



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1998/07/15
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1999/01/28
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/06/09
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2000/01/12
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1998/001542
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1999/003844
(30) Priorité/Priority: 1997/07/17 (FR9709058)

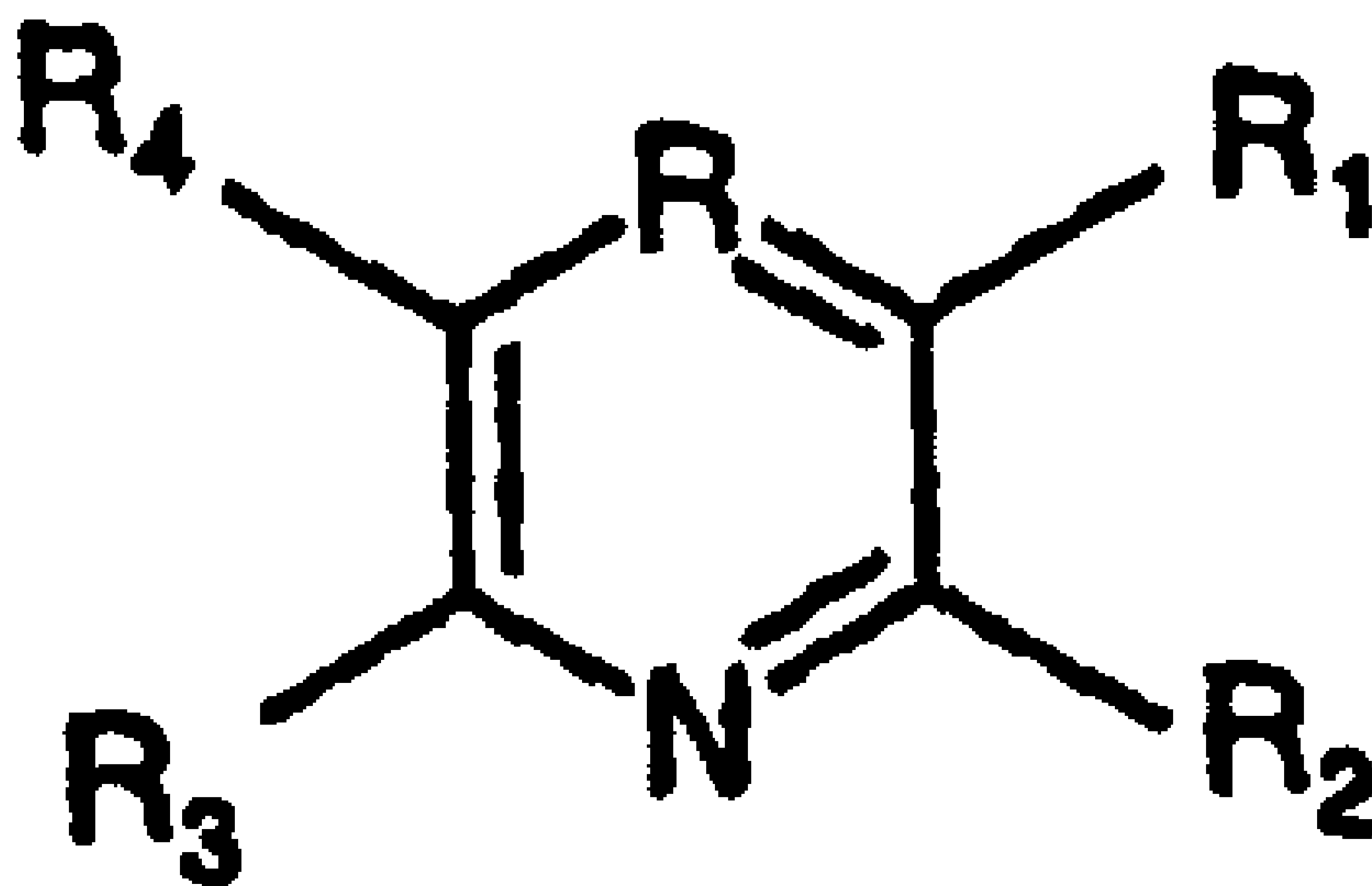
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 241/24* (2006.01),
A61K 31/44 (2006.01), *A61K 31/495* (2006.01),
C07D 213/30 (2006.01), *C07D 213/38* (2006.01),
C07D 213/75 (2006.01), *C07D 213/81* (2006.01),
C07D 213/82 (2006.01), *C07D 241/12* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
BASHIARDES, GEORGES, FR;
CARRY, JEAN-CHRISTOPHE, FR;
EVERS, MICHEL, FR;
FILOCHE, BRUNO, FR;
MIGNANI, SERGE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES DE PYRAZINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT
(54) Title: PYRAZINE DERIVATIVES, PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING THEM



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

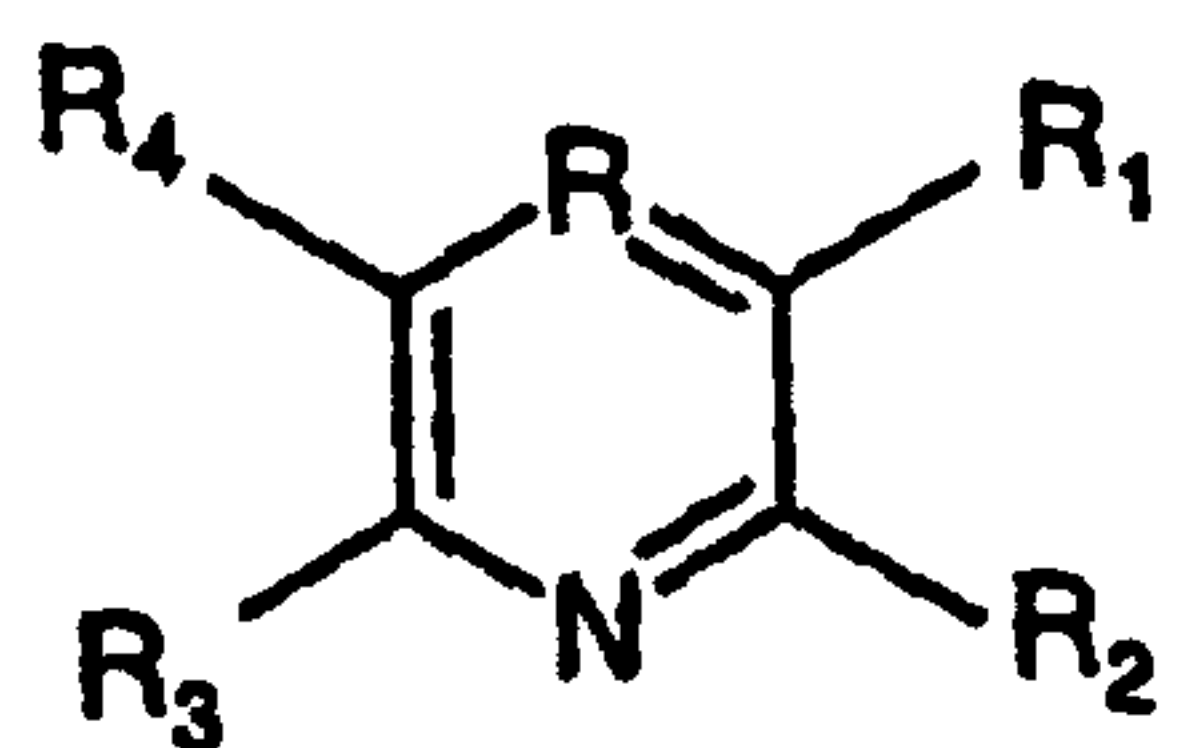
Médicaments contenant des dérivés de pyrazine de formule (I) dans laquelle soit R représente un atome d'azote, R₁ représente un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅-R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₁ et R₄ sont identiques et représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, ou bien R₁ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₄

