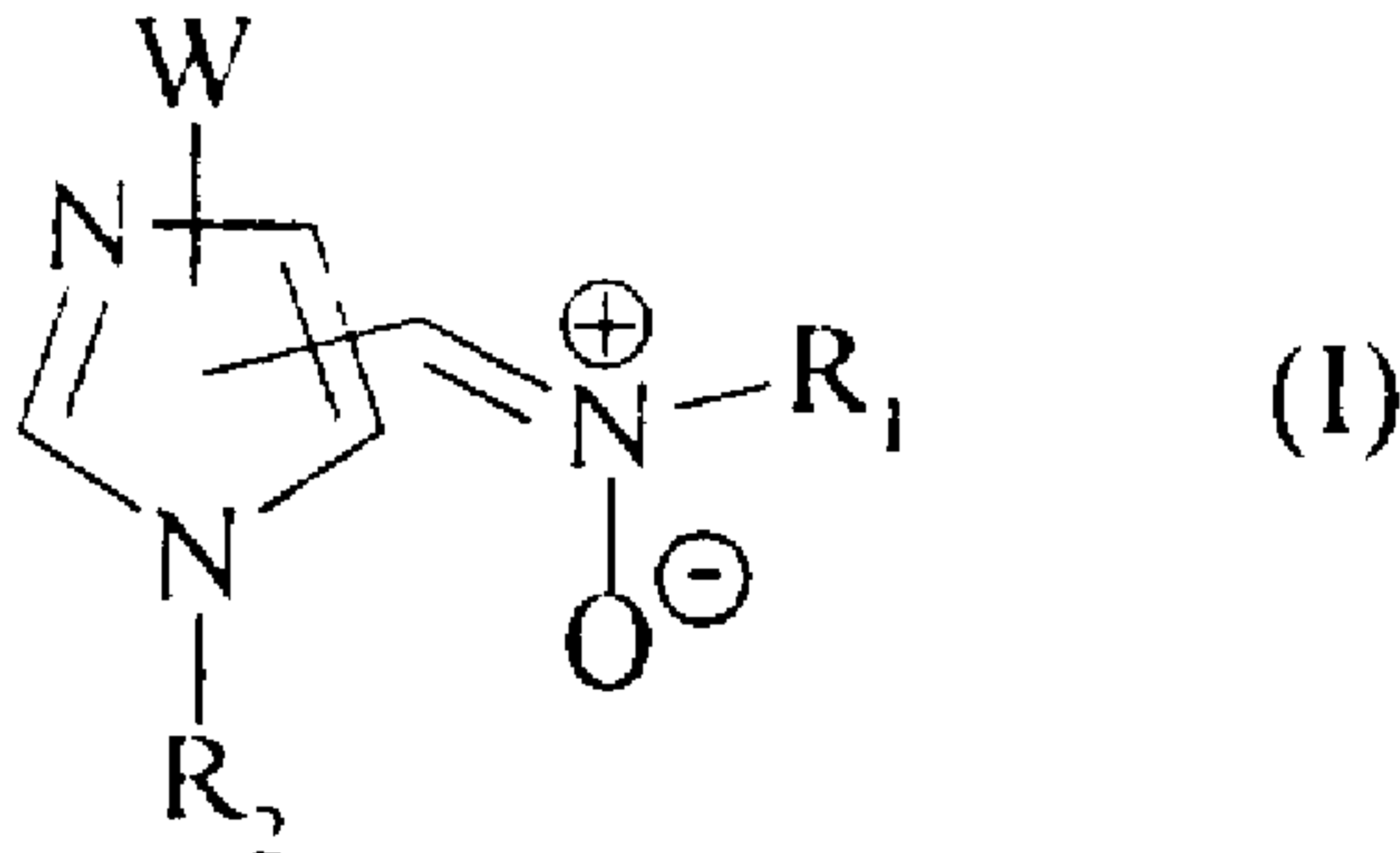




(22) Date de dépôt/Filing Date: 1999/06/04
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1999/12/26
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2004/01/20
(30) Priorité/Priority: 1998/06/26 (98.08116) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ C07D 233/64, A61K 31/47, A61K 31/44, A61K 31/425, A61K 31/415, C07D 417/00, C07D 405/00, C07D 409/04, C07D 405/04, C07D 403/04, C07D 401/04
(72) Inventeurs/Inventors:
GOLDSTEIN, SOLO, FR;
DHAINAUT, ALAIN, FR;
TIZOT, ANDRE, FR;
LOCKHART, BRIAN, FR;
LESTAGE, PIERRE, FR
(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE NITRONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT
(54) Title: NEW NITRONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

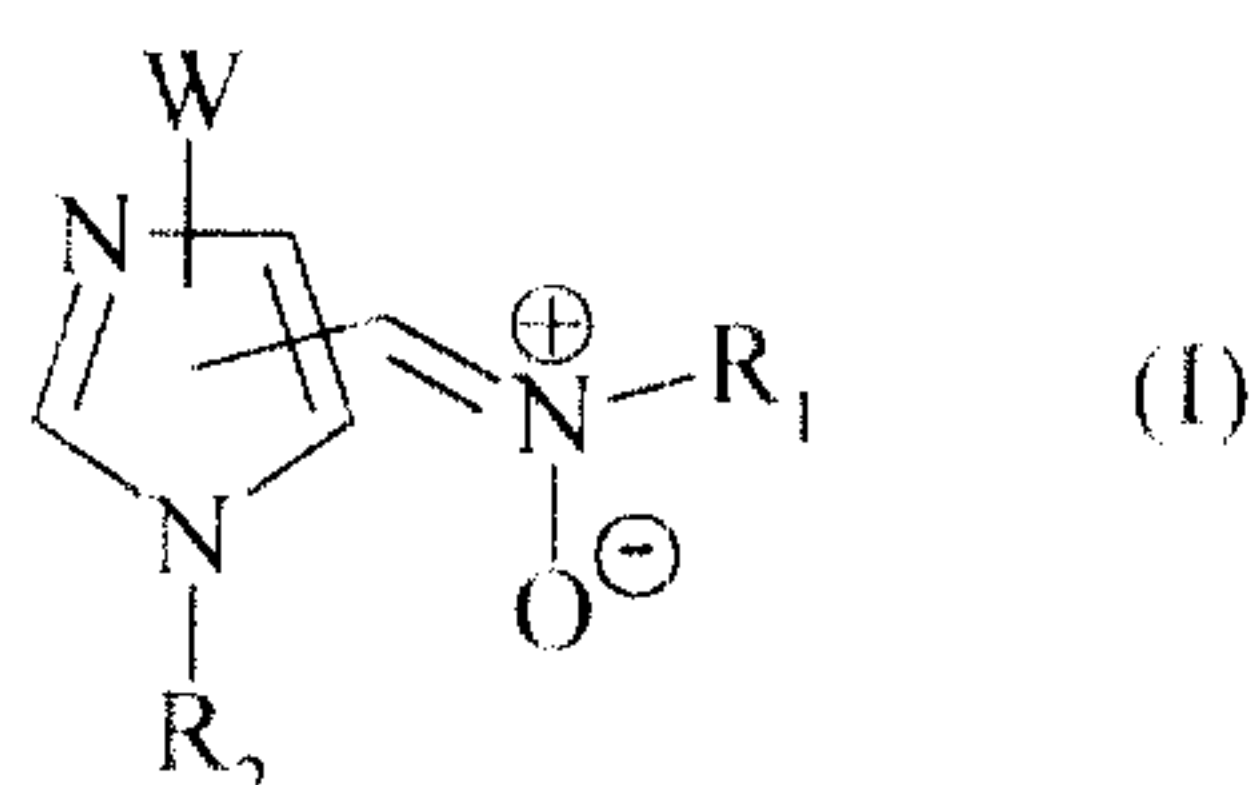


(57) **Abrégé/Abstract:**

Composés de formule (I) (voir formule I) dans laquelle: W représente un groupement aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué, R₁ représente un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, cycloalkyle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué, R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

ABREGE

Composés de formule (I) :



dans laquelle :

W représente un groupement aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué,

R₁ représente un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, cycloalkyle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

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

Ces nouveaux composés constituent des antioxydants, piègeurs d'espèces oxygénées réactives, capables de s'opposer à des "stress oxydants" au niveau cérébral.

5 Selon la théorie radicalaire du vieillissement de Hartman, les agressions oxydantes successives créent des conditions de "stress oxydant", c'est-à-dire un déséquilibre entre les systèmes protecteurs en faveur des pro-oxydants.

Ces agressions conduisent à de nombreuses modifications moléculaires, notamment des lipides membranaires polyinsaturés, des protéines et des acides nucléiques. Les organismes,
10 humain et animal, disposent de différents mécanismes de défense agissant en synergie. Ces mécanismes sont de nature enzymatique (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) ou non enzymatique (comme les vitamines E ou C qui permettent physiologiquement de contrôler l'action des radicaux libres). Mais, avec l'âge, cette protection devient moins efficace, voire inefficace, en particulier du fait de l'inaction
15 oxydative de nombreuses enzymes dont celles participant à ces mécanismes de défense. Ainsi, dans certaines affections liées à la sénescence, telles que l'athérosclérose, la cataracte, le diabète non insulino-dépendant, le cancer ou les maladies neurodégénératives chroniques, de nombreux travaux ont pu montrer qu'elles étaient associées à ces conditions de "stress oxydant".

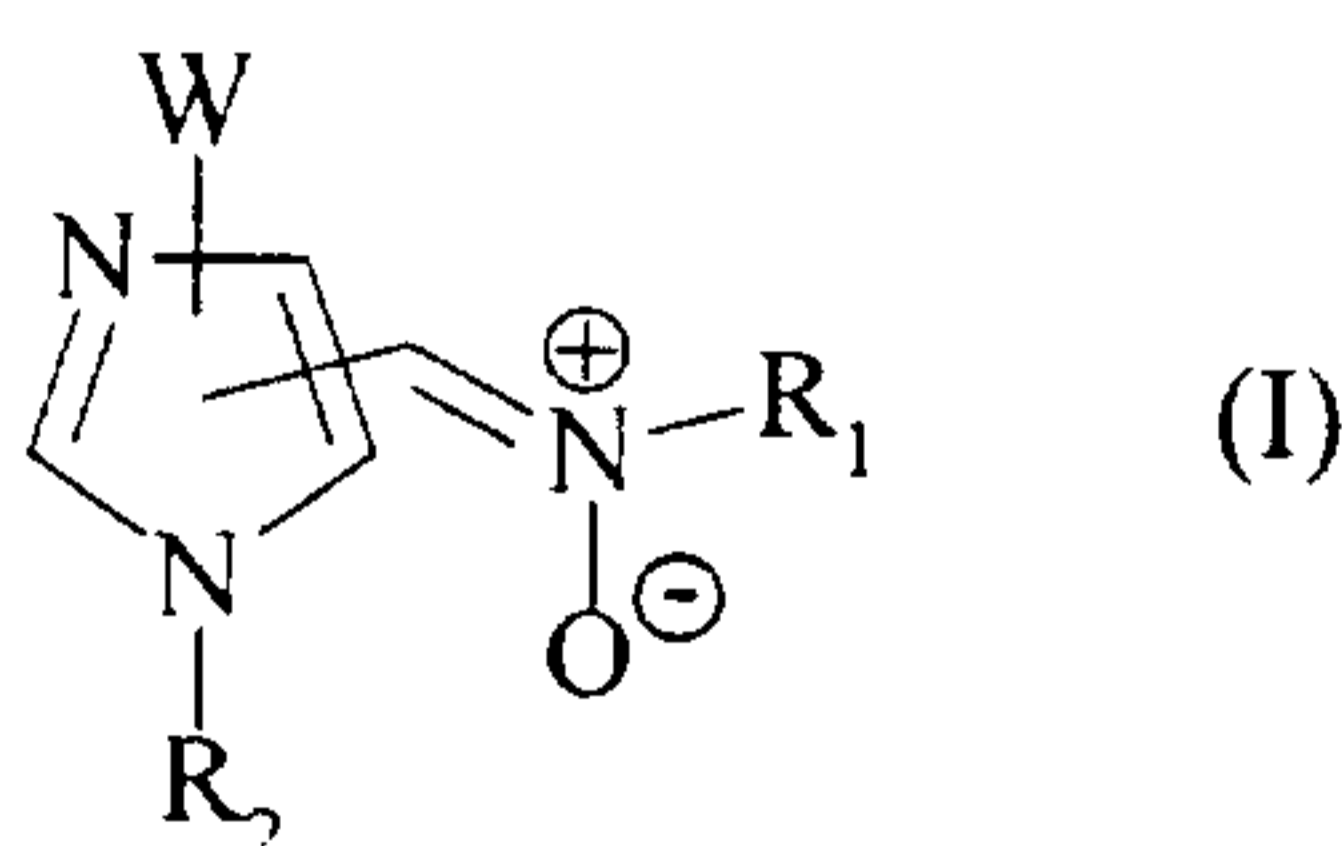
20 Le système nerveux central est particulièrement sensible au "stress oxydant" en raison de sa haute consommation d'oxygène, des niveaux relativement faibles de ses défenses antioxydantes, et de la forte teneur en fer de certaines aires cérébrales. Ceci explique que le "stress oxydant" puisse être l'un des facteurs étiologiques principaux du vieillissement cérébral, ainsi que des maladies neurodégénératives chroniques, particulièrement la maladie
25 d'Alzheimer et les neurodégénérescences des ganglions de la base.

Différents piègeurs de radicaux libres intervenant comme agents antioxydants ont été décrits dans la littérature. C'est le cas plus particulièrement des composés décrits dans la demande de brevet WO 92/22290.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, se sont révélés être des antioxydants plus puissants que ceux décrits dans la littérature et non toxiques. Des calculs théoriques HOMO/LUMO de haut niveau mettent en évidence les particularités de ces produits en ce qui concerne leur efficacité de piéger des radicaux libres tant carbonés (LUMO basse) qu'oxygénés (HOMO haute). Ces propriétés caractéristiques rendent donc les composés de l'invention potentiellement utiles pour le traitement et la prévention des pathologies, d'une part liées au vieillissement et en particulier au vieillissement cérébral, et d'autre part dues au stress oxydant.

Les composés de l'invention constituent ainsi des agents thérapeutiques, utiles en tant qu'agents antioxydants, et capables de s'opposer aux troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral ou aux maladies neurodégénératives, ainsi qu'à la mort neuronale associée non seulement aux maladies neurodégénératives aiguës comme par exemple l'ischémie et l'épilepsie, mais encore à celle associée aux maladies neurodégénératives progressives, comme par exemple la maladie d'Alzheimer, la maladie de Pick ou les neurodégénérescences des ganglions de la base.

Plus spécifiquement, les composés de la présente invention concernent les composés de formule (I) :



dans laquelle :

W représente un groupement aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, cycloalkyle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,

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

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

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

Par cycloalkyle, on entend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé mais non aromatique, comportant de 3 à 10 atomes de carbone, chacun de ces groupements pouvant être substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, mercapto, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

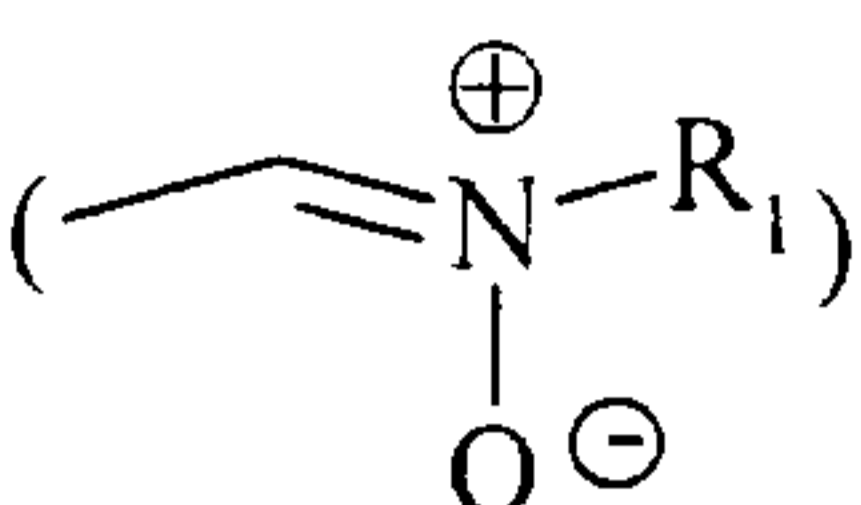
Par groupement hétérocycloalkyle, on entend un groupement cycloalkyle dans lequel un, deux ou trois atomes de carbone sont remplacés par un hétéroatome, choisi de façon identique ou différente, parmi azote, oxygène et soufre.

Par groupement aryle, on entend un groupement phényle, naphthyle, indényle, tétrahydronaphthyle, dihydronaphthyle, dihydroindényle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements Q, tel que Q représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, hétéroaryle (étant entendu que dans le cas où Q représente un groupement aryle ou hétéroaryle, alors ledit groupement aryle ou ledit groupement hétéroaryle ne peut pas être substitué par un autre groupement aryle ou hétéroaryle), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyl-carbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et mono ou dialkylaminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), mercapto, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminocarbonyle (la partie amino étant éventuellement substituée par un ou deux groupements identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkyl-carbonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxysulfonyle, alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou arylsulfonyle.

Par hétéroaryle, on entend un groupement aryle, mono ou bicyclique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements Q tels que définis précédemment, et que dans le cas où l'hétéroaryle est bicyclique, alors un des cycles peut être partiellement hydrogéné.

Selon une variante particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels le groupement W est lié en position 2 sur le cycle imidazolique.

Selon une autre variante de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels le

groupement nitronne substitué () est lié en position 2 sur le cycle imidazolique.

Les substituants R_1 préférés selon l'invention sont les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié. D'une façon particulièrement avantageuse, le substituant R_1 préféré est le
5 groupement tertio-butyle.

