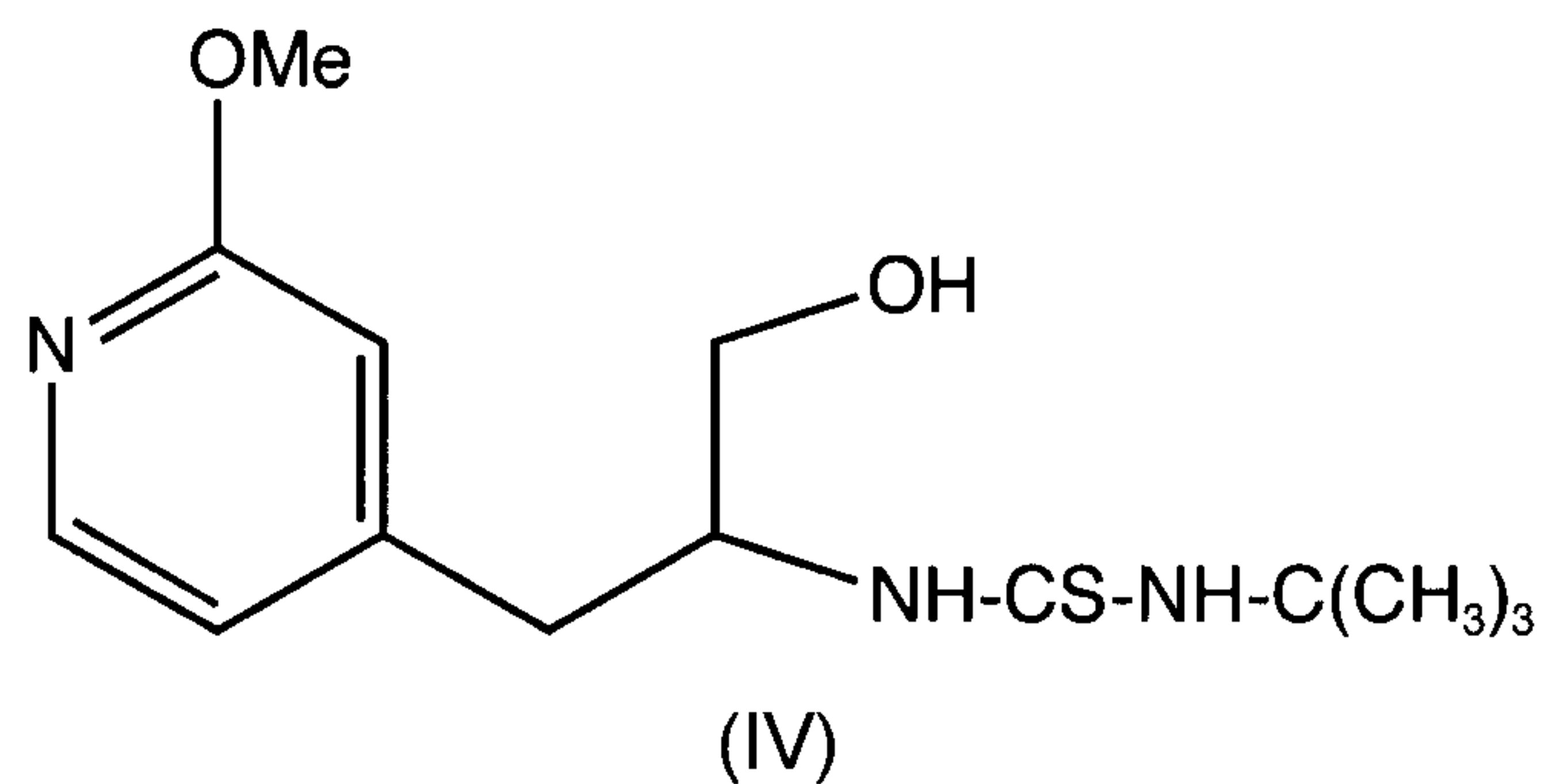
8. Procédé de préparation du composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule:



dans laquelle R1 et R2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C, et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé de préparation selon la revendication 8 caractérisé en ce que le milieu acide est de l'acide chlorhydrique 6N.

10. Procédé de préparation du composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1 pour lesquels R1 est OH et R2 est H caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule:



que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C, et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation selon la revendication 10 caractérisé en ce que le milieu acide est de l'acide chlorhydrique 6N.