(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):

représentent un atome d'hydrogène, ou bien R_2 et R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ et R_1 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, leurs stéréoisomères, leurs sels, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 241/24, 241/12, 213/82, 213/81, 213/38, A61K 31/44, 31/495, C07D 213/75, 213/30	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/03844 (43) Date de publication internationale: 28 janvier 1999 (28.01.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01542 (22) Date de dépôt international: 15 juillet 1998 (15.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/09058 17 juillet 1997 (17.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BASHIARDES, Georges [CY/FR]; 59, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). CARRY, Jean-Christophe [FR/FR]; 15, rue des Peupliers, F-92190 Meudon (FR). EVERS, Michel [BE/FR]; 8, rue Robert Schumann, F-94510 La Queue en Brie (FR). FILOCHE, Bruno [FR/FR]; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PYRAZINE DERIVATIVES, PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING THEM (54) Titre: DERIVES DE PYRAZINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT (57) Abstract The invention concerns pyrazine derivatives of formula (I) in which: either R represents a nitrogen atom, R₁ represents a -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ radical and one of its substituents; R₃ or R₄ represents a hydrogen atom and the other is identical to R₁, and R₂ represents an hydrogen atom, or R represents a CH radical, R₁ and R₄ are identical and represent each a -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ radical; and R₂ and R₃ represent a hydrogen atom, or R₁ and R₃ are identical and represent each a -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ radical and R₂ and R₄ represent a hydrogen atom, or R₂ and R₃ are identical and represent each a -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ radical and R₁ and R₄ represent a hydrogen atom, their stereoisomers, their salts, the novel derivatives of formula (I) and their preparation.  (I)		

(57) Abrégé

Médicaments contenant des dérivés de pyrazine de formule (I) dans laquelle soit R représente un atome d'azote, R₁ représente un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅-R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₁ et R₄ sont identiques et représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, ou bien R₁ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, ou bien R₂ et R₂ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₁ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, leurs stéréoisomères, leurs sels, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

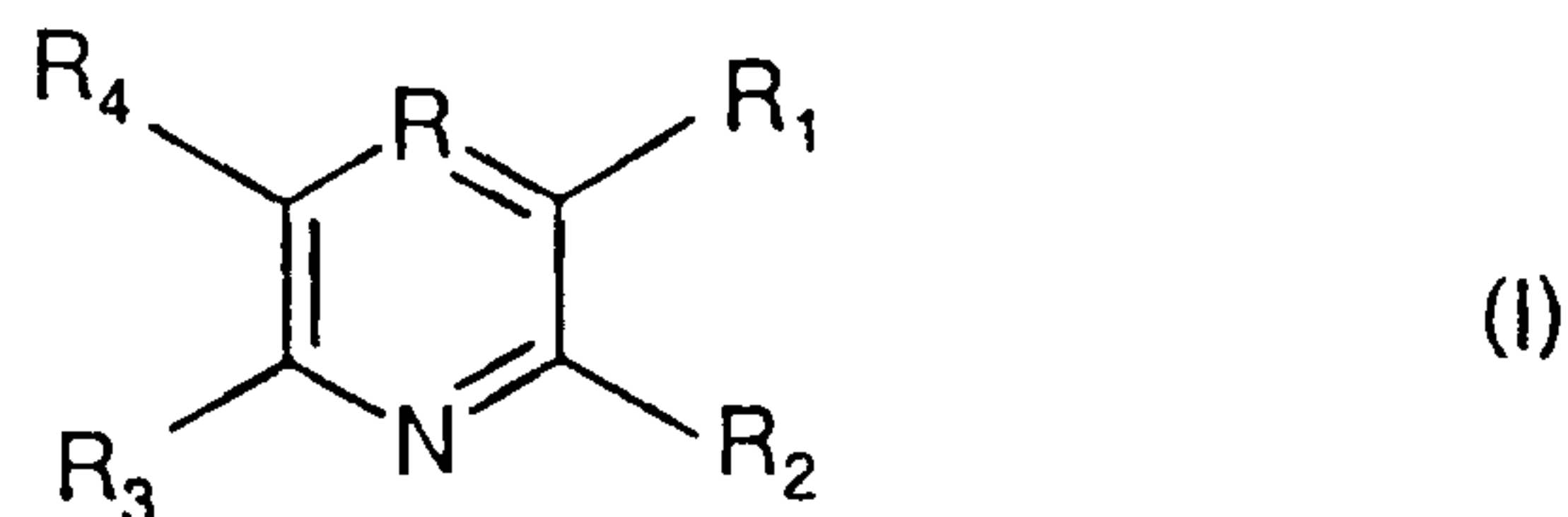
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

DERIVES DE PYRAZINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne un composé de formule :



un stéréoisomère ou un sel d'un tel composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable et leur procédé de préparation.

Dans la formule ci-dessus

soit R représente un atome d'azote, R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ et l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène,

soit R représente un reste CH, R_1 et R_4 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ et R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène,

soit R représente un reste CH, R_1 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ et R_2 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène,

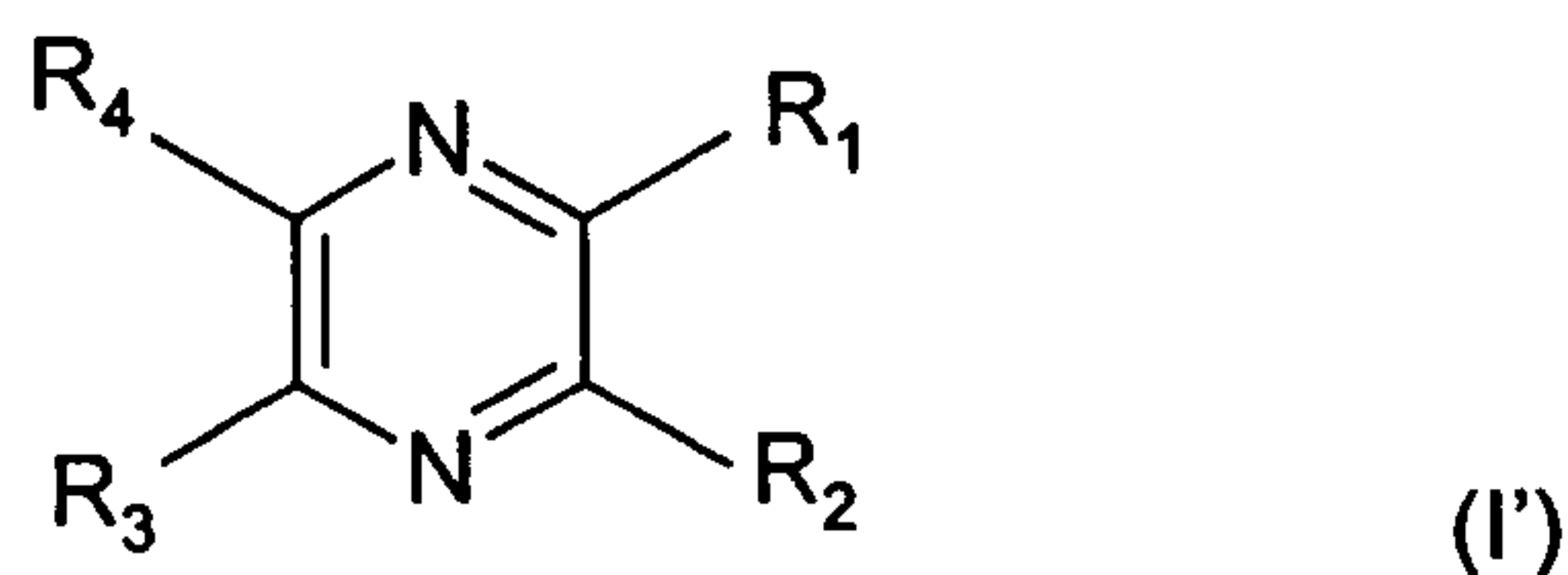
10 soit R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ et R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20 R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

alk représente un radical alkyle.

La présente invention concerne aussi une composition pharmaceutique contenant en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule :



dans laquelle

R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène,

avec R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

- 10 R_6 représentant un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

- 20 Dans les définitions qui précèdent et celles qui suivent, les radicaux alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Les composés de formule (I) comportant des atomes de carbone asymétriques, présentent des formes stéréoisomères. Ces stéréoisomères font partie de l'invention.