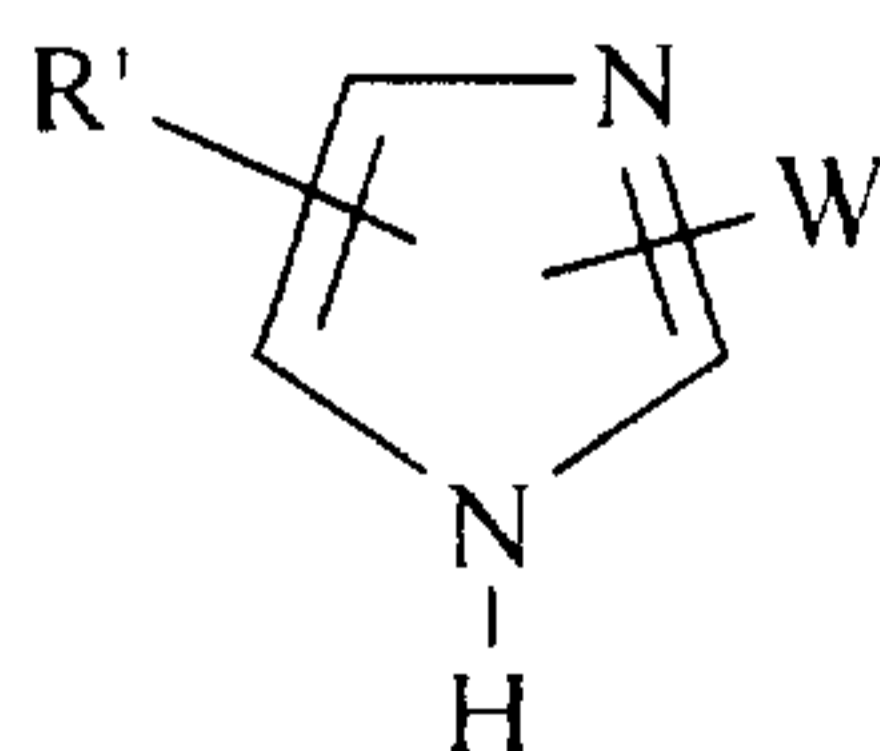
Les substituants R_2 préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les substituants W préférés selon l'invention sont les groupements aryles ou les groupements hétéroaryles et plus préférentiellement les groupements phényles substitués ou non, naphtyles substitués ou non, pyridinyles substitués ou non, furyles substitués ou non,
10 thiényles substitués ou non, pyrrolyles substitués ou non, imidazolyles substitués ou non, thiazolyles substitués ou non, quinolyles substitués ou non, ou indolyles substitués ou non.

Le composé préféré selon l'invention est le (Z)- α -(2-phényl-1H-imidazol-4-yl)-N-tertbutylnitronne.

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

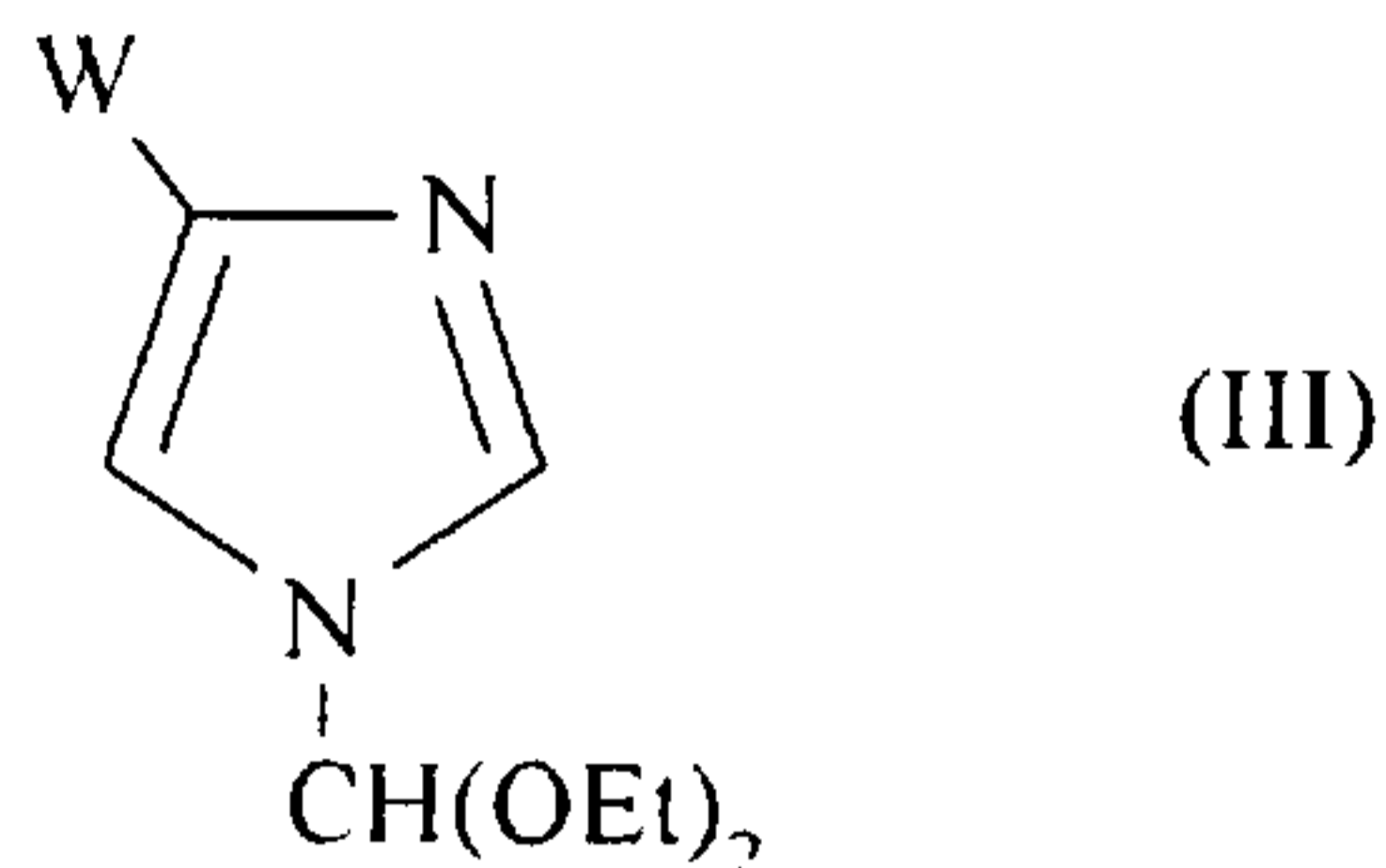
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

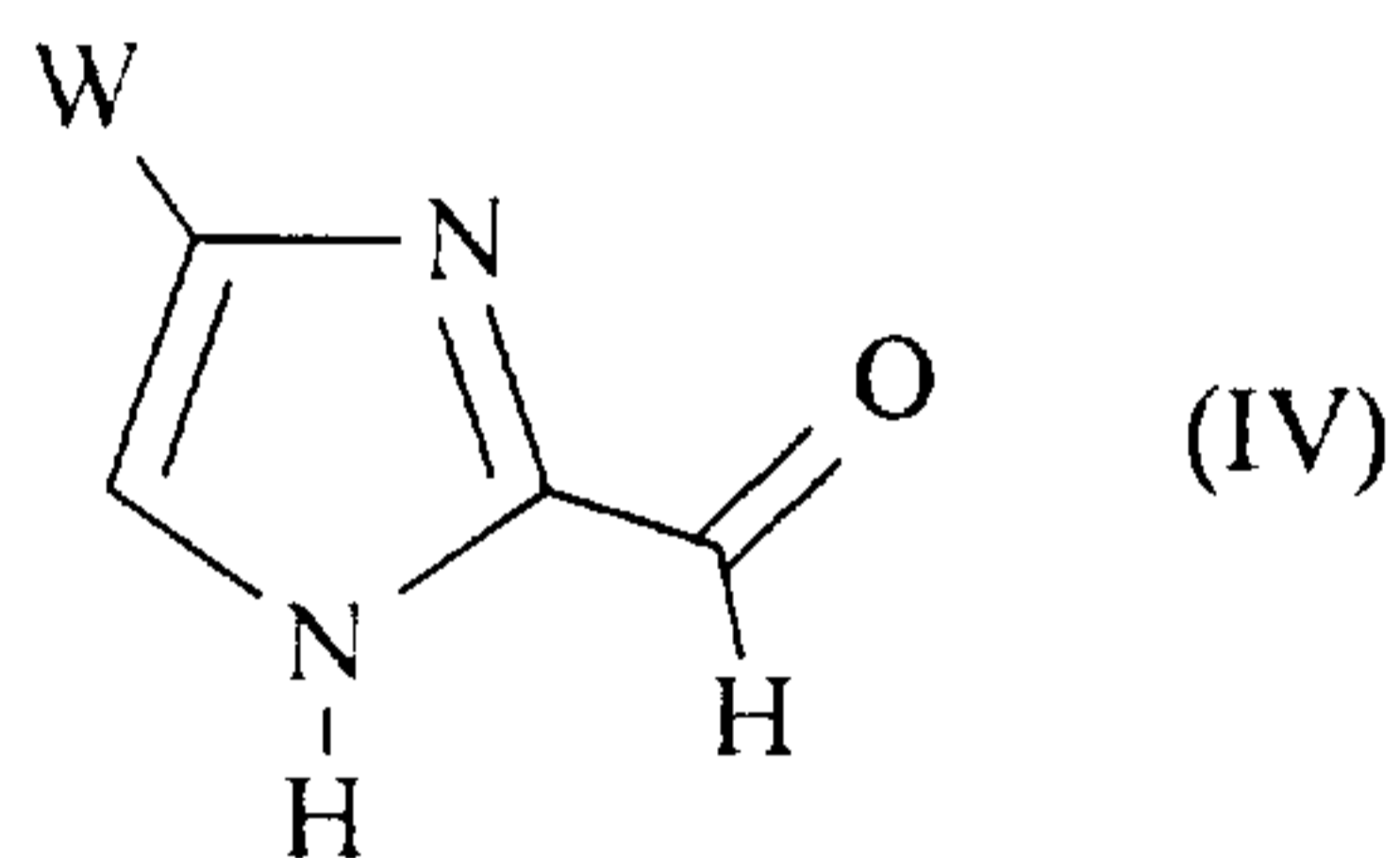
20 dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I) et R' représente un atome d'hydrogène ou un groupement trifluorométhyle,

- composé de formule (II), dans le cas où W est lié en position 4 sur le cycle imidazolique et R' représente un atome d'hydrogène, que l'on traite par de l'ortho-formiate d'éthyle en présence d'acide para-toluène sulfonique, pour conduire aux composés de formule (III) :



- 5 dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

composés de formule (III), que l'on traite en présence d'une base forte par du diméthylformamide, suivie d'une hydrolyse acide, pour conduire aux composés de formule (IV) :



- 10 dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

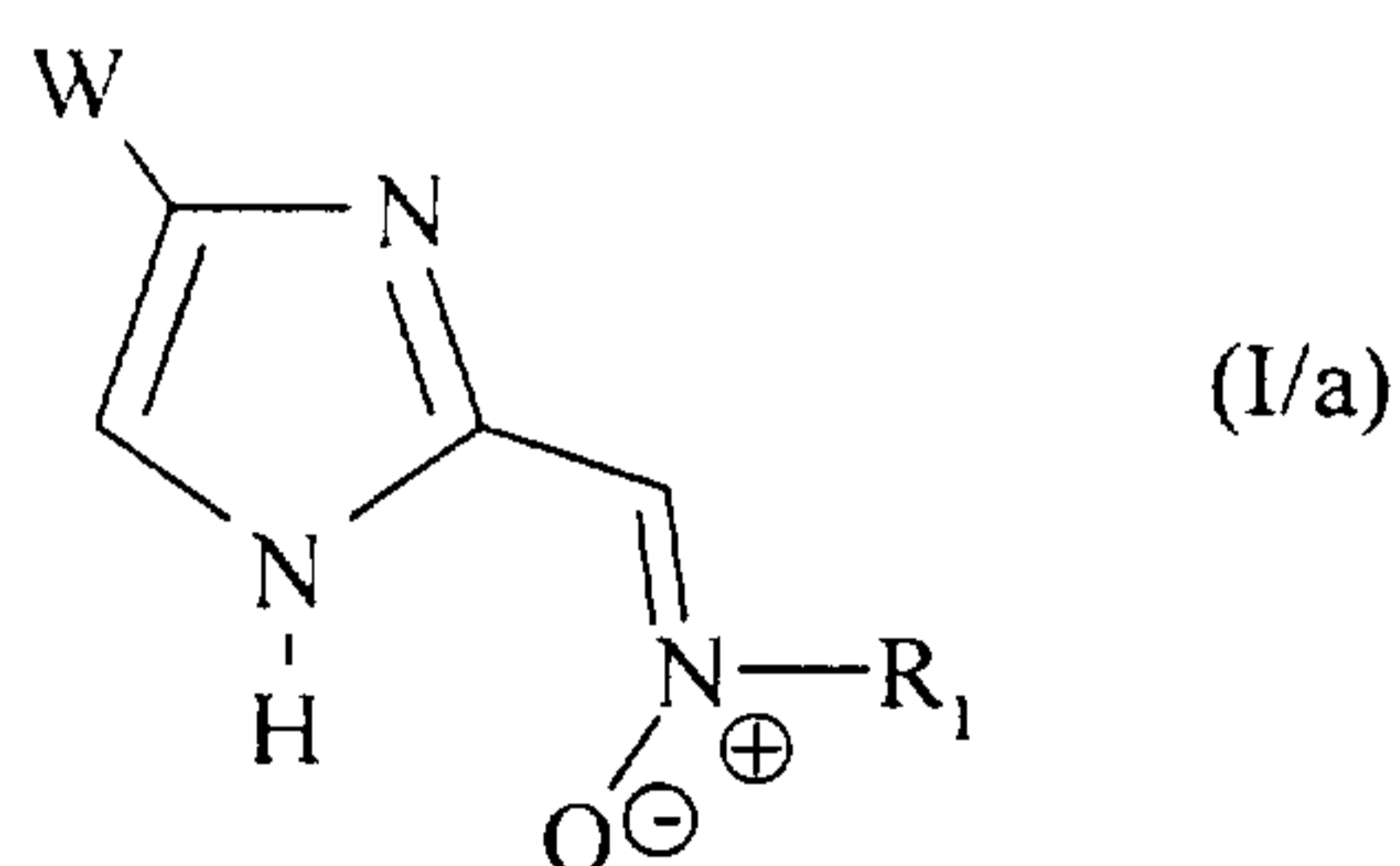
composé de formule (IV)

- * que l'on traite en par une hydroxylamine substituée de formule (V) :



dans laquelle R₁ est tel que défini dans la formule (I),

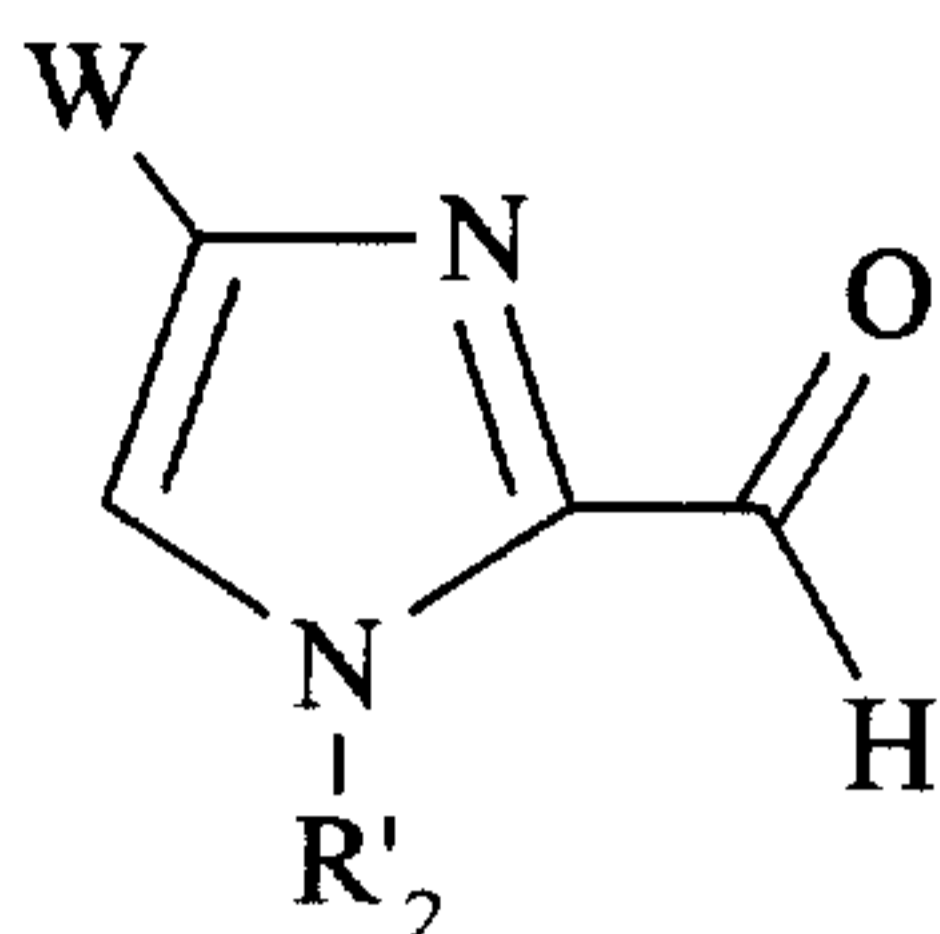
- 15 pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



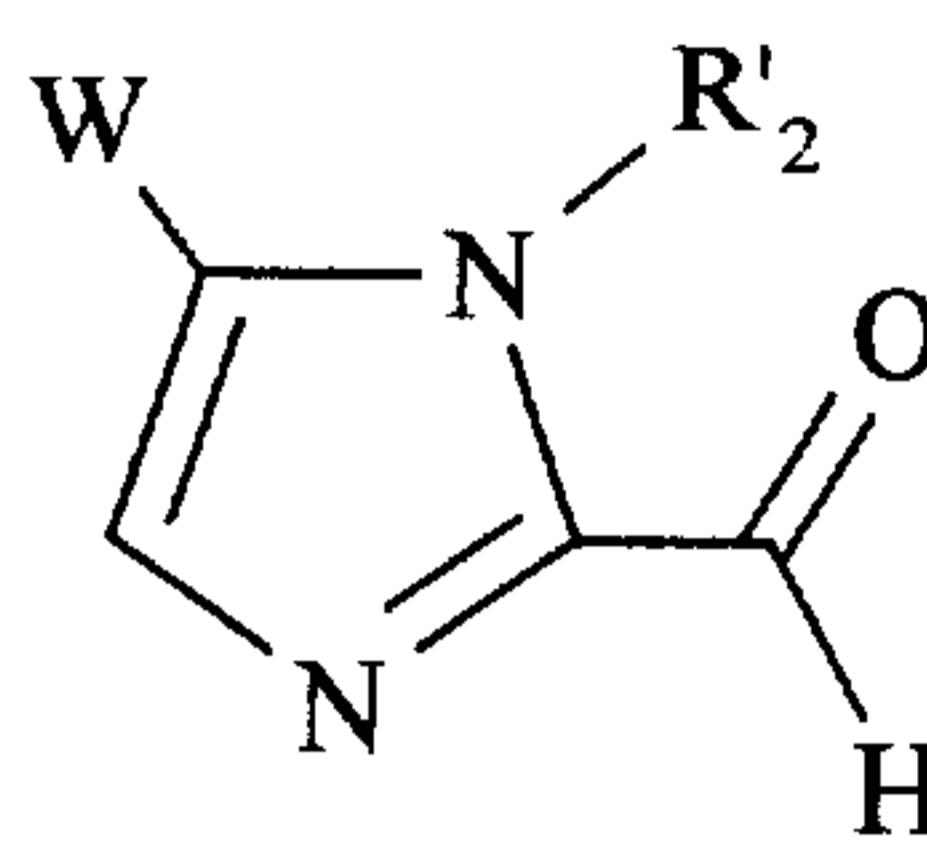
dans laquelle W et R₁ sont tels que définis dans la formule (I),

- * ou que l'on traite, si on le souhaite, avec un réactif électrophile selon des conditions

classiques de synthèse organique, pour conduire aux composés de formules (IV/A) et (IV/B) :



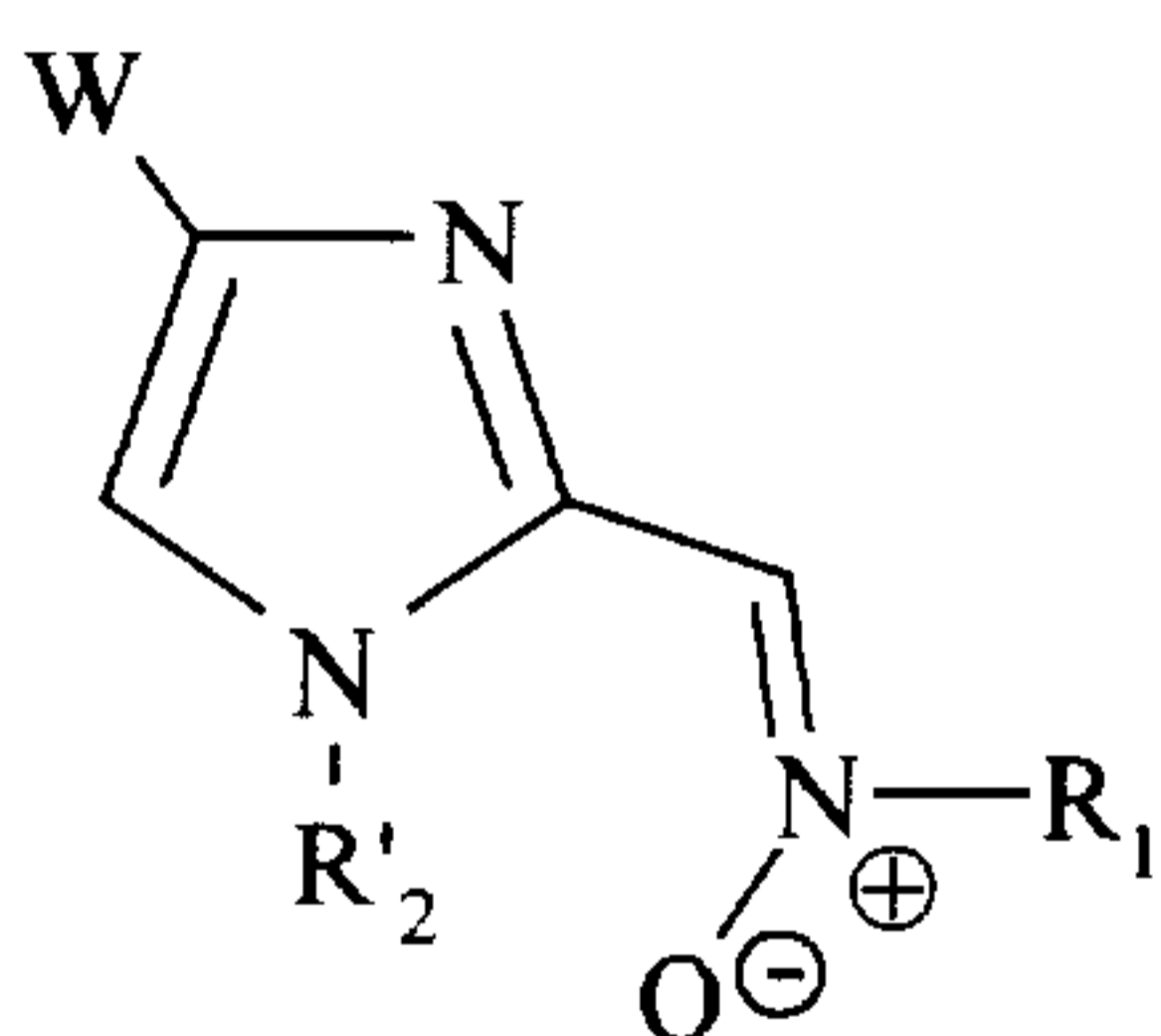
(IV/A)



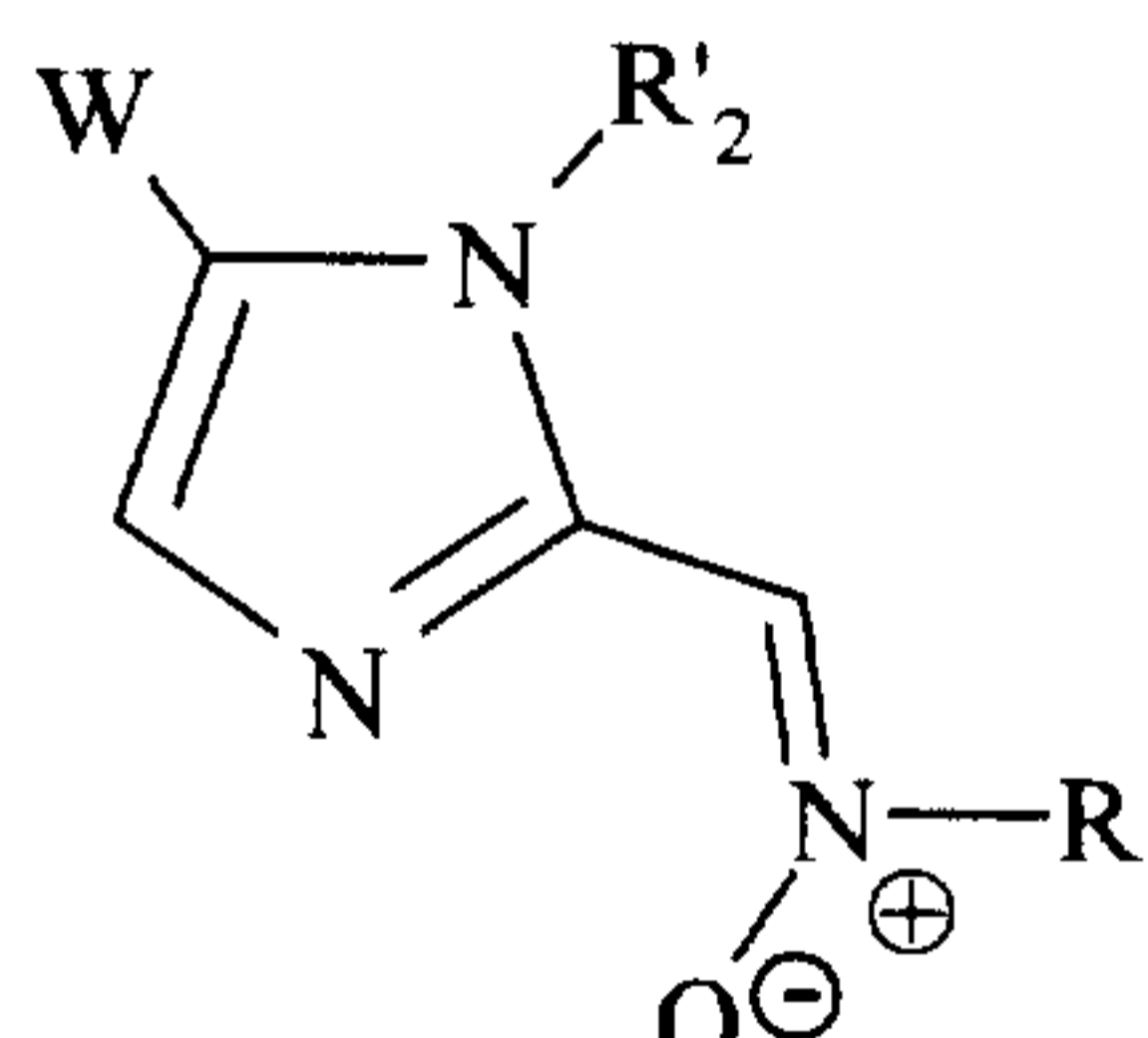
(IV/B)

dans lesquelles W est tel que défini dans la formule (I) et R'₂ a la même définition que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène,

composés de formules (IV/A) et (IV/B) que l'on sépare et/ou que l'on purifie si on le souhaite selon des méthodes classiques de séparation et de purification, puis que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) tel que défini précédemment, pour conduire, respectivement, aux composés de formules (I/b) et (I/c), cas particuliers des composés de formule (I) :



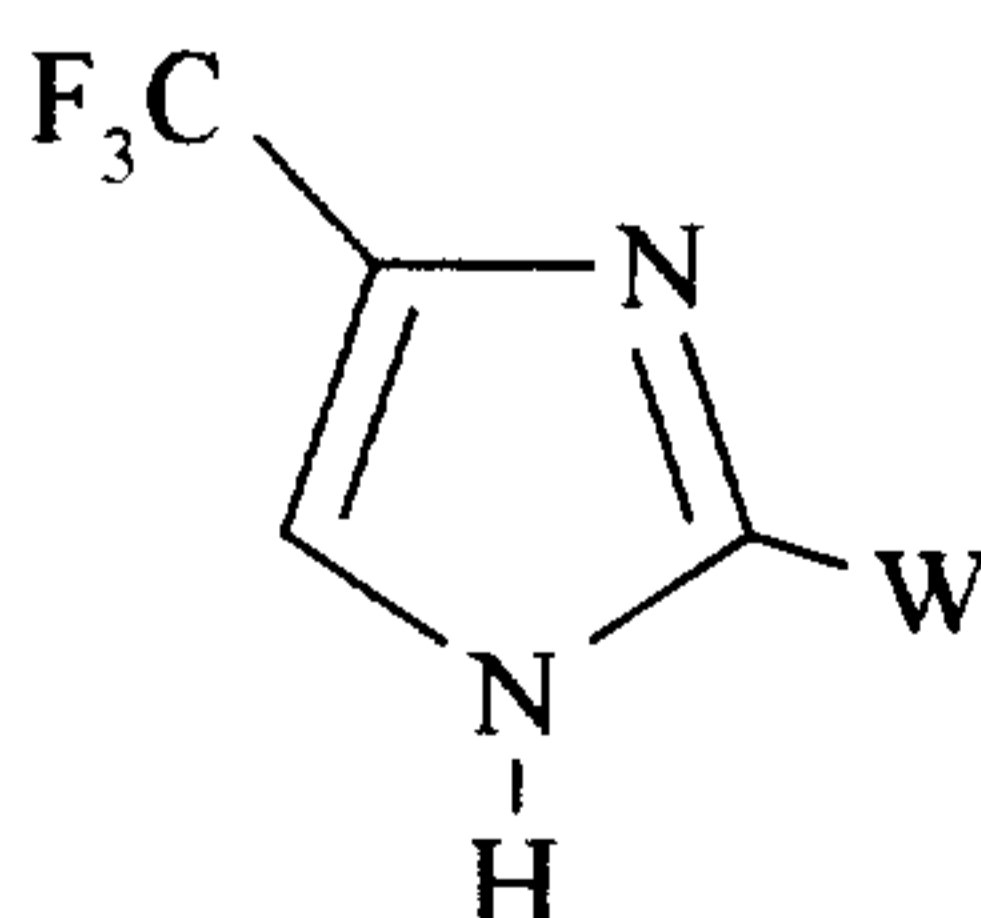
(I/b)



(I/c)

dans lesquelles R₁, R'₂ et W sont tels que définis précédemment,

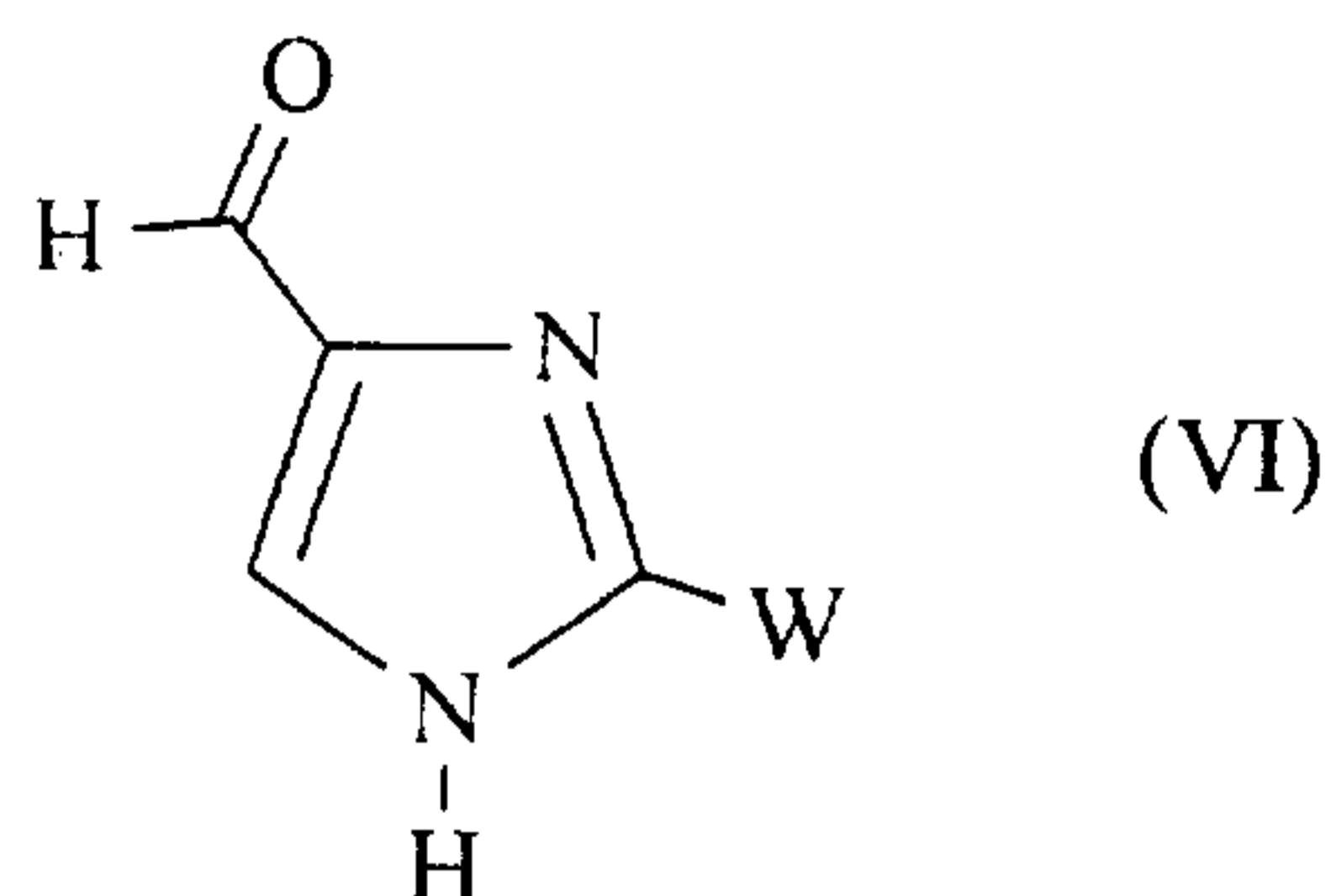
• ou composé de formule (II), dans le cas où W est lié en position 2 sur le cycle imidazolique et R' représente un groupement trifluorométhyle :



que l'on traite soit par de l'hydroxyde d'ammonium, suivi d'une hydrolyse, soit par de la soude suivi d'une étape d'addition de N-méthoxy-N-méthylamine puis d'une réaction