Les compositions pharmaceutiques préférées sont celles qui contiennent un composé de formule (I) choisi parmi les composés suivants :

- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
 -N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
 30 -N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

3a

-N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

10 -N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

20 -N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

-N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

-N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,

- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- 5 -N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- 10 -N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- 15 -N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- 20 -N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- 25 -N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-
- 30 (hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,5-
5 dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,6-
dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyridine-3,5-
dicarboxamide,
- 10 -N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- 15 -N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-
pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-
pyridine-2,6-dicarboxamide,
- 20 -N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-
pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 25 -N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-
pyridine-2,5-dicarboxamide,

- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 5 -N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 10 -N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 15 -N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- 20 -N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 25 -N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,

- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 5 -N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 10 -N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- 15 -N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- 20 -N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,5-dicarboxamide,
- 25 -N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-3,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- 30 -N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- 5 -N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5- diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6- diméthanamine,
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5- diméthanamine,
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-
- 10 pyrazine-2,5- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-
- pyrazine-2,6- diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6- diméthanamine,
- 15 -N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-
- pyrazine-2,5- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-
- 20 pyrazine-2,6- diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6- diméthanamine,
- 25 -N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-
- pyrazine-2,5- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-
- pyrazine-2,6- diméthanamine,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- 30 -N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- 5 -N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-
- 10 (hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- 15 -N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-
- 20 (hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-
- (hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- 25 -N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-
- (hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,6- diméthanamine,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyridine-3,5- diméthanamine,

- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
-N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,6-diméthanamine,
5 -N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyridine-3,5-diméthanamine,
-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,5- diméthanamine,
-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyridine-2,6- diméthanamine,
-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyridine-3,5- diméthanamine,
10 -N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,5- diméthanamine,
-N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,6- diméthanamine,
-N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-3,5- diméthanamine,
-N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,5- diméthanamine,
15 -N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,6- diméthanamine,
-N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-3,5- diméthanamine,
-N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
20 -N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine,
-N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyridine-3,5-diméthanamine,
-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine,
-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-diméthanamine,
25 -N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,5- diméthanamine,
-N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6- diméthanamine,
-N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5- diméthanamine,
30

- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
- 5 -N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-2,6- diméthanamine,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyridine-3,5- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-
pyridine-2,5- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-
10 pyridine-2,6- diméthanamine,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-
pyridine-3,5- diméthanamine,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine,
- 15 -N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyridine-3,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-
pyridine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-
pyridine-2,6-diméthanamine,
- 20 -N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-
pyridine-3,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-3,5-diméthanamine,
- 25 -N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-
(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-
(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-
30 (hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-3,5-diméthanamine,

- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-2,6-diméthanamine,
- 5 -N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyridine-3,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-3,5-diméthanamine,
- 10 -N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyridine-3,5-diméthanamine,
- 15 -N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-3,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,5-diméthanamine,
- 20 -N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-2,6-diméthanamine
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyridine-3,5-diméthanamine
- 25 -2,5-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-[(2R)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,5-bis-[(2S)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[(2R)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 30 -2,6-bis-[(2S)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,

- 2,5-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 5 -2,5-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,5-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyrazine,
- 10 -2,6-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,5-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,5-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyridine,
- 2,6-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyridine,
- 15 -3,5-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyridine,
- 2,5-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl)-pyridine,
- 2,6-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl)-pyridine,
- 3,5-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl)-pyridine,
- 2,5-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyridine,
- 20 -2,6-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyridine,
- 3,5-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyridine,
- 2,5-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyridine,
- 2,6-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyridine,
- 3,5-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyridine,
- 25 -2,5-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyridine,
- 2,6-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyridine,
- 3,5-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyridine,
- 2,5-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyridine,
- 2,6-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyridine,
- 30 -3,5-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyridine,

- 2,5-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyridine,
- 2,6-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyridine,
- 3,5-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyridine,
- 2,5-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyridine,
- 5 -2,6-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyridine,
- 3,5-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyridine,
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-2,6-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-2,5-pyrazine,
- 10 -bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-2,6-pyrazine,
- bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-2,6-pyrazine
- bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-2,5-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-2,6-pyrazine,
- 15 -bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido)-2,6-pyrazine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-2,6-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-2,5-pyrazine,
- 20 -bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-2,6-pyrazine,
- bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-2,6-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-2,5-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-2,6-pyrazine,
- 25 -bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-2,5-pyrazine,
- bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-2,6-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-2,5-pyrazine
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-2,6-pyrazine
- bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-2,5-pyrazine,
- 30 -bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-2,6-pyrazine,

- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-2,5-pyrazine
- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-2,6-pyrazine
- bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-2,5-pyrazine,
- bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-2,6-pyrazine,
- 5 -bis-[[N-méthyl-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-2,5-pyrazine
- bis-[[N-méthyl-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-2,6-pyrazine
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-2,5-pyridine,
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-2,6-pyridine,
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-3,5-pyridine,
- 10 -bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-2,5-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-2,6-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-3,5-pyridine,
- bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-2,5-pyridine,
- bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-2,6-pyridine
- 15 -bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-3,5-pyridine
- bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-2,5-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-2,6-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-3,5-pyridine,
- bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido)-2,5-pyridine,
- 20 -bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido)-2,6-pyridine,
- bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido)-3,5-pyridine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-2,5-pyridine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-2,6-pyridine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-3,5-pyridine,
- 25 -bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-2,5-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-2,6-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-3,5-pyridine,
- bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-2,5-pyridine,
- bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-2,6-pyridine,
- 30 -bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-3,5-pyridine,

- bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-2,5-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-2,6-pyridine,
- bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-3,5-pyridine,
- bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-2,5-pyridine,
- bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-2,6-pyridine,
- bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-3,5-pyridine,
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-2,5-pyridine
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-2,6-pyridine
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-3,5-pyridine
- 10 -bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-2,5-pyridine,
- bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-2,6-pyridine,
- bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-3,5-pyridine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-2,5-pyridine
- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-2,6-pyridine
- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-3,5-pyridine
- bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-2,5-pyridine,
- bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-2,6-pyridine,
- bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-3,5-pyridine,
- 20 -bis-[[N-méthyl-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-2,5-pyridine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-2,6-pyridine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-3,5-pyridine,

et un sel d'un tel composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques particulièrement préférées sont celles qui contiennent un composé de formule (I) dans laquelle

soit R représente un atome d'azote, R₁ représente un radical -CO-NR₅R₆,
 -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4,
 -CH₂-NR₅R₆ ou -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3

ou 4, et l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , R_2 représente un atome d'hydrogène, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk-O-alk-CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ou,

soit R représente un reste CH , R_1 et R_4 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO-NR}_5\text{R}_6$, R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_6 représente un radical $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$,

soit R représente un reste CH , R_1 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NR}_5-\text{CO-R}_6$, R_2 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_6 représente un radical $-\text{alk-O-alk}$,

soit R représente un reste CH , R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO-NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{O-R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO-R}_6$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_6 représente un radical $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ou $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$,

alk représente un radical alkyle

leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques encore plus particulièrement préférées sont celles qui contiennent en tant que principe actif un composé de formule (I) choisi parmi les composés suivants :

- N, N'-bis-[(tris-(hydroxyméthyl)méthyl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide

- N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- 5 - N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- bis-{N-[2(R,S)-3-dihydroxyprop-1-yl]-N-méthyl}-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(2-méthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl-oxyméthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide
- 10 - N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide
- N,N'-bis(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine
- 15 - N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine
- N,N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine
- 2,5-bis-N,N'-(3-méthoxyprop-1-ylamido) pyridine
- 2,6-bis(2-méthoxyéthyl-oxyméthyl)pyridine
- N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-
- 20 N'[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine

- 2,6-bis-N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-ylamido)pyridine-2,6-bis-N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-ylamido)pyridine,

et un sel d'un tel composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène et soit (a) R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$ pour lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0 ou bien R_5 représente un radical alkyle contenant 1 atome de carbone et R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, soit (b) R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$ pour lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 4, soit (c) R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$ pour lequel R_5 représente un radical alkyle contenant 1 atome de carbone et R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, soit (d) R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CH}_2-\text{OR}_6$ pour lequel R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0 sont décrits mais aucune activité pharmacologique n'est mentionné pour ceux-ci (J. RAMMO et coll., Liebigs Ann., 11, 1757 (1995); I.O. KADY et coll., Tetrahedron Letters, 36, 23, 4031 (1995); S. KUMAR et coll., Tetrahedron Letters, 37, 12, 2071 (1996), T. IZUMI et coll., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 3565 (1988)).

Le composé de formule (I) pour lequel R représente un reste CH, R_1 et R_4 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$ pour lequel R_5 est un atome d'hydrogène, R_6 représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})m-\text{CH}_2\text{OH}$

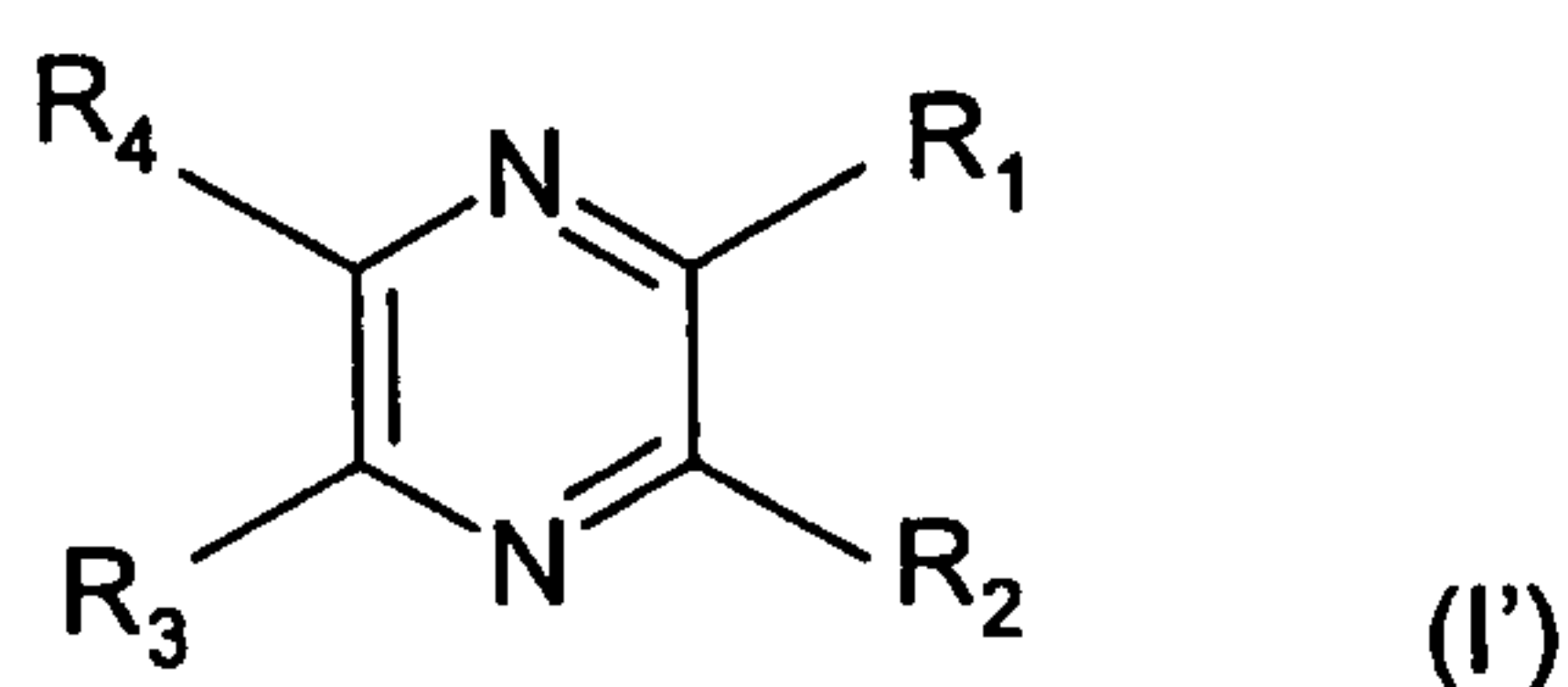
et n est égal à 0, R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène est décrit dans le brevet japonais JP63-8143.

Aucune activité pharmacologique n'est décrite pour les composés connus.

Les autres composés de formule (I) sont nouveaux et font partie de l'invention en tant que tels.

L'invention concerne aussi un composé de formule:

10



dans laquelle

R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$,

20

l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et

R_2 représente un atome d'hydrogène,

avec

R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

R_6 représentant un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

30

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Préférentiellement, dans le composé de formule (I') telle que définie ci-dessus, R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, avec R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_6 représentant un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, ou $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée. Le composé de formule (I') préféré comprend leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) encore plus particulièrement préférés sont les composés suivants :

- N,N'-bis-[(tris-(hydroxyméthyl)méthyl)]-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- 20 - N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- bis-{N-[2(R,S)-3-dihydroxyprop-1-yl]-N-méthyl}-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- N,N'-bis-(2-méthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide
- 30 - N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl-oxéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide

10

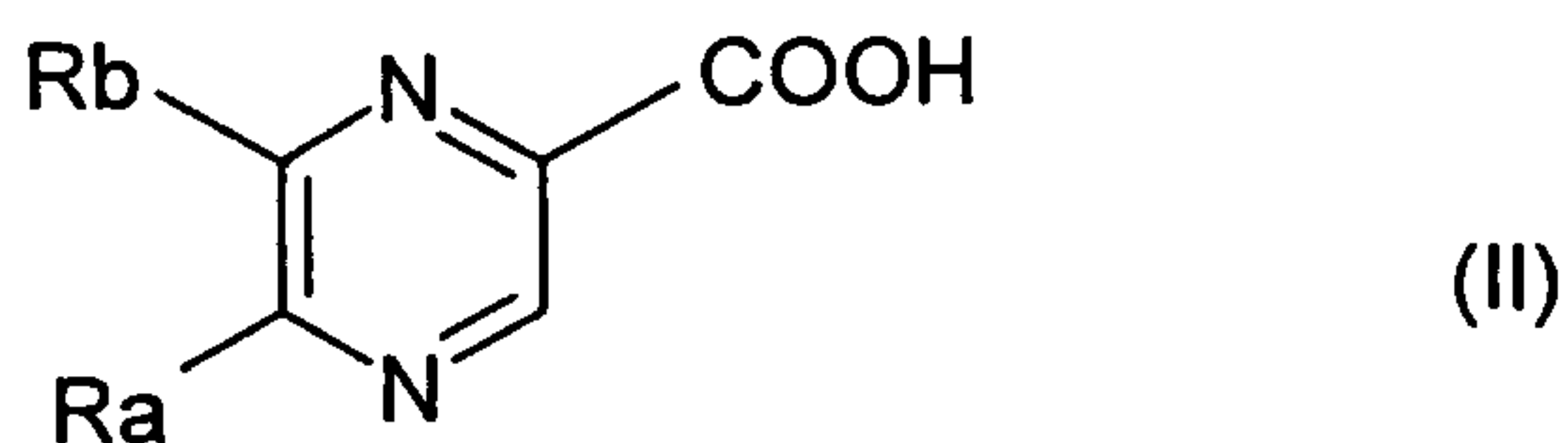
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide
- N,N'-bis(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine
- N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine
- N,N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine
- 2,5-bis-N,N'-(3-méthoxyprop-1-ylamido) pyridine
- 2,6-bis(2-méthoxyéthylloxyméthyl)pyridine
- N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine
- 2,6-bis-N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-ylamido)pyridine-2,6-bis-N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-ylamido)pyridine

20

et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie ci-dessus dans laquelle R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, ou $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

23



dans laquelle l'un des substituants Ra ou Rb représente un radical carboxy et l'autre un atome d'hydrogène, ou un dérivé réactif de ce diacide, sur une amine HNRcRd (III) dans laquelle :

10 soit Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rd représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

soit Rc et Rd sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

20

Il est important de mentionner que l'ensemble des produits obtenus par les procédés décrits dans la présente description sont isolés et transformés éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