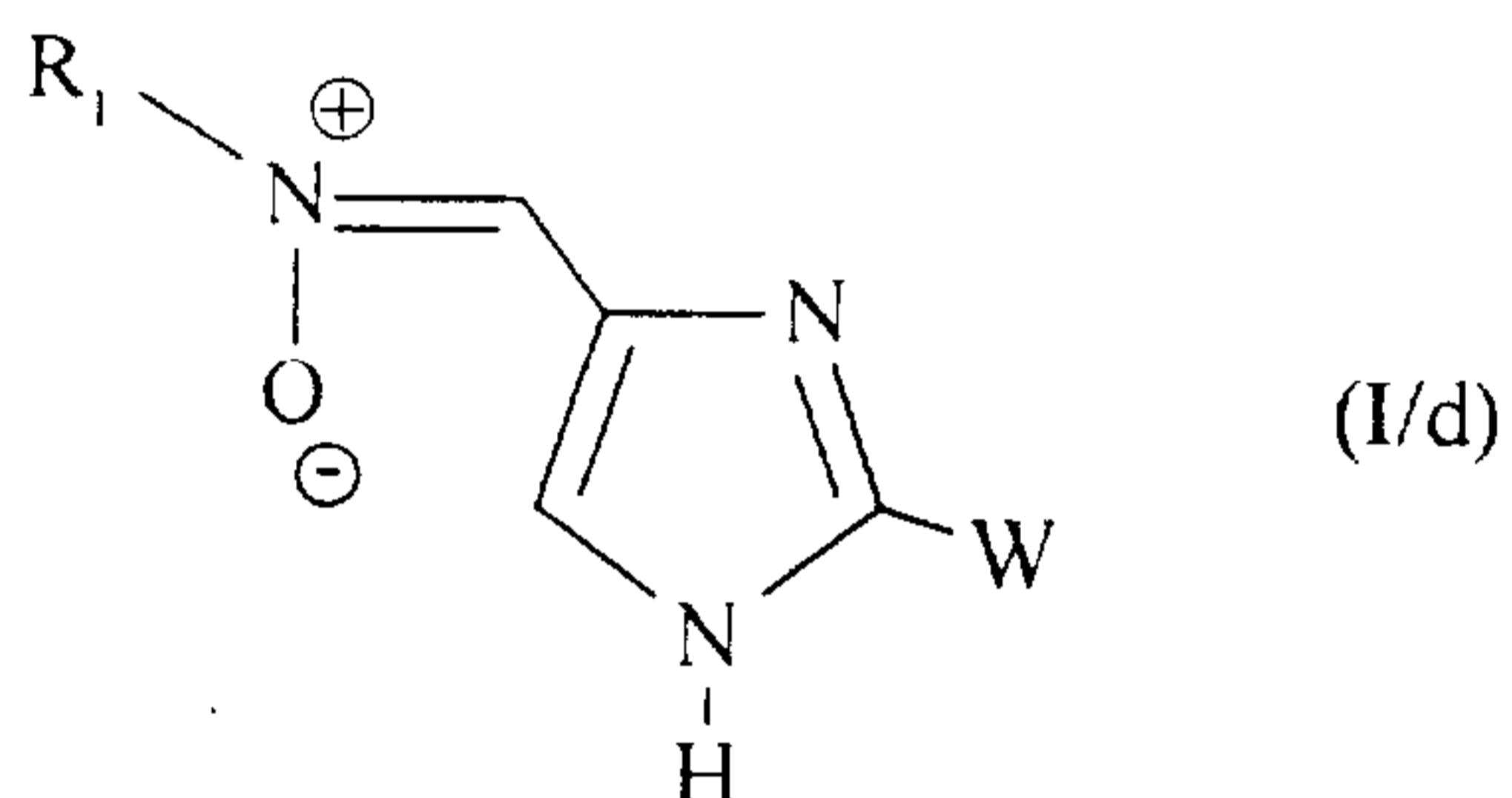
classique de réduction,

pour conduire aux composés de formule (VI) :



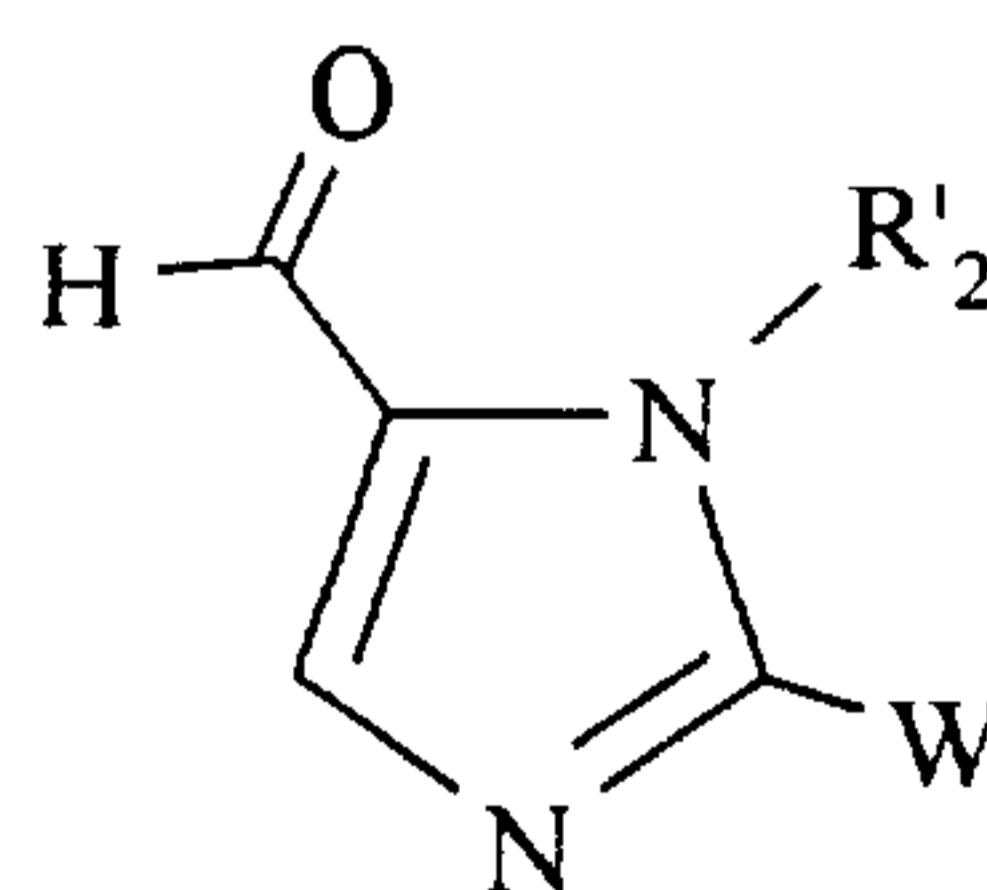
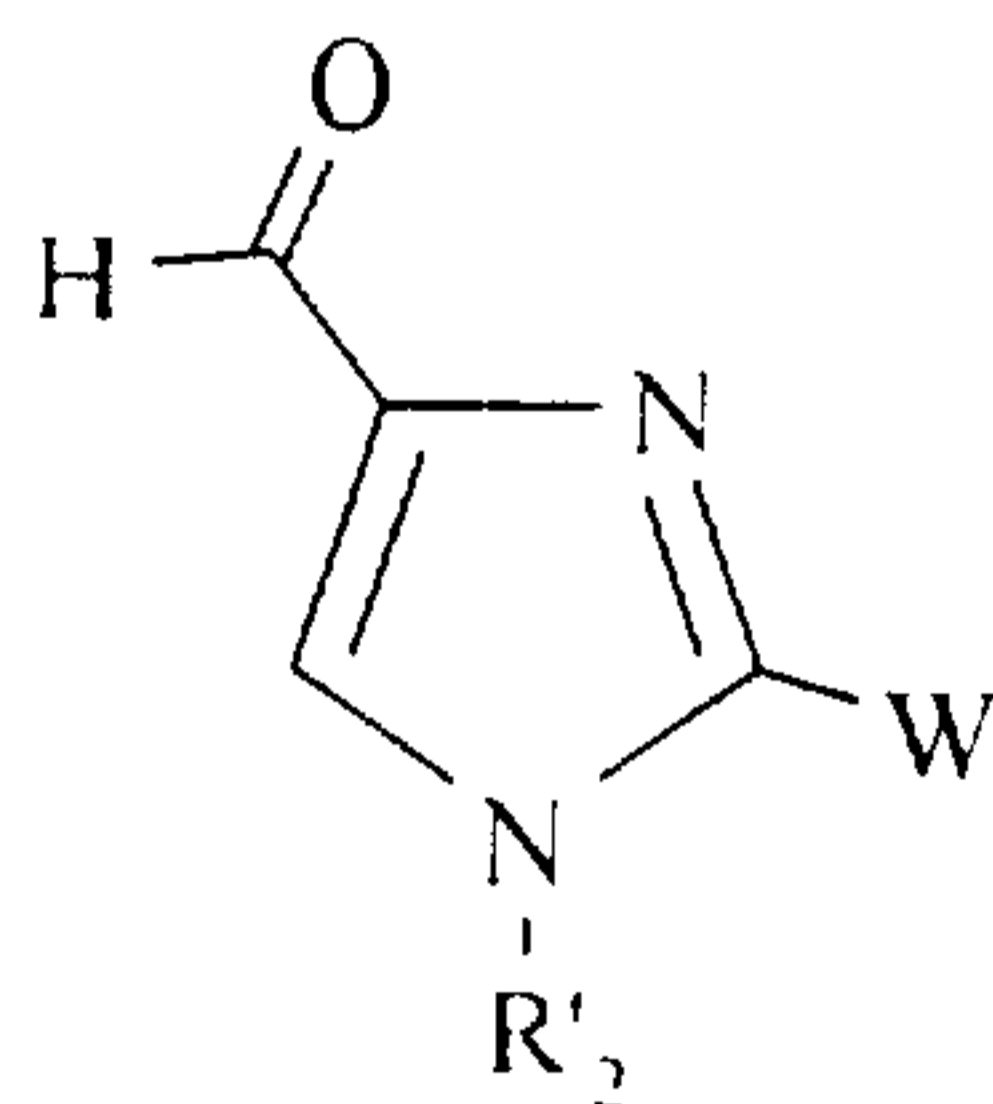
dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

- 5 composés de formule (VI) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁ et W sont tels que définis dans la formule (I),

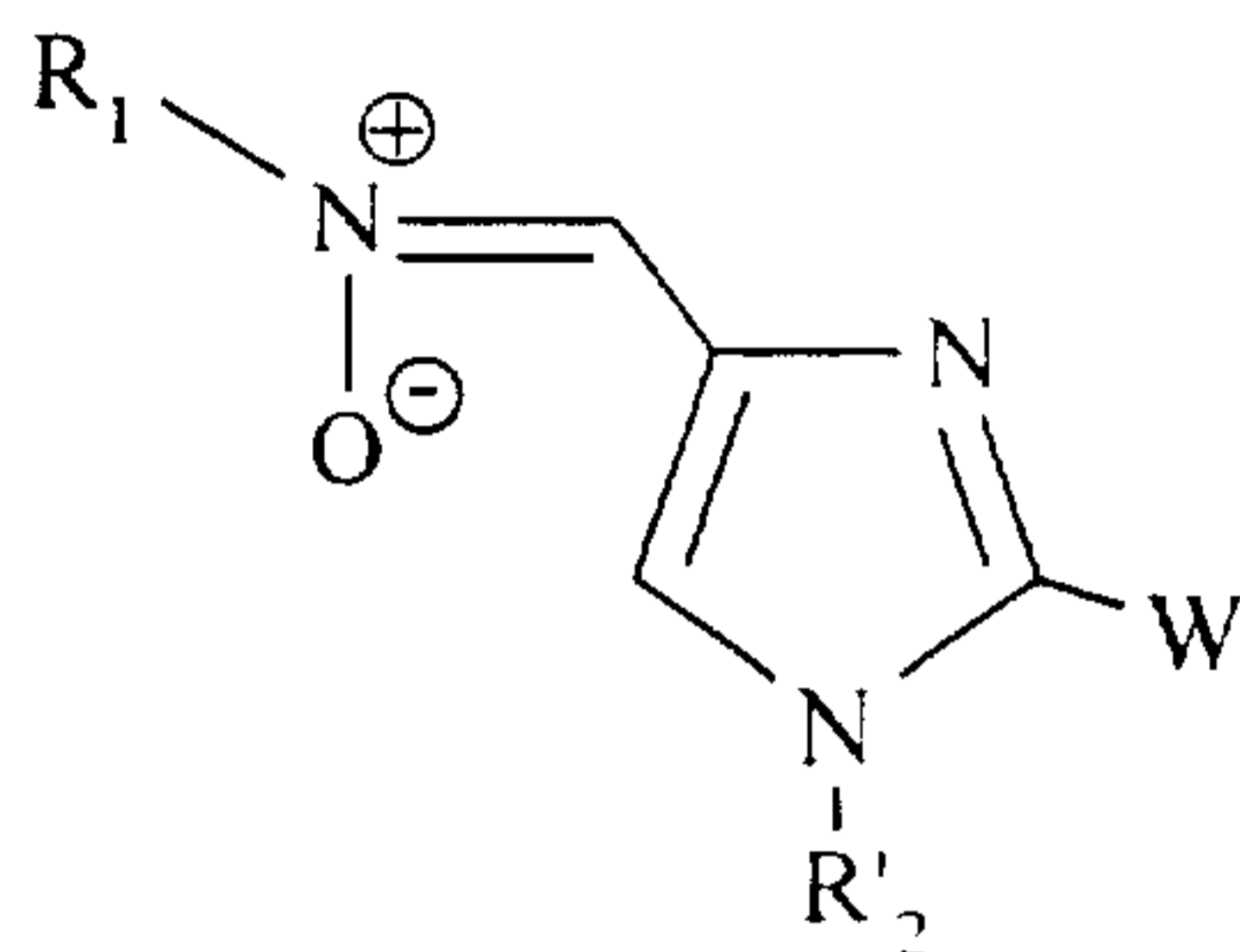
- 10 ou composés de formule (VI), que l'on traite, si on le souhaite, avec un réactif électrophile, selon des conditions classiques de synthèse organique, pour conduire aux composés de formules (VI/A) et (VI/B) :



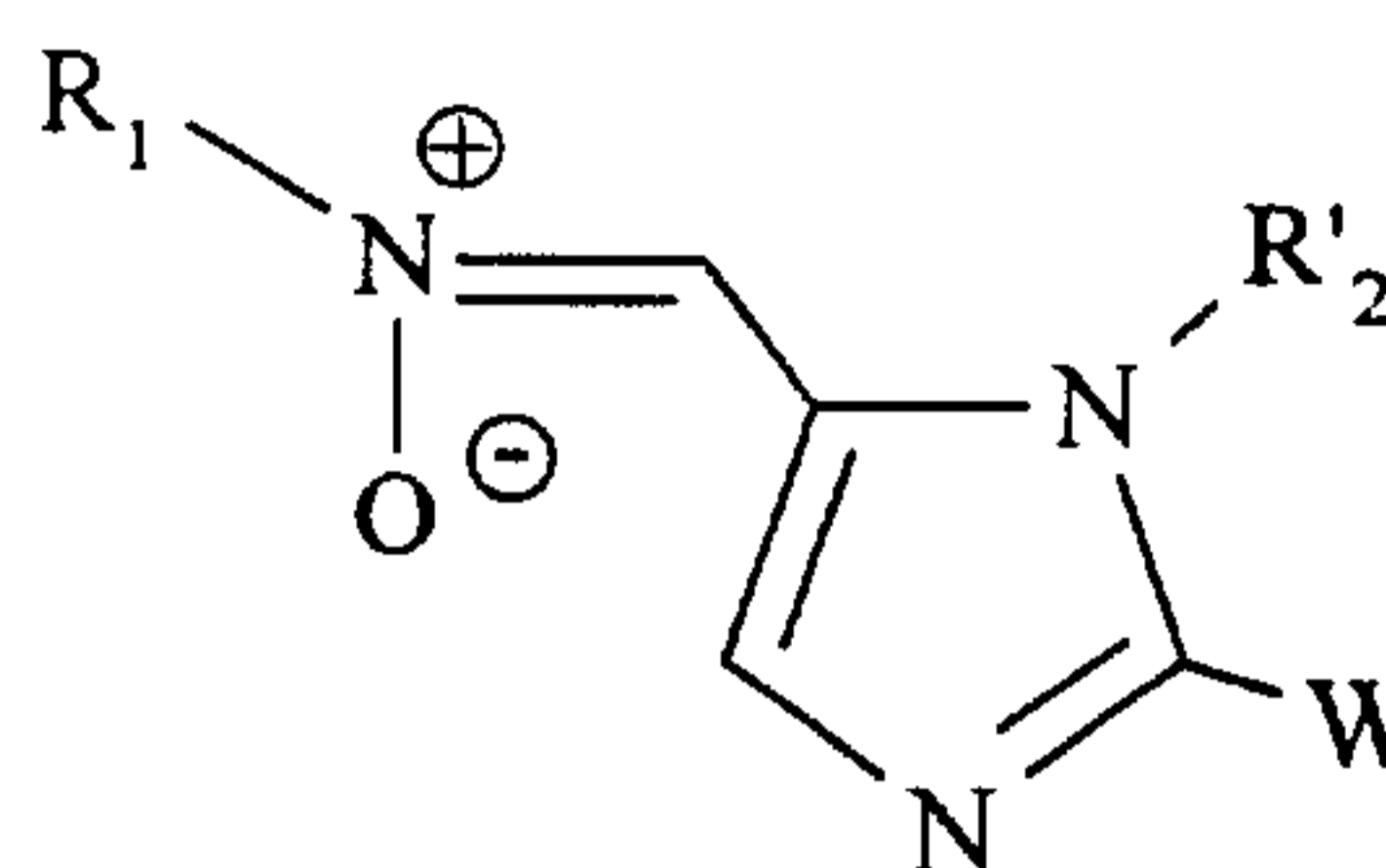
dans lesquelles W et R'₂ sont tels que définis précédemment,

- 15 composés de formules (VI/A) et (VI/B) que l'on sépare et/ou que l'on purifie selon des

méthodes classiques de séparation et de purification, puis que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V), pour conduire, respectivement, aux composés de formules (I/e) et (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/e)



(I/f)

5 dans lesquelles R_1 , R'_2 et W sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/f) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10

Les composés de formule (II) et (IV) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes connues de la synthèse organique comme celles décrites dans les articles *J. Med. Chem.* 1975, 18, 895, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3228 et *Tetrahedron. Lett.*, 1981, 3815.