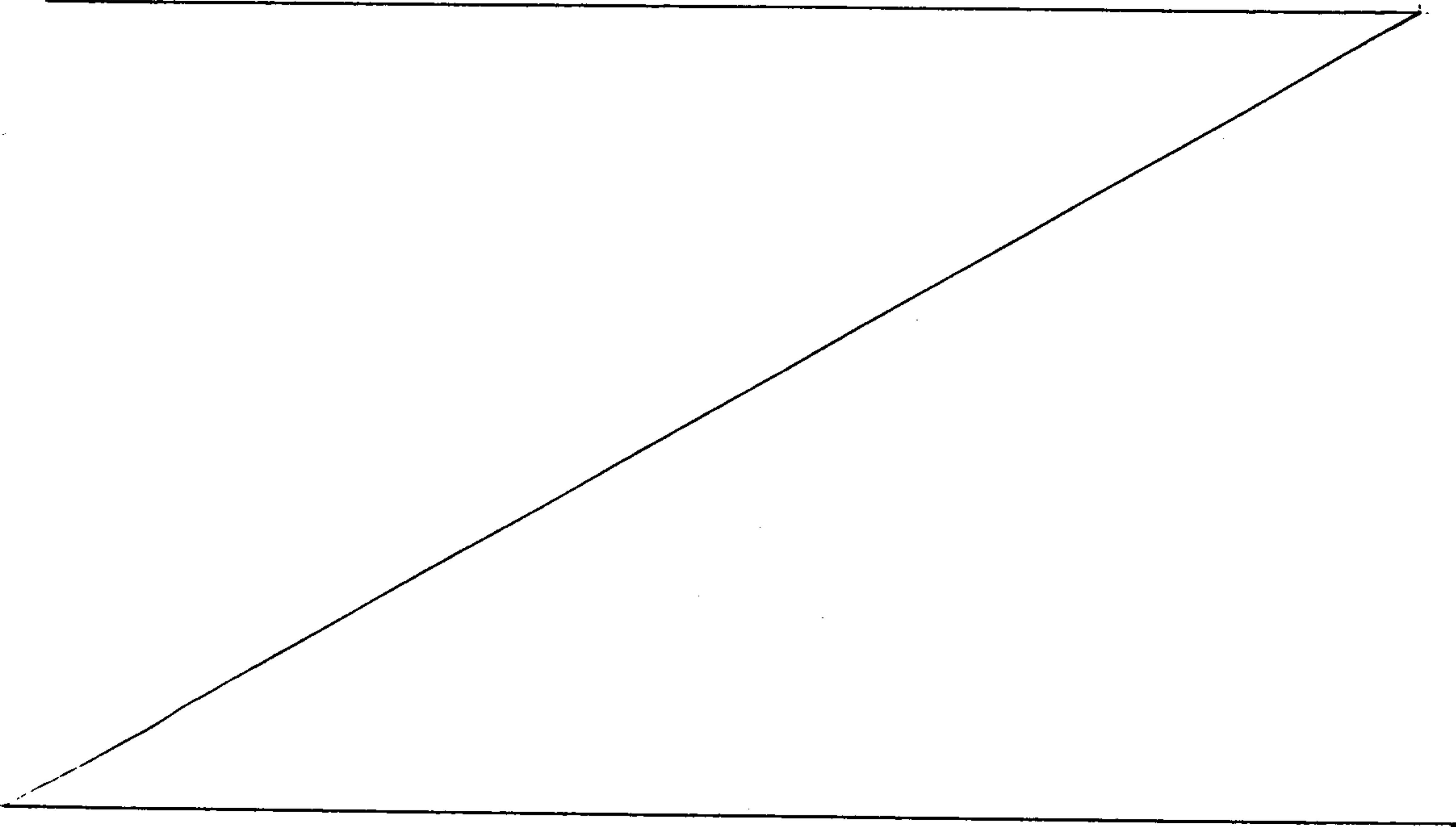
Lorsque l'on met en oeuvre le diacide (II), on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2-éthane, chloroforme par exemple) à une

30

23a

température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un diester, on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5-bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les dérivés de formule (II) et leurs dérivés réactifs sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par W.J. Schut, H.I.X. Mager et W. Berends, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas , 80, 391 (1961) et H.I.X. Mager et W. Berends, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 77,827 (1958) ou par oxydation du dérivé diméthylé correspondant, par exemple au moyen d'oxyde de sélénium, au sein d'un mélange eau-pyridine, à une température comprise entre 60 et 100°C. Les diesters sont obtenus par



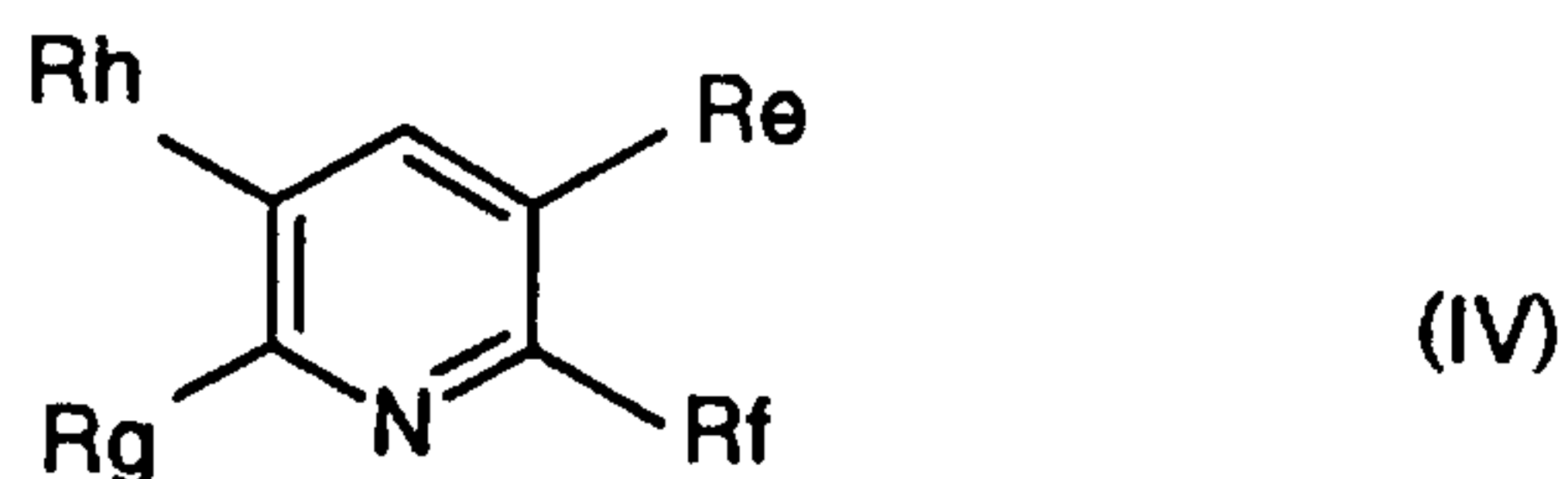
estérification des diacides, de préférence au moyen d'un alcool aliphatique inférieur (1-4C), en présence d'un acide (de préférence l'acide sulfurique), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 Les dérivés diméthylés correspondants sont commerciaux ou peuvent être obtenus notamment par adaptation ou application des méthodes décrites dans «The Pyrazines» G.B. Barlin Chapitre 4, pp68-77 dans «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» A. Weissberger et E.C. Taylor Editeurs - 1982 - Interscience Publishers.

10 Les amines de formule (III) sont commercialisées ou peuvent être obtenues notamment par adaptation ou application des méthodes décrites dans Houben-Weyl «Methoden der Organischen Chemie» Volume XI/1 pp1-1037 - Georg Thieme Verlag -Stuttgart (1957).

Les composés de formule (I) pour lesquels soit R représente un reste CH, R₁ et R₄ sont identiques et représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆,
 15 -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂,
 -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, et R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₁ et R₃ sont identiques et
 représentent chacun un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂,
 -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂
 20 et R₂ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un
 reste CH, R₂ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical
 -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂,
 -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂ et R₁ et R₄
 25 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action
 d'un diacide de formule :