15 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire

ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

- 5 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels et s'échelonne de 10 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

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

Exemple 1 : (Z)- α -(2-Phényl-1H-imidazol-4-yl)-N-terfbutylnitrone

Stade A : 2-phényl-4-trifluorométhyl-1H-imidazole

On procède selon les conditions opératoires décrites dans J. Med. Chem., 1975, 18, 895-900, en utilisant comme substrat le benzaldéhyde.

15 **Stade B : 2-phényl-4-cyano-1H-imidazole**

Le composé obtenu dans le stade A est soumis au protocole expérimental décrit dans J. Org. Chem., 1986, 51, 3228-3231.

Stade C : 2-phényl-1H-4-imidazolcarbaldéhyde

20 Une solution contenant 1,6 mmol du composé obtenu dans le stade B dans 3 ml de tétrahydrofurane anhydre est placée à -78°C, sous atmosphère d'argon, et 2,45 ml d'hydrure de diisobutylaluminium (1,1 M dans le tétrahydrofurane) sont additionnés. Après 2,5 heures,

2,45 ml de réactif sont à nouveau ajoutés et après 1 heure de réaction, la température est ramenée à -45°C. 1 ml de méthanol est alors additionné au milieu réactionnel. Après 20 minutes d'agitation, la température est remontée à -20°C et 3 ml d'HCl 1N sont additionnés. L'agitation est poursuivie 30 minutes en laissant revenir le milieu réactionnel à température ambiante. La solution est alors diluée avec du dichlorométhane puis extraite à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite permettant de recueillir un précipité. Celui-ci est filtré, rincé au dichlorométhane, séché, permettant d'isoler le produit attendu.

Stade D : (Z)- α -(2-phényl-1H-imidazol-4-yl)-N-tertbutylnitrone

0,05 mol du composé obtenu dans le stade C, 0,07 mol de chlorhydrate de N-terbutylhydroxylamine et 6 g d'hydrogencarbonate de sodium en solution dans 50 ml d'éthanol sont agités à 60°C sous atmosphère d'argon pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, et dilué avec 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est extraite à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. L'huile résiduelle, reprise rapidement dans l'éther éthylique, cristallise. Après filtration et séchage sous vide, on isole le produit attendu.

Point de fusion : 209-210 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
20 % Calculé	69,11	7,04	17,27
% Trouvé	68,85	7,04	17,02

Exemple 2 : (Z)- α -[2-(4-méthylphényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A le 4-méthyl-benzaldéhyde.

25 Point de fusion : 174-176°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% Calculé	70,01	7,44	16,33
% Trouvé	69,69	7,57	16,03

5 **Exemple 3 : (Z)- α -[2-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone**Préparation A : 4-carboxy-2-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole

Une solution de 3,8 g de 2-(4-méthoxyphényl)-4-trifluorométhylimidazole dans 40 ml de soude 2N est chauffée sous agitation à 90°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, la solution est amenée à pH 6 avec de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est
10 filtré, rincé à l'eau et séché pour donner le produit attendu.

Stade A1 : 4-(N-méthyl-N-méthoxyaminocarbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)-
1H-imidazole

A une solution contenant 13 mmol du produit obtenu dans la préparation A dans 130 ml de dichlorométhane sont additionnées 15 mmol de tétrafluoroborate de O-benzotriazole-1-yl-
15 N,N,N',N'-tétraméthyluronium, 49 mmol de N,N-diisopropyléthylamine et 15 mmol de N-méthoxyméthylamine. Après 20 heures de réaction à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors trituré dans l'éther et le solide obtenu est filtré puis séché, permettant d'isoler le produit attendu.

20 Stade B1 : 2-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-4-carbaldéhyde

A une solution contenant 6,1 mmol du produit obtenu dans le stade A1 dans 50 ml de tétrahydrofurane est ajouté, sous atmosphère d'argon, 0,5 g d'hydrure d'aluminium lithium. Après une heure de réaction à -10°C, 0,2 g d'hydrure d'aluminium lithium est additionné et l'agitation est maintenue une heure à 0°C. La réaction est ensuite hydrolysée par addition

d'eau puis par une solution de soude 4N. Après filtration du milieu réactionnel, la solution est concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 9/1) permet d'isoler le produit attendu.

Stade C1 : (Z)- α -[2-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

- 5 On procède comme dans le stade D de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade B1.

Point de fusion : 198-201°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
10 % Calculé	65,91	7,01	15,37
% Trouvé	65,65	7,30	14,91

Exemple 4 : (Z)- α -[2-(4-chlorophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A le 4-chlorobenzaldéhyde.

- 15 Point de fusion : 212-215°C

Exemple 5 : (Z)- α -[2-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-pyridinecarbaldéhyde.

Point de fusion : 239-241°C

- 20 Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% Calculé	63,92	6,60	22,93
% Trouvé	63,94	6,58	23,03

Exemple 6 : (Z)- α -[2-(2-naphtyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2-naphthaldéhyde.

Point de fusion : 200-202°C

Microanalyse élémentaire :

5		C	H	N
	% Calculé	73,70	6,53	14,32
	% Trouvé	73,69	6,79	14,30

Exemple 7 : (Z)- α -[2-(2-furyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

10 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2-furylcarbaldéhyde.

Point de fusion : 103°C (décomposition)

Exemple 8 : (Z)- α -[1-méthyl-2-phényl-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

Stade E : 1-méthyl-2-phényl-4-trifluorométhyl-1H-imidazole

15 A une solution de 10 mmol du composé obtenu dans le stade A de l'exemple 1, dans 15 ml de toluène, sont additionnés, à température ambiante, 10 mmol de NaH, puis après 15 minutes, 10 mmol d'iodure de méthyle diluées dans 3 ml de toluène. Après 2 heures, la réaction est concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir une huile qui précipite par addition d'eau. Une filtration permet d'isoler le produit attendu.

20 Stade F : (Z)- α -[1-méthyl-2-phényl-1H-imidazole-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades B à D, en utilisant dans le stade B, le produit obtenu dans le stade E.

Exemple 9 : (Z)- α -[1-Méthyl-2-phényl-1H-imidazol-5-yl]-N-tertbutylnitrone

Le produit est obtenu en tant que co-produit lors de la synthèse du composé de l'exemple 8.

Point de fusion : 155-157°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
5 % Calculé	70,01	7,44	16,33
% Trouvé	70,21	7,47	16,40

Exemple 10 : (Z)- α -[2-(3-Thiényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 3-thiénylcarbaldéhyde.

10 Point de fusion : 197-198°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% Calculé	57,81	6,06	16,85	12,86
% Trouvé	57,85	6,07	16,42	13,02

15 **Exemple 11 : (Z)- α -[2-(3-Pyridinyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, la nicotinealdéhyde.

Point de fusion : 174-176°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
20 % Calculé	63,92	6,60	22,93
% Trouvé	63,27	6,67	22,24

Exemple 12 : (Z)- α -[2-(2-Pyridinyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, la 2-pyridinecarbaldéhyde.

25

Point de fusion : 172-173°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% Calculé	63,92	6,60	22,93
5 % Trouvé	63,74	6,65	22,83

Exemple 13 : (Z)- α -[2-(3-Furyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 3-furylcarbaldéhyde.

10 Point de fusion : 160°C

Exemple 14 : (Z)- α -[2-(4-Trifluorométhylphényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde.

15 Point de fusion : 226°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% Calculé	57,87	5,18	13,50
% Trouvé	57,88	5,12	13,50

20 **Exemple 15 : (Z)- α -[2-(1-Naphtyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 1-naphtylcarbaldéhyde.

Point de fusion : 95°C (décomposition)

Exemple 16 : (Z)- α -[2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

25 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 1H-imidazol-4-carbaldéhyde.

Point de fusion : 220°C

Exemple 17 : (Z)- α -[2-(4-Fluorophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-(fluoro)-benzaldéhyde.

Point de fusion : 192-194°C

5 Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% Calculé	64,35	6,17	16,08
% Trouvé	64,49	6,15	15,88

Exemple 18 : (Z)- α -[2-(2-Chlorophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

10 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2-(chloro)-benzaldéhyde.

Point de fusion : 132-134°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Cl
15 % Calculé	60,54	5,81	15,13	12,76
% Trouvé	60,63	5,72	15,01	12,77

Exemple 19 : (Z)- α -[2-(3-Chlorophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-tertbutylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 3-(chloro)-benzaldéhyde.

20 Point de fusion : 181-183°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Cl
% Calculé	60,54	5,81	15,13	12,76
% Trouvé	60,52	5,91	14,96	12,90

Exemple 20 : (Z)- α -[2-(4-Nitrophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-(nitro)-benzaldéhyde.

5 Point de fusion : 253°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% Calculé	58,33	5,59	19,43
% Trouvé	57,95	5,51	18,99

10 **Exemple 21 : (Z)- α -[2-(4-Diméthylaminophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-(diméthylamino)-benzaldéhyde.

Point de fusion : 190-192°C

Microanalyse élémentaire :

15

	C	H	N
% Calculé	67,11	7,74	19,56
% Trouvé	66,90	7,78	19,30

Exemple 22 : (Z)- α -[2-(2-Thiazolyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

20 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2-(thiazolyl)-carbaldéhyde.

Point de fusion : 170°C

Exemple 23 : (Z)- α -[2-(3,4-Diméthoxyphényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le (3,4-diméthoxy)-benzaldéhyde.

25 Point de fusion : 202-205°C

**Exemple 24 : (Z)- α -[2-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-1H-imidazol-4-yl]-
N-*tert*butylnitronne**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le (3,4-méthylènedioxy)benzaldéhyde.

5 **Exemple 25 : (Z)- α -(2-Phénéthyl-1H-imidazol-4-yl)-N-*tert*butylnitronne**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 3-phénylpropionaldéhyde.

Exemple 26 : (Z)- α -[2-(5-Nitro-3-thiényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitronne

10 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2-nitrothiophène-4-carbaldéhyde.

Exemple 27 : (Z)- α -[2-(5-Méthyl-2-thiényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitronne

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, la 5-méthylthiophène-2-carbaldéhyde.

Exemple 28 : (Z)- α -[2-(4-Méthylthiophényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitronne

15 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-(méthylthio)-benzaldéhyde.

Exemple 29 : (Z)- α -[2-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitronne

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 1-méthylpyrrole-2-carbaldéhyde.

Exemple 30 : (Z)- α -[2-(1-Méthyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 1-méthylindole-3-carbaldéhyde.

Exemple 31 : (Z)- α -[2-(3-Méthyl-benzo[b]thiophène-2-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-

5 **N-*tert*butylnitrone**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 3-méthylbenzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde.

Exemple 32 : (Z)- α -[2-(4-Méthoxy-1-naphtyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

10 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-méthoxy-1-naphtaldéhyde.

Exemple 33 : (Z)- α -[2-(5-Ethyl-2-furyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 5-éthylfurfural.

Exemple 34 : (Z)- α -[2-(2,5-Diméthyl-1-phényl-1*H*-pyrrole-3-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-

15 **N-*tert*butylnitrone**

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2,5-diméthyl-1-phénylpyrrole-3-carbaldéhyde.

Exemple 35 : (Z)- α -[2-(4-Biphényl)-1*H*-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

20 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-phénylbenzaldéhyde.

Exemple 36 : (Z)- α -[2-(Benzo[b]furan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le benzo[b]furan-2-carbaldéhyde.

Exemple 37 : (Z)- α -[2-(4-Acétoxy-3-méthoxyphényl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

5

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 4-acétoxy-3-méthoxybenzaldéhyde.

Exemple 38 : (Z)- α -[2-(3-Quinoliny)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

10

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D en utilisant comme substrat au stade A, la quinoline-3-carbaldéhyde.

Exemple 39 : (Z)- α -[2-(2,3-Dihydro-1H-indol-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitrone

On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, l'indoline-3-carbaldéhyde.

Exemple 40 : (Z)- α -(4-Phényl-1H-imidazol-2-yl)-N-*tert*butylnitrone

15

Stade A2 : 4-Phényl-1-triphénylméthyl-1H-imidazole

20

A une solution de 6,9 mmol de 4-phényl-1H-imidazole dans 50 ml de diméthylformamide et 10 ml de triéthylamine sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 7,6 mmol de chlorure de triphénylméthyle dans 150 ml de diméthylformamide. La solution est agitée 4 heures à température ambiante. Après addition d'eau, le précipité obtenu est trituré dans l'éther éthylique, filtré puis séché permettant d'isoler le produit obtenu.

Stade B2 : 2-Formyl-4-phényl-1-triphénylméthyl-1H-imidazole

25,7 mmol du produit obtenu dans le stade A2 sont agités à 0°C dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon, puis 25 ml de n-butyl-lithium (1,6 M dans l'hexane) sont additionnés lentement. Après 2 heures de réaction, 8 ml de diméthylformamide sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, 250 ml d'eau sont additionnés, puis le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite. Une extraction de la phase aqueuse par du dichlorométhane, suivie d'une concentration, après séchage, de la phase organique, permet d'obtenir une huile qui cristallise dans l'éther éthylique, correspondant au produit attendu.

10 **Stade C2 : (Z)- α -(4-Phényl-1-triphénylméthyl-1H-imidazol-2-yl)-N-tertbutylnitrone**

On procède comme dans le stade D de l'exemple 1, en utilisant comme substrat, le produit obtenu au stade B2.

Stade D2 : (Z)- α -(4-Phényl-1H-imidazol-2-yl)-N-tertbutylnitrone

15 11,5 mol du produit obtenu dans le stade C2 sont chauffés au reflux, dans 60 ml d'une solution d'éthanol contenant 5 ml d'acide acétique. Après 5 heures de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, repris avec du dichlorométhane, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, puis avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium de la phase organique et concentration sous pression réduite, l'huile résiduelle obtenue est triturée dans l'éther éthylique, permettant d'isoler sous forme cristalline, le produit attendu.

Point de fusion : 166°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
25 % Calculé	69,11	7,04	17,27
% Trouvé	69,07	7,02	17,15

Exemple 41 : (Z)- α -(1-Benzyl-2-phényl-1H-imidazol-4-yl)-N-*tert*butylnitronne**Stade E2 : 1-Benzyl-2-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazole**

On procède comme dans le stade E de l'exemple 8 en utilisant comme réactif le chlorure de benzyle.

5 Stade F2 : (Z)- α -(1-Benzyl-2-phényl-1H-imidazol-4-yl)-N-*tert*butylnitronne

On procède comme dans le stade F de l'exemple 8 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans le stade E2.

Exemple 42 : (Z)- α -[2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitronne

10 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

Exemple 43 : (Z)- α -[2-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-*tert*butylnitronne

15 On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à D, en utilisant comme substrat au stade A, le 2,2-difluoro-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

Etude pharmacologique des composés de l'invention**Exemple 44 : Test de cytotoxicité à l'acide L-homocystéique**

Ce test permet d'évaluer in vitro les propriétés neuroprotectrices des composés testés, en déterminant leur capacité à s'opposer à la cytotoxicité provoquée par une exposition des

cellules murines hippocampiques HT 22 à l'acide L-homocystéique (*Neuron*, 2, 1989, 1547-1558).

Des cellules hippocampiques murines HT 22 en culture sont préincubées pendant 24 heures en présence de sept concentrations (5, 10, 25, 50, 75, 100 et 200 μ M) de l'agent "anti-oxydant" étudié. Les cultures cellulaires sont ensuite exposées pendant 24 heures à 2 mM d'acide L-homocystéique en présence ou en absence d'agents anti-oxydants. La cytotoxicité est évaluée par la méthode de réduction du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium (*Immunol. Methods*, 1983, 65,55-63). Les résultats sont exprimés par la PC 50, concentration représentant 50 % de protection par rapport à la cytotoxicité mesurée dans les cultures cellulaires en absence d'agents anti-oxydants. Lors de ce test, le composé de l'exemple 1 présente une PC 50 de 88 μ M.

Exemple 45 : Test de létalité

Ce test permet de déterminer in vivo les propriétés neuroprotectrices des composés testés, en mesurant leur capacité à s'opposer à la létalité induite, chez la souris, par une administration intracérébroventriculaire de t-butylhydroperoxyde, agent oxydant capable de provoquer des neurodégénérescences de type apoptotique (*Free Radical Biol. Med.*, 1993, 15, 195-202 et *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1991, 26, 95-106).

L'administration intracérébroventriculaire de t-butylhydroperoxyde (1 μ l d'une solution à 70 %) provoque une létalité chez la souris mâle NMRI (30-35 g). La létalité est mesurée deux heures après l'administration de t-butylhydroperoxyde et est exprimée en pourcentage de protection par rapport à la létalité chez les animaux ayant reçu le véhicule des agents "anti-oxydants" étudiés. Ceux-ci sont administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'administration de t-butylhydroperoxyde, à la dose de 150 mg/kg. Lors de ce test, le composé de l'exemple 1 fournit 80 % de protection.

Exemple 46 : Evaluation des effets des agents anti-oxydants sur la température corporelle

Tous les composés anti-oxydants décrits dans la littérature sont neuroprotecteurs à doses hypothermisantes, ce qui constitue un handicap lors de leur administration.

La température corporelle est mesurée, à l'aide d'une sonde rectale, chez des souris adultes mâles NMRI (25-30 g), 30, 60, 90 et 120 minutes après l'administration par voie intrapéritonéale, des agents anti-oxydants étudiés, à la dose de 150 mg/kg. Les résultats sont exprimés en différence de température maximale moyenne déterminée chez les animaux traités par rapport à des animaux témoins ayant reçu uniquement le véhicule (20 ml/kg) des agents anti-oxydants étudiés. Lors de ce test, le composé de l'exemple 1 ne crée pas d'hypothermie associée, résultat particulièrement surprenant et intéressant pour cette catégorie de composé.

Exemple 47 : Test d'ischémie cérébrale globale transitoire chez le rat

Ce test permet d'évaluer les propriétés neuroprotectrices (anti-ischémiques) des composés testés. Il a été réalisé selon la méthode de Pulsinelli et Brierley (*Stroke*, 10, 1979, 267-272).

Des rats Wistar adultes mâles, de 280-320 g, sont anesthésiés au pentobarbital (60 mg/kg i.p.). Les 2 artères vertébrales sont définitivement occluses par cautérisation, et des clamps atraumatiques sont placés autour des 2 carotides communes. Le lendemain, l'ischémie globale transitoire est pratiquée chez le rat éveillé en serrant les clamps carotidiens pendant 10 min. Le clampage carotidien résulte en une perte du réflexe de retournement des animaux, dans la minute qui suit le clampage et pendant toute la durée de l'ischémie. Les produits étudiés sont administrés par voie intrapéritonéale 30 min avant le clampage des carotides, en utilisant le solvant approprié (2 ml/kg). Les animaux témoins reçoivent uniquement le solvant des produits étudiés. Sept jours après l'ischémie, les animaux sont sacrifiés et les cerveaux sont prélevés et stockés à -30°C . Des coupes frontales de cerveau (7 μM) sont réalisées en congélation et colorées par éosine-hématoxyline. La neurodégénérescence des neurones hippocampiques (couche CA1), induite par l'ischémie, est mesurée par comptage neuronal sous microscopie optique. Le paramètre mesuré est le

nombre de neurones viables, exprimé en % de celui déterminé chez les animaux témoins non ischémiés.

A la dose de 100 mg/kg i.p., le *tert*-butylphénylnitronne diminue d'un facteur 2,3 la mort neuronale hippocampique chez les animaux ischémiés.

- 5 A la dose de 75 mg/kg i.p., le composé de l'exemple 14 diminue d'un facteur 3 la mort neuronale hippocampique chez les animaux ischémiés.

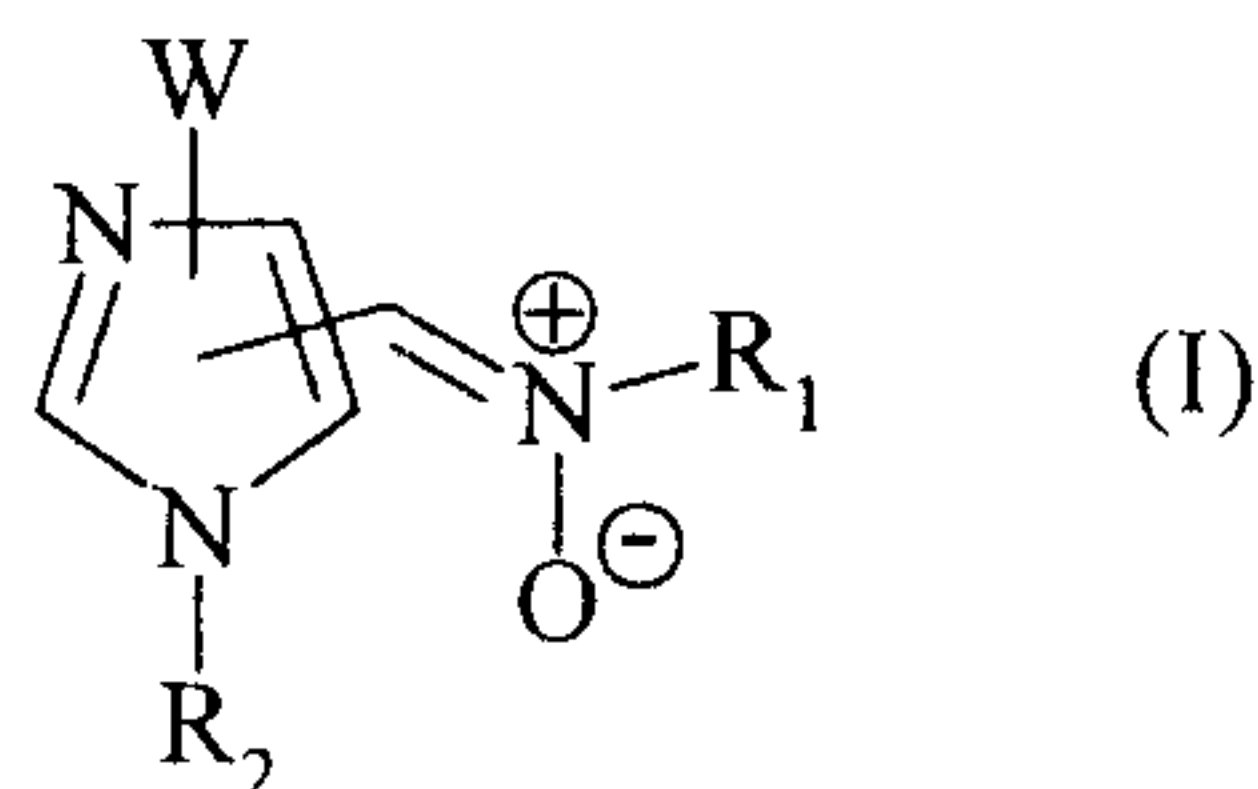
Exemple 48 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 20 mg

	Composé de l'exemple 1	20 g
10	Hydroxypropylcellulose.....	3 g
	Polivinyllpyrrolidone	3 g
	Amidon de blé.....	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de Magnésium	3 g

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit.

1. Composés de formule (I) :



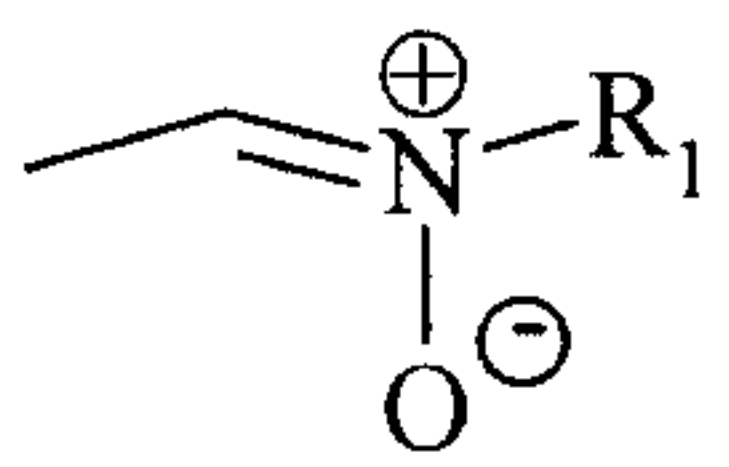
5 dans laquelle :

W représente un groupement aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, cycloalkyle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié,

le terme "**aryle**" signifie un groupement phényle, naphthyle, indényle, tétrahydronaphtyle, dihydronaphtyle, ou dihydroindényle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements Q, tel que Q représente un atome d'halogène, un groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou hétéroaryle, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou

- ramifié), hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et mono ou dialkylaminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), mercapto, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminocarbonyle, alkylcarbonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxysulfonyl, alkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou arylsulfonyl ,
- le terme "**hétéroaryle**" signifie un groupement aryle, mono ou bicyclique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs groupements Q tels que définis précédemment ,
- leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que W est lié en position 2 sur le cycle imidazolique, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que le groupement nitro substitué () est lié en position 2 sur le cycle imidazolique, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 ou 4 caractérisés en ce que R₁ représente un groupement tert-butyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que W représente un groupement aryle éventuellement substitué ou un groupement hétéroaryle éventuellement

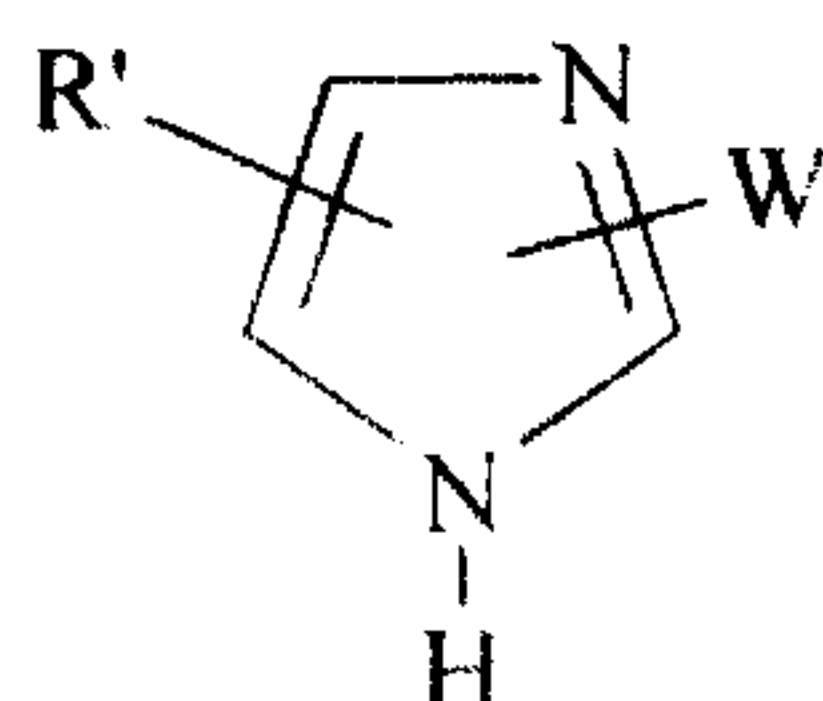
substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 ou 6 caractérisés en ce que W représente un groupement phényle substitué ou non, naphthyle substitué ou non, pyridinyle substitué ou non, furyle substitué ou non, thiényle substitué ou non, pyrrolyle substitué ou non, imidazolyle substitué ou non, thiazolyle substitué ou non, quinolyle substitué ou non, ou indolyle substitué ou non, leurs isomères ainsi que leur sel d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le (Z)- α -(2-phényl-1H-imidazol-4-yl)-N-*tert*butylnitron.

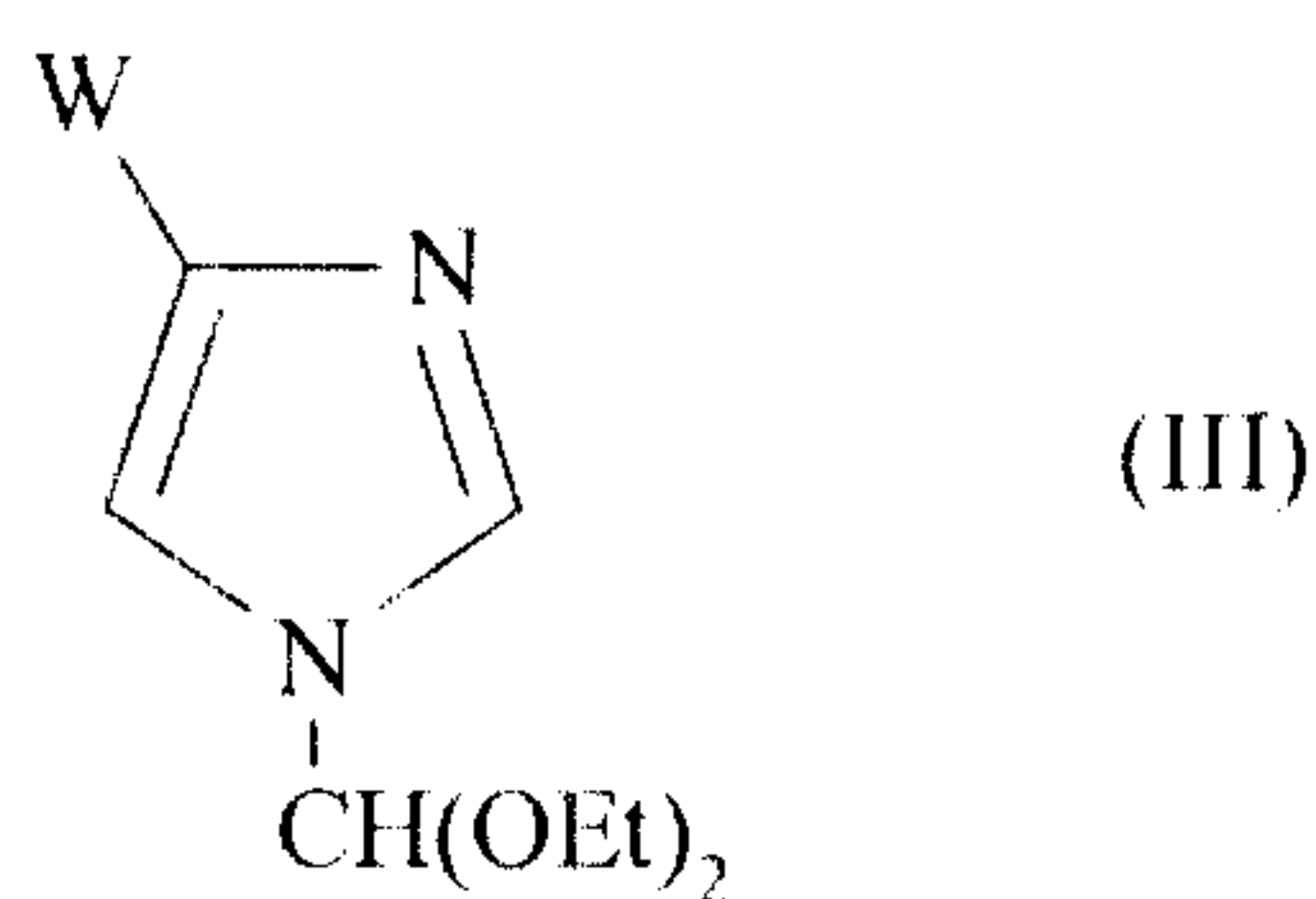
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I) et R' représente un atome d'hydrogène ou un groupement trifluorométhyle,

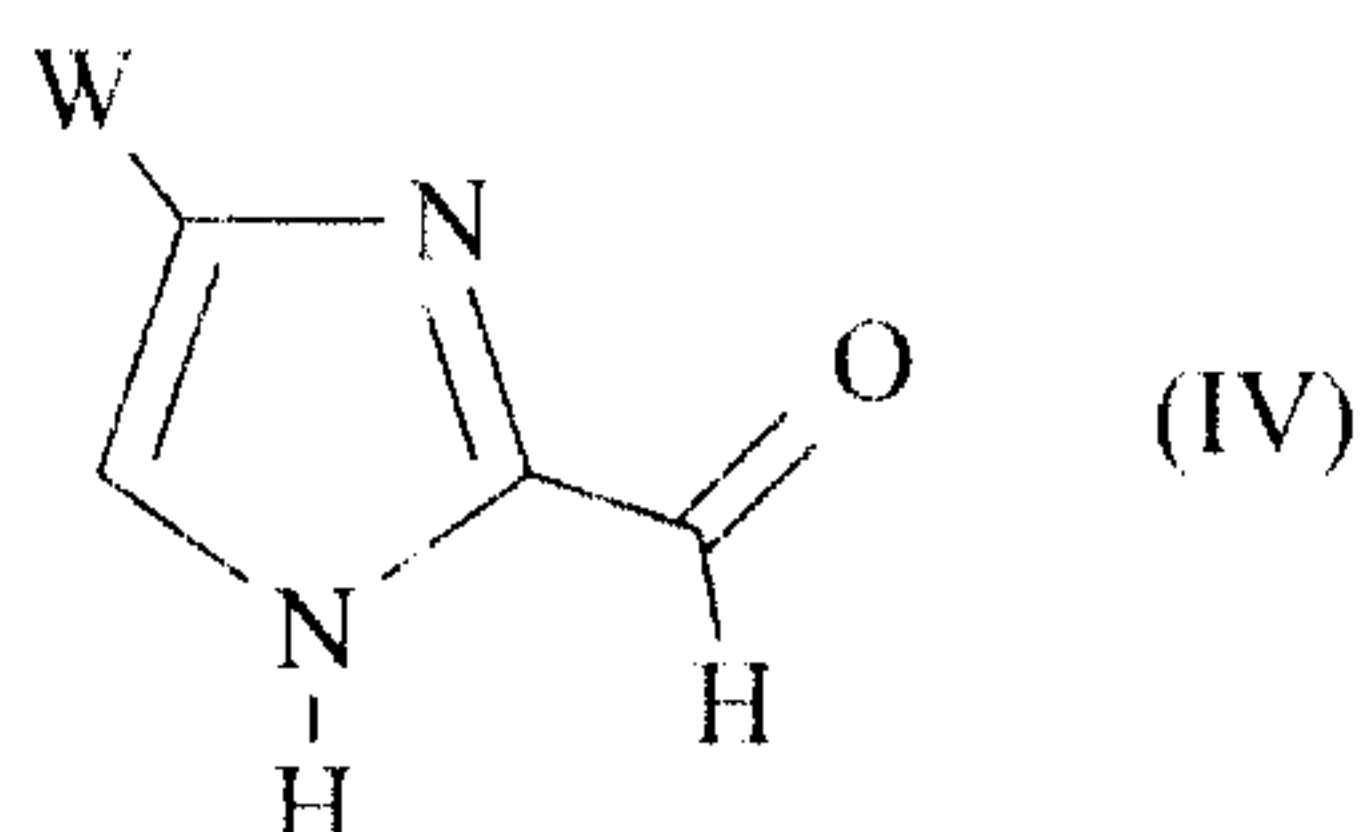
20 ● composé de formule (II), dans le cas où W est lié en position 4 sur le cycle imidazolique et R' représente un atome d'hydrogène, que l'on traite par de l'ortho-formiate d'éthyle en présence d'acide para-toluène sulfonique, pour conduire aux composés de formule (III) :



dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

composés de formule (III), que l'on traite en présence d'une base forte par du diméthylformamide, suivie d'une hydrolyse acide, pour conduire aux composés de formule

5 (IV) :



dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

composé de formule (IV)