25

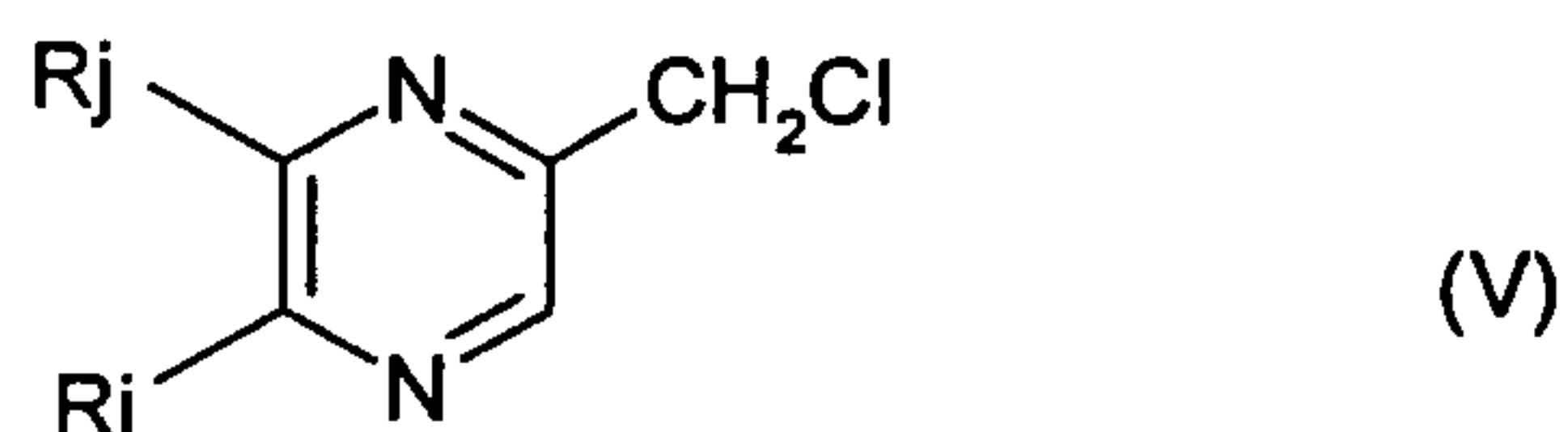


dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et représentent chacun un radical carboxy et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical carboxy et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical carboxy et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène ou un dérivé réactif de ce diacide sur une amine HNRcRd (III) dans laquelle soit Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rd représente un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4 et alk représente un radical alkyle, soit Rc et Rd sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$.

Cette réaction s'effectue dans les conditions mentionnées précédemment pour la réaction de (II) avec (III).

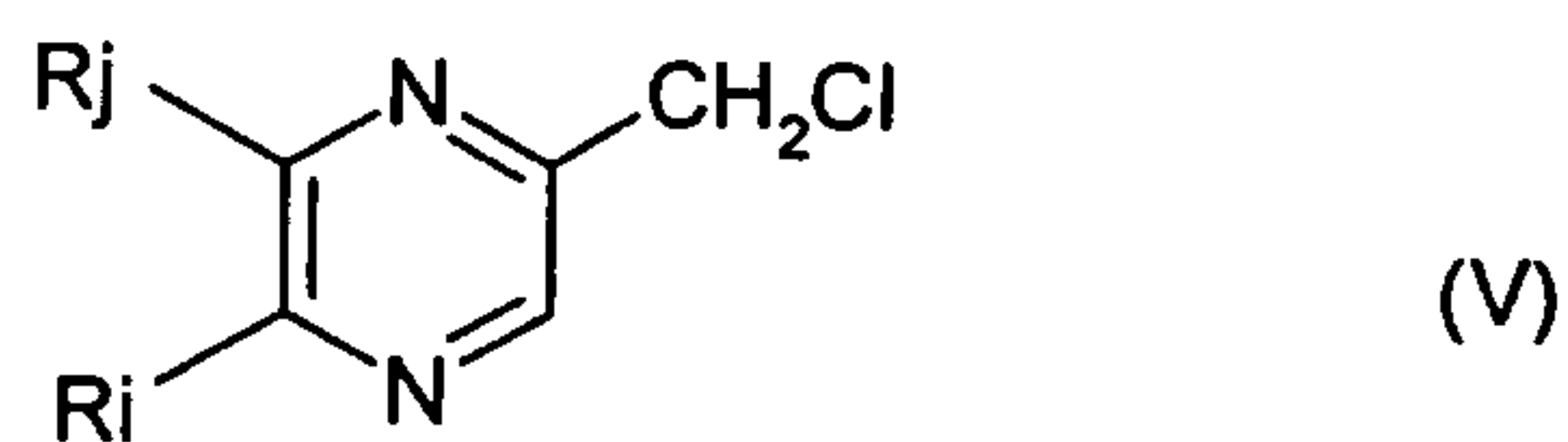
Les dérivés de formule (IV) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par H. Meyer, Mont. Chem., 24, 195 (1903) et Mont. Chem., 35, 781 (1914) ou par oxydation des dérivés diméthylés correspondants qui sont commerciaux, par exemple au moyen de permanganate de potassium à une température comprise entre 20°C et 100°C. Les diesters sont obtenus par estérification des diacides, de préférence au moyen d'un alcool aliphatique inférieur (1-4C), en présence d'acide (de préférence l'acide sulfurique), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation du composé de formule (I') telle que définie ci-dessus, pour laquelle R_1 représente un radical $-\text{CH}_2\text{-O-R}_6$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle l'un des substituants R_i ou R_j représente un radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et l'autre un atome d'hydrogène sur un dérivé $R_6\text{OH}$ (VI) pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la formule (I'), on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie ci-dessus, pour laquelle R_1 représente un radical $-\text{CH}_2\text{-NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-(CHOH)}_y\text{-CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle l'un des substituants R_i et R_j représente un radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et l'autre un atome d'hydrogène sur une amine HNRcRd (III) dans laquelle soit R_c représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_d représente un radical $-\text{CH}_2\text{-(CHOH)}_m\text{-CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk-O-alk-CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk-O-alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOH})_x\text{-CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

26a

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

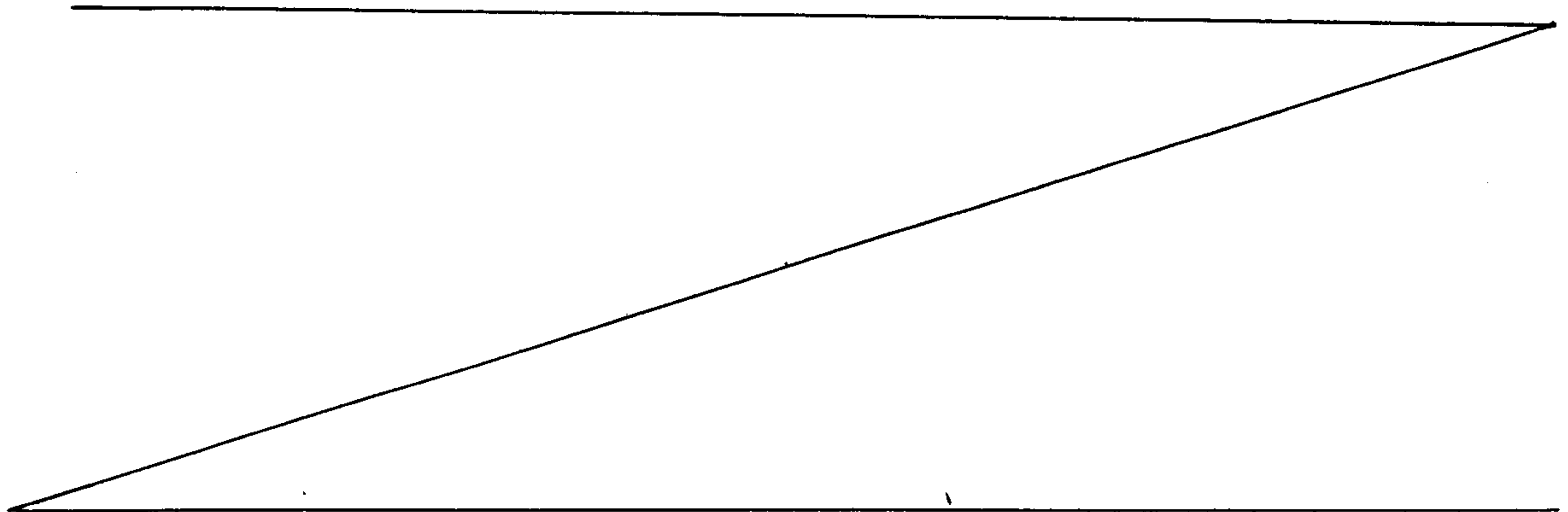
soit R_c et R_d sont identiques et représentent un radical $-CH_2OH$, $-CH_2-(CHOH)_y-CH_2OH$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4 ou $-CH_2-CH(CH_2OH)_2$, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

10

Cette réaction s'effectue généralement par action de l'alcoolate de métal alcalin (sodium ou potassium de préférence) correspondant à R_6OH dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide), à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du mélange réactionnel. L'alcoolate de métal alcalin peut être obtenu par action d'une base (hydroxyde ou méthylate de sodium ou de potassium) sur l'alcool R_6OH correspondant.