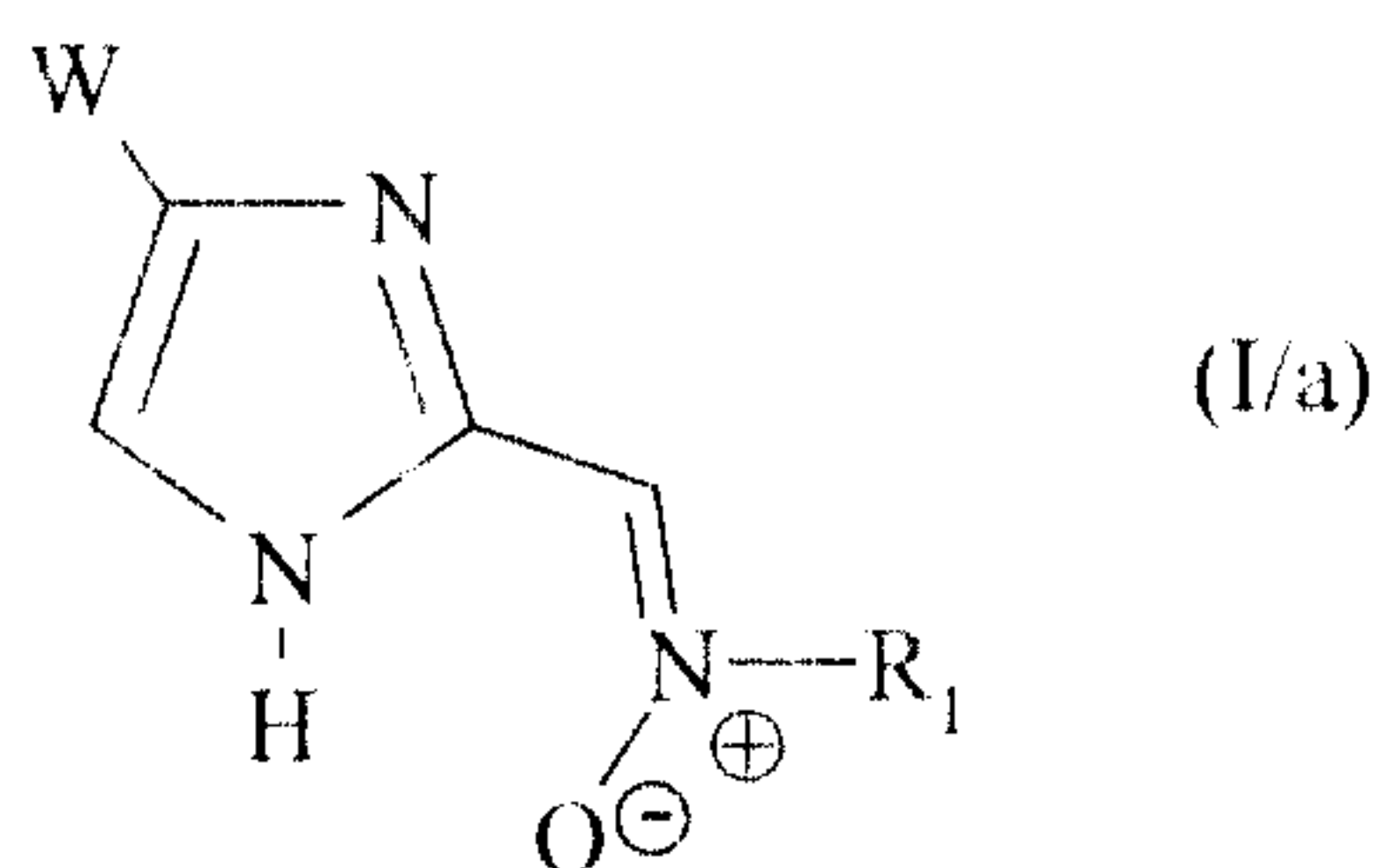
* que l'on traite par une hydroxylamine substituée de formule (V) :

10



dans laquelle R₁ est tel que défini dans la formule (I),

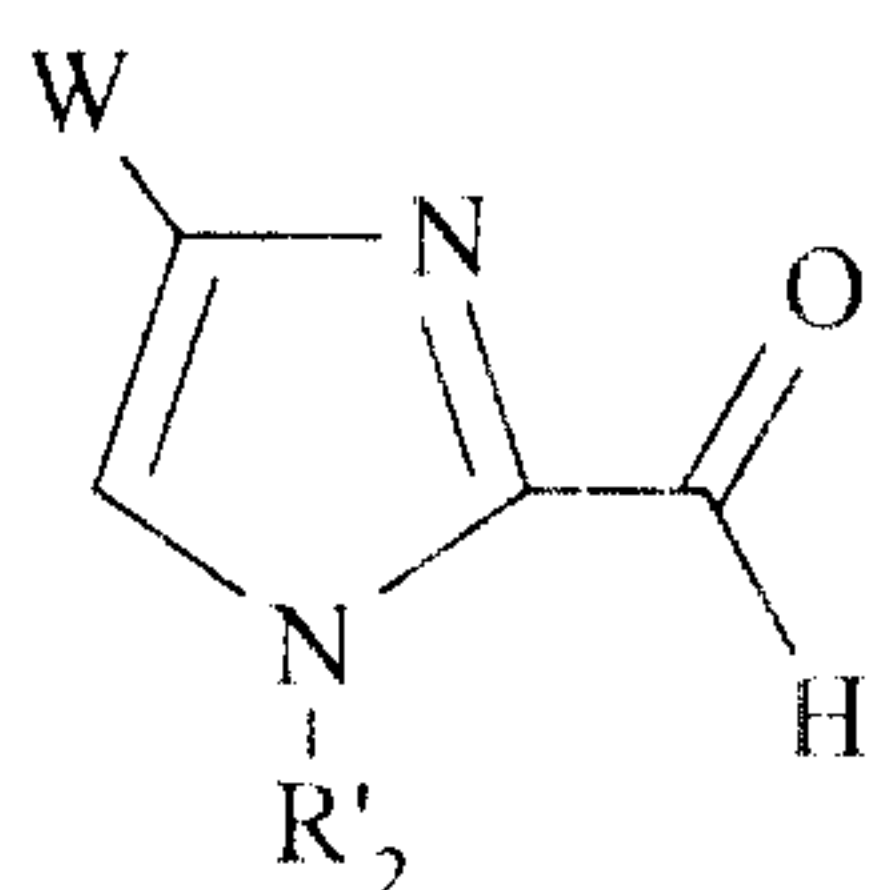
pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



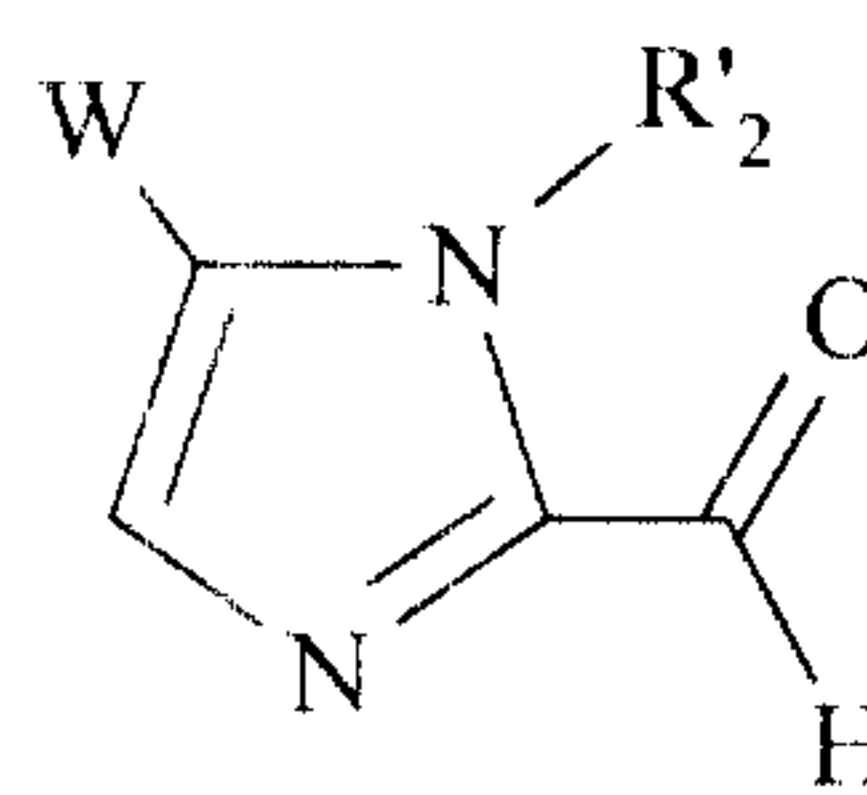
dans laquelle W et R₁ sont tels que définis dans la formule (I),

15

* ou que l'on traite éventuellement avec un réactif électrophile selon des conditions classiques de synthèse organique, pour conduire aux composés de formules (IV A) et (IV B) :



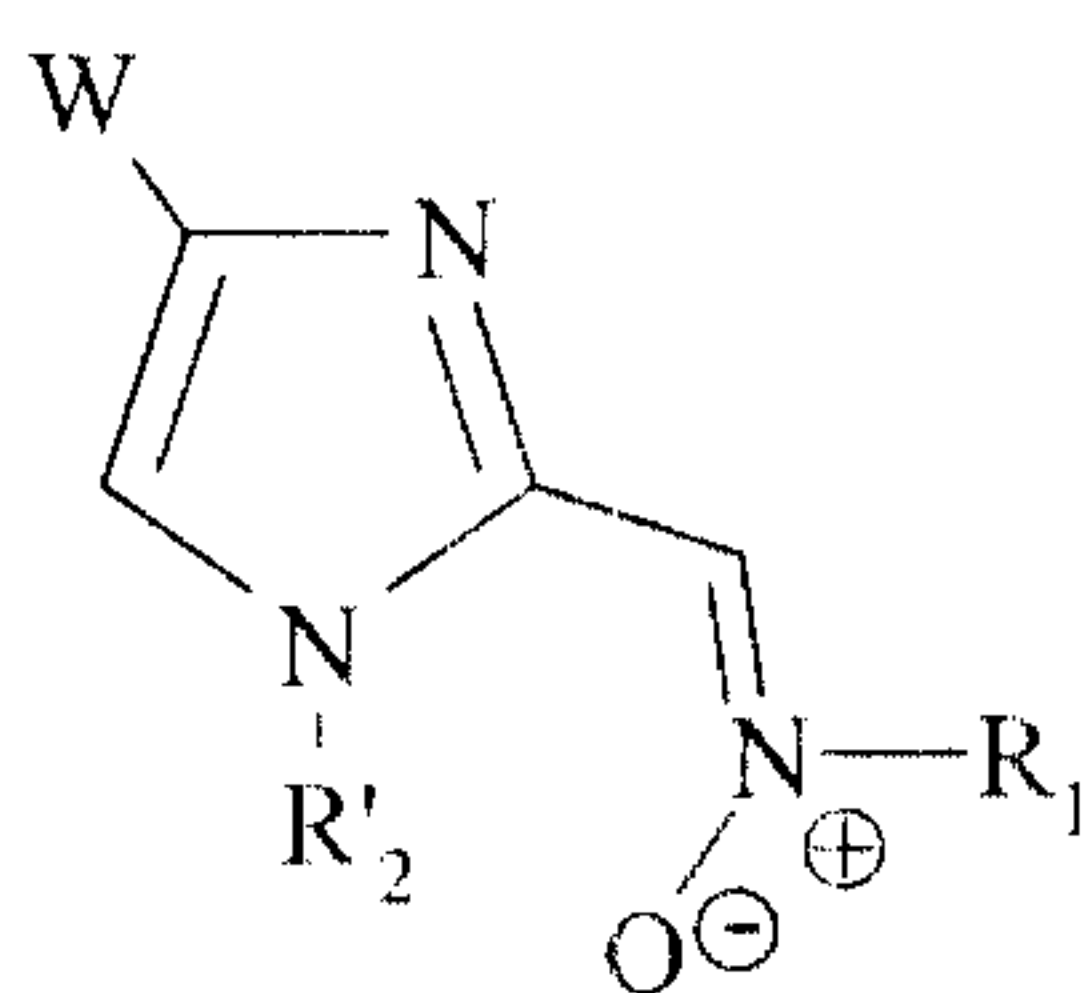
(IV A)



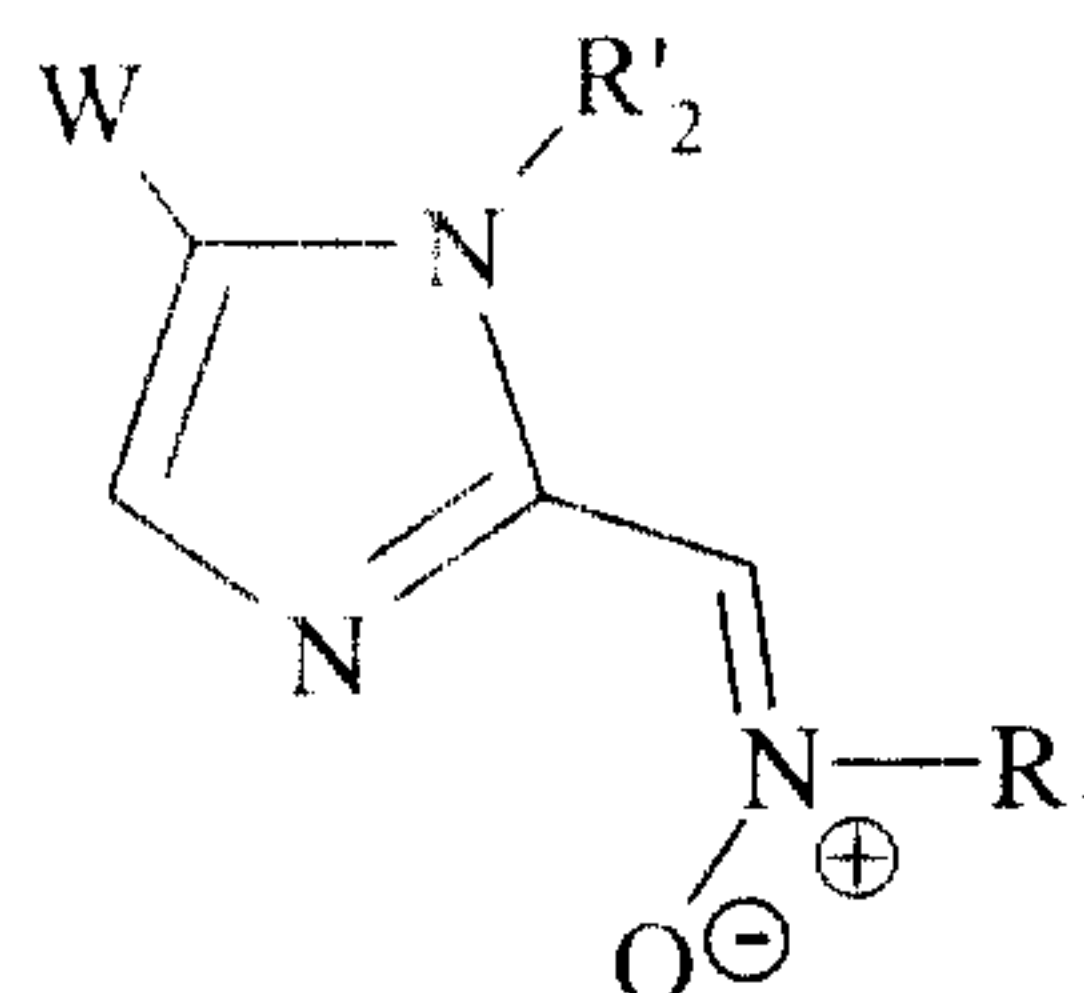
(IV B)

dans lesquelles W est tel que défini dans la formule (I) et R'₂ a la même définition que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène,

composés de formules (IV A) et (IV B) que l'on sépare et/ou que l'on purifie selon des méthodes classiques de séparation et de purification, puis que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) tel que défini précédemment, pour conduire, respectivement, aux composés de formules (I/b) et (I/c), cas particuliers des composés de formule (I) :



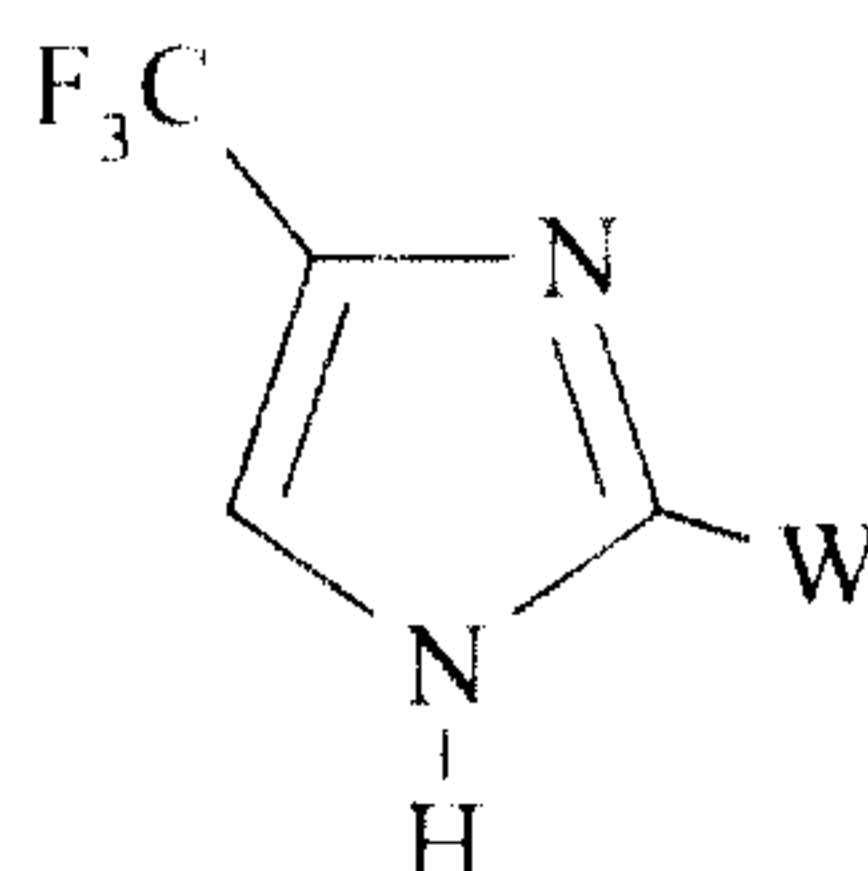
(I/b)



(I/c)

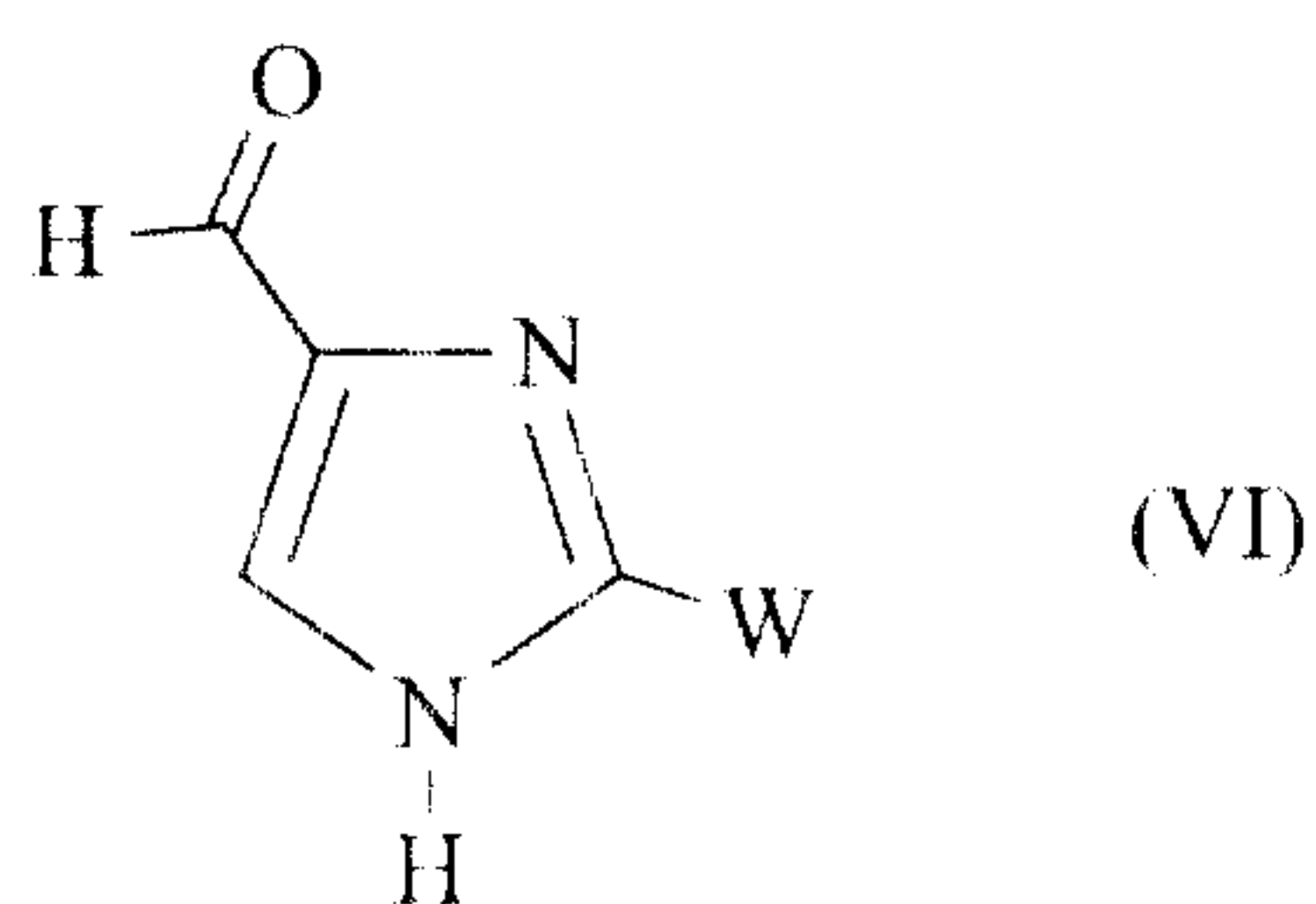
dans lesquelles R₁, R'₂ et W sont tels que définis précédemment,

• ou composé de formule (II), dans le cas où W est lié en position 2 sur le cycle imidazolique et R' représente un groupement trifluorométhyle :



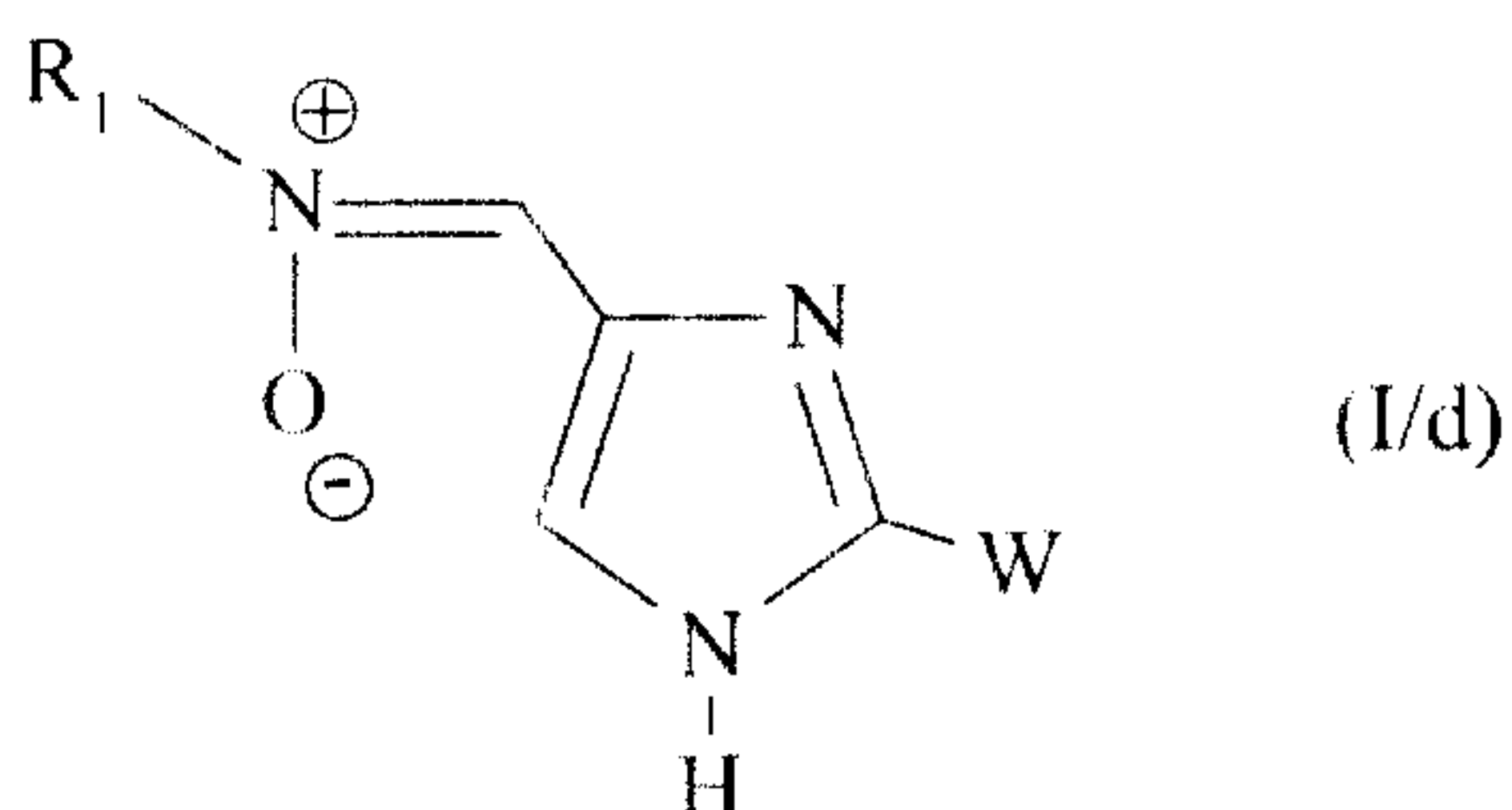
que l'on traite soit par de l'hydroxyde d'ammonium, suivi d'une hydrolyse, soit par de la soude suivi d'une étape d'addition de N-méthoxy-N-méthylamine puis d'une réaction de réduction,

pour conduire aux composés de formule (VI) :



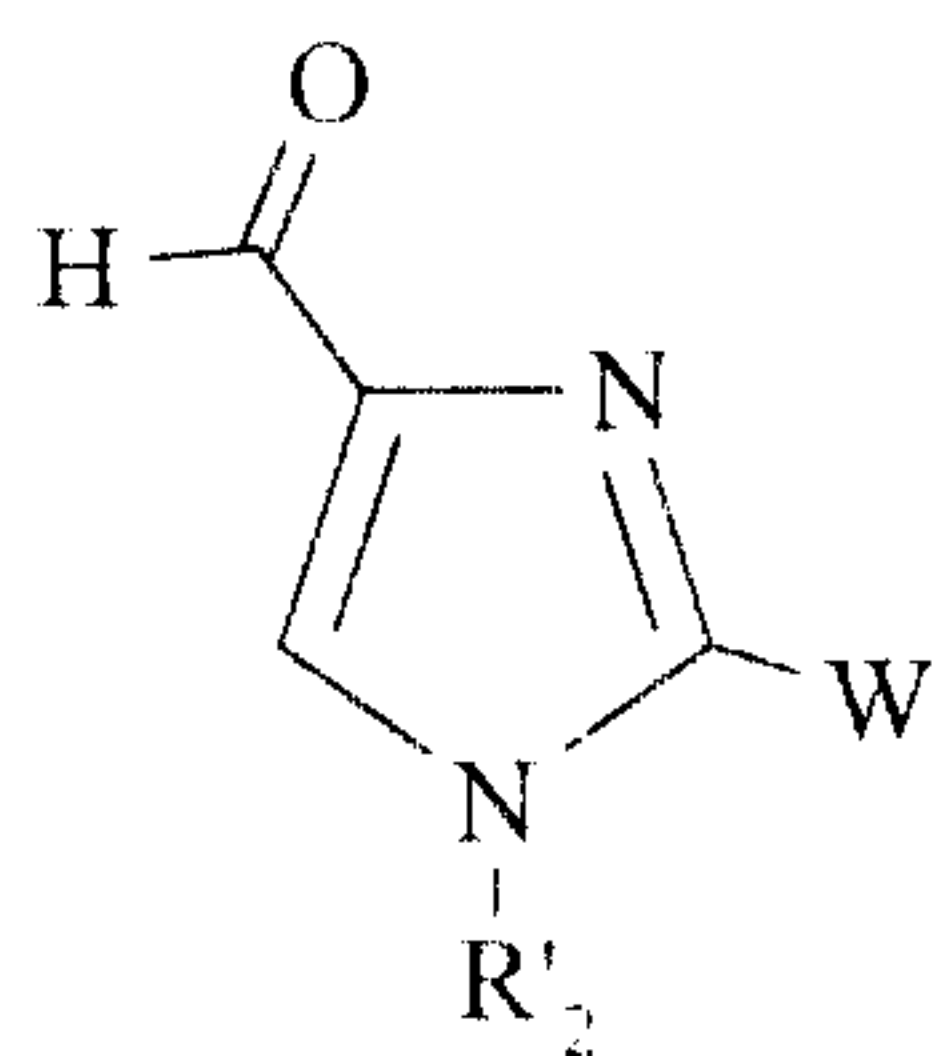
dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

composés de formule (VI) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

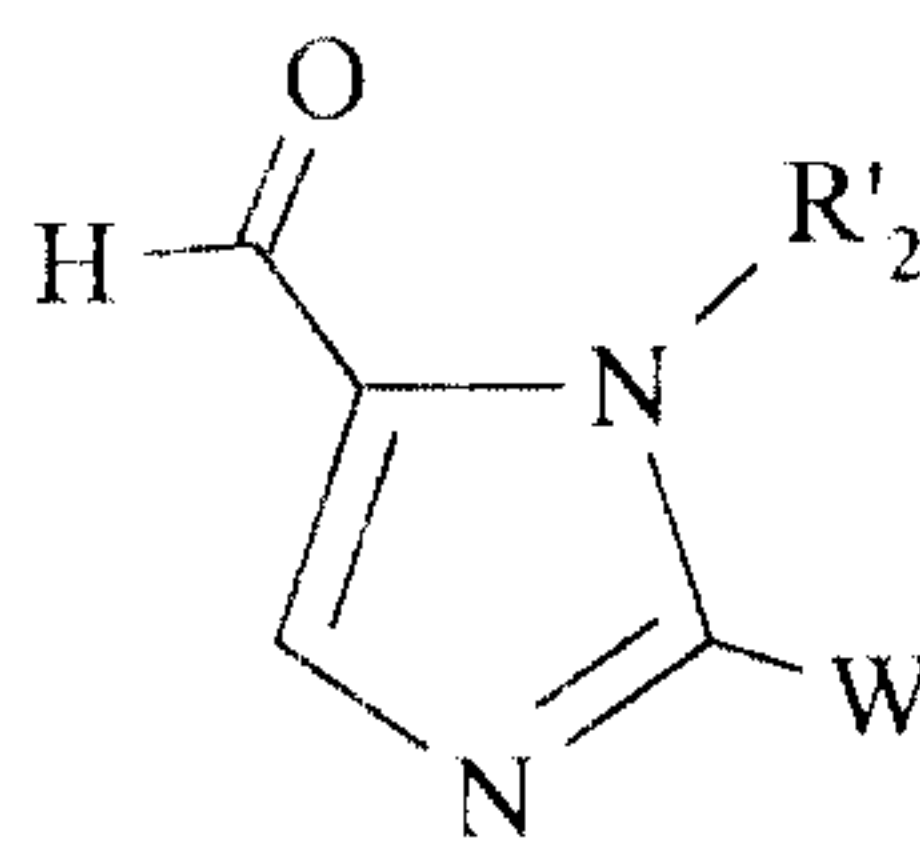


dans laquelle R₁ et W sont tels que définis dans la formule (I),

ou composés de formule (VI), que l'on traite éventuellement avec un réactif électrophile, selon des conditions classiques de synthèse organique, pour conduire aux composés de formules (VI A) et (VI B) :



(VI A)

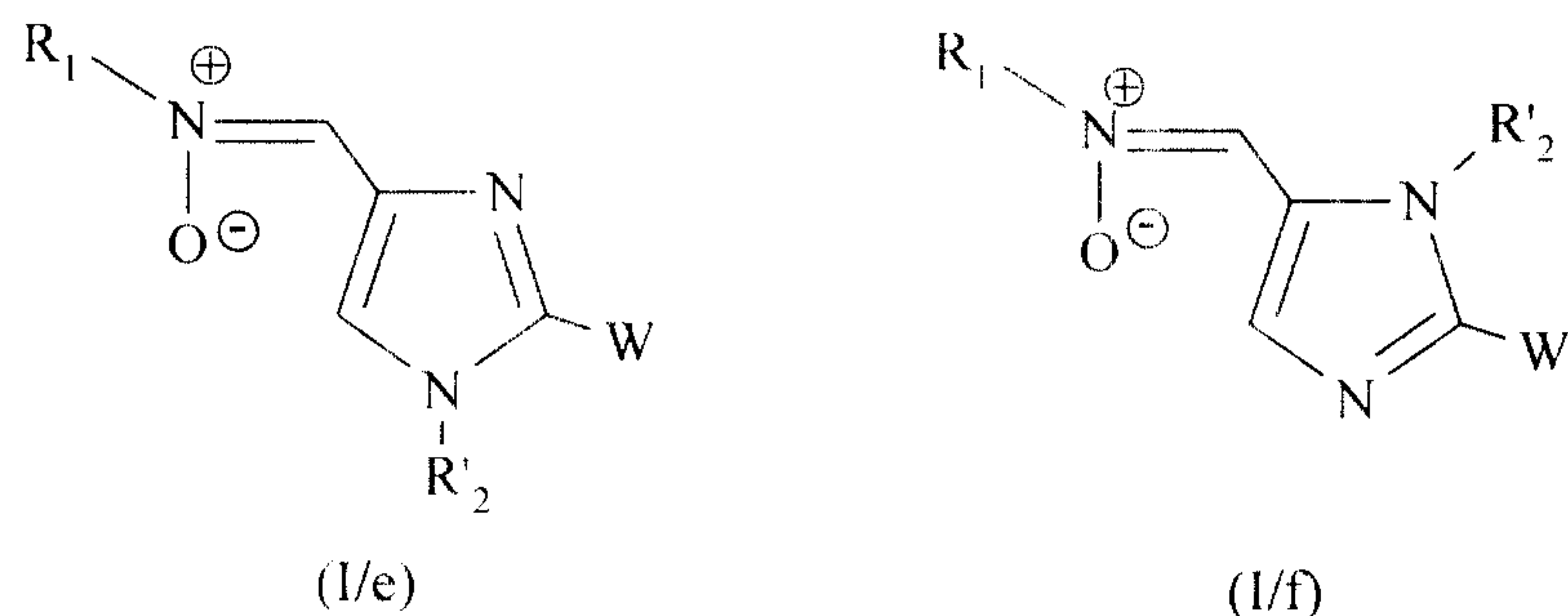


(VI B)

dans lesquelles W et R'₂ sont tels que définis précédemment,

composés de formules (VI A) et (VI B) que l'on sépare et/ou que l'on purifie selon des méthodes classiques de séparation et de purification, puis que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) tel que défini précédemment, pour conduire, respectivement, aux

composés de formules (I/e) et (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans lesquelles R_1 , R'_2 et W sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/f) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui sont éventuellement
 5 séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé
 10 de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utiles en tant qu'agent antioxydant.

13- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utiles en tant qu'agent
 15 antioxydant dans le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral ou aux maladies neurodégénératives, et dans le traitement des maladies neurodégénératives aiguës et progressives.