20

Les dérivés de formule (V) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par les méthodes décrites dans «The Pyrazines» G.B. Barlin Chapitre 5, pp114-116 dans «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» A. Weissberger et E.C. Taylor Editeurs - 1982 - Interscience Publishers, et notamment par halogénéation du dérivé diméthylé correspondant au moyen d'un agent halogénant tel que la N-chlorosuccinimide dans un solvant inerte tel que le tétrachlorure de carbone, en présence d'un peroxyde d'alkyle (par exemple le peroxyde de benzoyle), à une température comprise entre $40^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel.



Les dérivés R_6OH (VI) sont commercialisés ou peuvent être obtenus notamment par application ou adaptation des méthodes décrites dans Houben-Weyl «Methoden der Organischen Chemie» Volume VI/1A partie 1, pp1-653 - 4ème édition - Georg Thieme Verlag -Stuttgart (1979), volume
5 VI/1A partie 2, pp771-1516 - 4ème édition - Georg Thieme Verlag -Stuttgart (1980) et volume VI/1B pp1-976 - 4ème édition - Georg Thieme Verlag - Stuttgart (1984).

Les composés de formule (I) pour lesquels soit R représente un reste CH, R_1 et R_4 sont identiques et représentent chacun un radical $-CH_2-O-R_6$ et R_2 et R_3
10 représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R_1 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-CH_2-O-R_6$ et R_2 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-CH_2-O-R_6$ et R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés
15 par action d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et représentent chacun un radical $-CH_2Cl$ et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical $-CH_2Cl$ et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical
20 $-CH_2Cl$ et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène sur un dérivé R_6OH (VI) pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la formule (I) et dans lequel les fonctions hydroxy sont éventuellement protégées sous forme d'acétal cyclique.

Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles mentionnées
25 précédemment pour la réaction de (V) avec (VI).

Les dérivés de formule (IV) dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et représentent chacun un radical $-CH_2Cl$ et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un

radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans «Pyridine and its
 5 Derivatives Supplement (Part Two)» dans «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» A. Weissberger et E.C. Taylor Editeurs - 1974 pp456-475 - Interscience Publishers et notamment par halogénéation du dérivé diméthylé correspondant au moyen d'un agent halogénant tel que la N-chlorosuccinimide dans un solvant inerte tel que le tétrachlorure de
 10 carbone et en présence d'un peroxyde d'alkyle (par exemple le peroxyde de benzoyle) à une température comprise entre 40°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

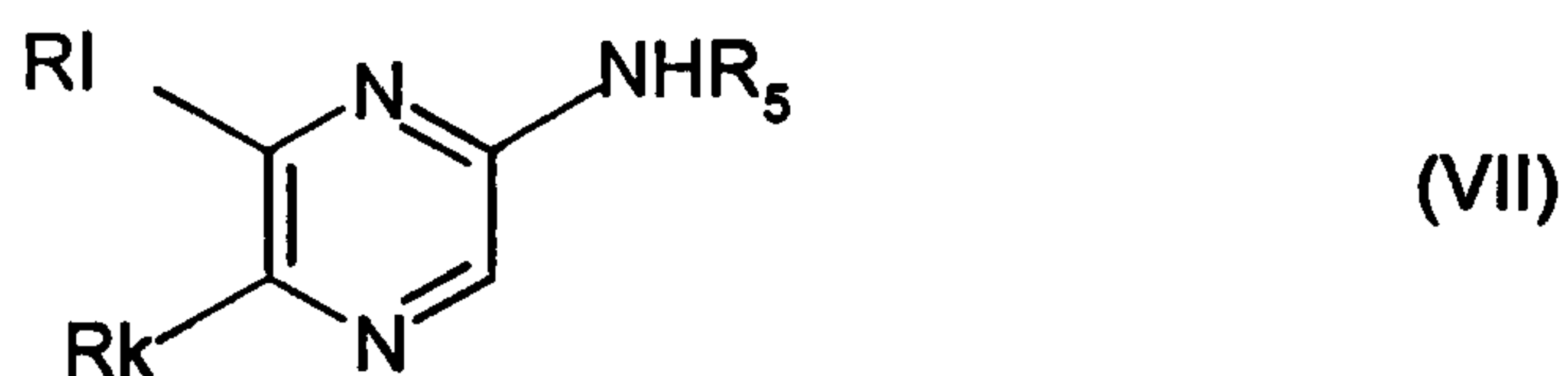
Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un atome d'azote, R_1 représente un radical $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$,
 15 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ et l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (V) dans laquelle l'un des substituants Ri et Rj représente un radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et
 20 l'autre un atome d'hydrogène sur une amine HNRcRd (III) dans laquelle Rc et Rd ont les mêmes significations que précédemment.

Cette réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) ou un solvant chloré (tétrachlorure de carbone, chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la
 25 température d'ébullition du mélange réactionnel, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5-bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple).

Les composés de formule (I) pour lesquels soit R représente un reste CH, R₁ et R₄ sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂ ou -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₁ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, ou -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₂ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₂ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂ ou -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂ et R₁ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂Cl et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂Cl et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂Cl et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène sur une amine amine HNR_cR_d (III) dans laquelle R_c et R_d ont les mêmes significations que précédemment.

Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles mentionnées précédemment pour la réaction de (V) avec (III).

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie ci-dessus, pour laquelle R₁ représente un radical -NR₅-CO-R₆, l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R₁, et R₂ représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



10 dans laquelle R_5 a les mêmes significations que dans la formule (I') et l'un des substituants R_k ou R_l représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical NHR_5 dans lequel R_5 a les mêmes significations que dans la formule (I'), sur un dérivé $HOOC-R_6$ (VIII) pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la formule (I') ou un dérivé réactif de cet acide, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

20 Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5-bi-cyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Lorsque l'on utilise un chlorure de l'acide (VIII), on opère généralement au sein du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés de formule (VII) sont commercialisés ou peuvent être obtenus notamment par application ou adaptation des méthodes décrites dans «The Pyrazines» G.B. Barlin Chapitre 8, pp205-246 dans «The Chemistry of

Heterocyclic Compounds » A. Weissberger et E.C. Taylor Editeurs - 1982 - Interscience Publishers,

Les dérivés HOOC-R_6 (VIII) sont commercialisés ou peuvent être obtenus notamment par application ou adaptation des méthodes décrites dans
5 Houben-Weyl «Methoden der Organischen Chemie» Volume VIII Georg Thieme Verlag -Stuttgart (1952).

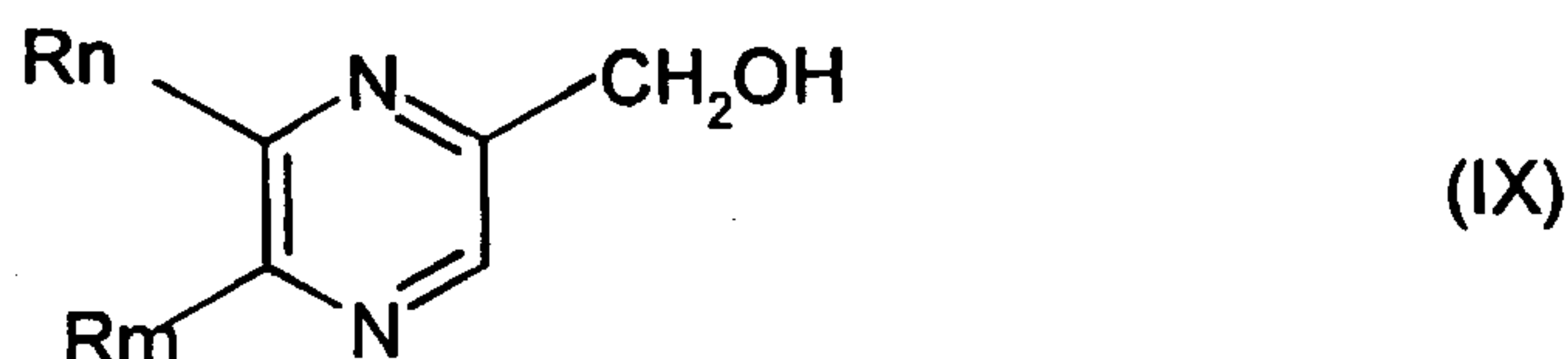
Les composés de formule (I) pour lesquels soit R représente un reste CH, R_1 et R_4 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NR}_5\text{-CO-R}_6$ et R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste
10 CH, R_1 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NR}_5\text{-CO-R}_6$ et R_2 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R_2 et R_3 sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NR}_5\text{-CO-R}_6$ et R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle soit Re et
15 Rh sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NHR}_5$ et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NHR}_5$ et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NHR}_5$ et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène sur un
20 dérivé HOOC-R_6 (VIII) pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la formule (I) ou un dérivé réactif de cet acide tel qu'un chlorure.

Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles mentionnées précédemment pour la réaction de (VII) avec (VIII).

Les dérivés de formule (IV) dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et
25 représentent chacun un radical $-\text{NHR}_5$ et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical $-\text{NHR}_5$ et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf

et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -NHR₅ et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans « Pyridine and its Derivatives Supplement (Part Three) » dans « The Chemistry of Heterocyclic Compounds » A. Weissberger et E.C. Taylor Editeurs - 1974 pp41-256 - Interscience Publishers.

10 L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie ci-dessus, pour laquelle R₁ représente un radical -CH₂-O-R₆ dans lequel R₆ représente un radical -alk-O-alk, l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R₁, et R₂ représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle l'un des substituants Rm ou Rn représente un radical -CH₂OH et l'autre un atome d'hydrogène sur un dérivé Hal-alk-O-alk (X) pour lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène, on isole le
20 produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Préférentiellement, Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à 20°C.

Les dérivés de formule (IX) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par les méthodes décrites dans « The Pyrazines » G.B. Barlin dans « The Chemistry of Heterocyclic Compounds » A. Weissberger et E.C. Taylor
30 Editeurs - 1982 - Interscience Publishers.

Les dérivés Hal-alk-O-alk sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans Houben-Weyl «Methoden der Organischen Chemie» Volume V/4 Georg Thieme Verlag -Stuttgart (1960).

Les composés de formule (I) pour lesquels soit R représente un reste CH, R₁ et R₄ sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂-O-R₆ dans lequel R₆ représente un radical -alk-O-alk et R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₁ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂-O-R₆ dans lequel R₆ représente un radical -alk-O-alk et R₂ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, soit R représente un reste CH, R₂ et R₃ sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂-O-R₆ dans lequel R₆ représente un radical -alk-O-alk et R₁ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂OH et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂OH et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂OH et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène sur un dérivé Hal-alk-O-alk (X) pour lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome de brome ou de chlore.

Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles mentionnées précédemment pour la réaction de (IX) avec (X).

Les dérivés de formule (IV) dans laquelle soit Re et Rh sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂OH et Rf et Rg représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Re et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂OH et Rf et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène, soit Rf et Rg sont identiques et représentent chacun un radical -CH₂OH et Re et Rh représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus selon

les méthodes décrites par Tsuda et al. Pharm. Bull. 1, 142 (1953); Momenteau et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 61 (1985); Dawson et al. J. Med. Chem. 26, 1282 (1983); Mathes et al. Chem. Ber. 86, 584 (1953); Baker et al. J. Chem. Soc. 3594 (1958); Boekelheide et al. J. Am. Chem. Soc. 76, 1286 (1954).

Les différents stéréoisomères des composés de formule (I) sont obtenus à partir des stéréoisomères correspondants des différents intermédiaires.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions hydroxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les trialkylsilyle (triéthylsilyle par exemple), benzyle. D'autres groupes protecteurs utilisables dans ces procédés sont également décrits par W. GREENE et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, John Wiley & Sons et P.J. KOZIENSKI, Protecting groups, éditeur Thieme Verlag (1994).

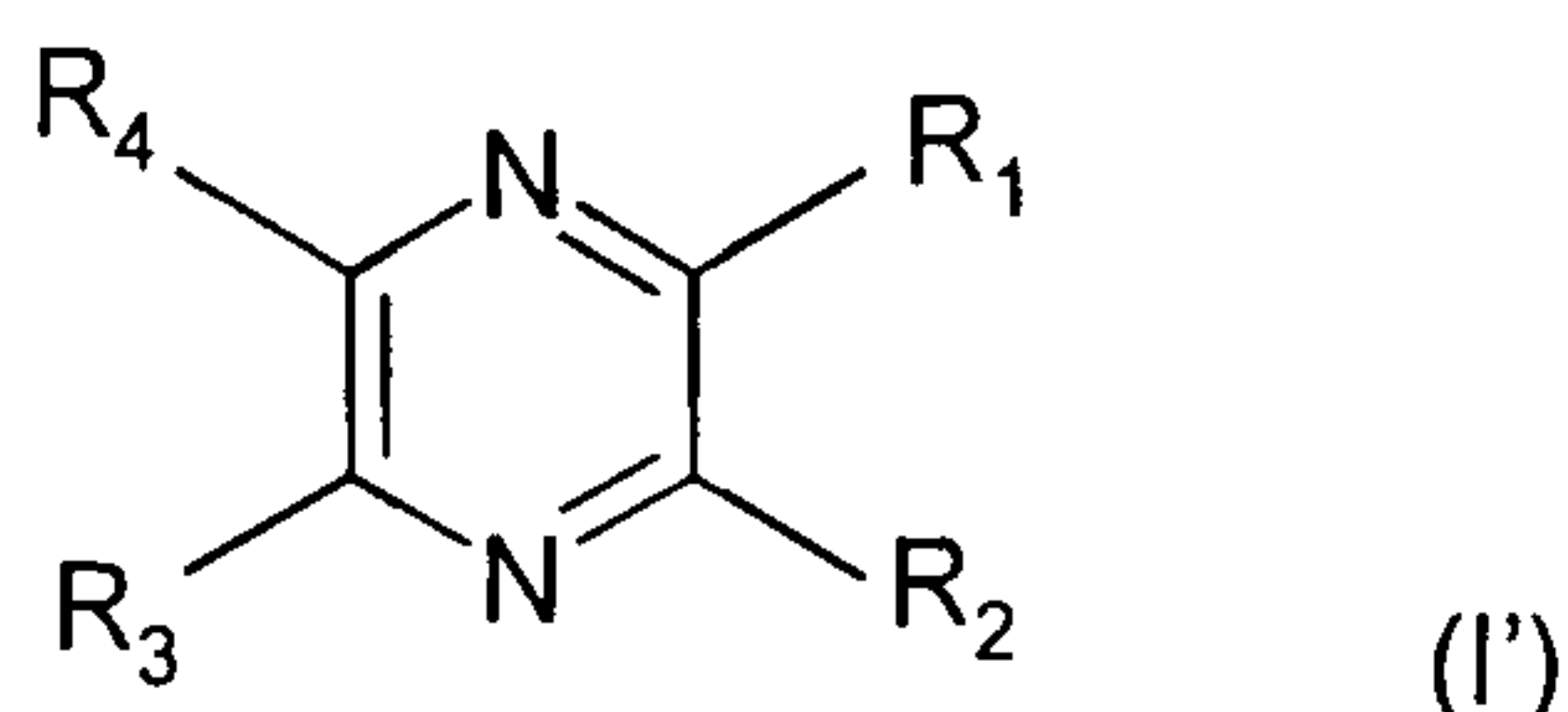
Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités selon des méthodes classiques physiques (évaporation, extraction, distillation, chromatographie, cristallisation par exemple) ou chimiques (formation de sels par exemple).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement 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 d'addition avec les acides minéraux ou organiques tels que

acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule



dans laquelle

- R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène,
- avec
- R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et
- R_6 représentant un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$,
- $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

35a

pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement ou la prévention du diabète et des complications du diabète.

Les exemples suivants illustrent l'invention :

Exemple 1

Une solution de 392 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 485 mg de tris(hydroxyméthyl)aminométhane dans 3 cm³ d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 90 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 20°C puis 10 cm³ d'éthanol sont ajoutés en 2 minutes. Le mélange réactionnel est agité à 20°C durant 1 heure. Le solide blanc
10 formé est filtré, lavé successivement par 2 fois 10 cm³ d'éthanol bouillant et 2 fois 10 cm³ d'éther de diéthyne. On obtient ainsi 650 mg de N,N'-bis-[(tris-(hydroxyméthyl)méthyl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 3,76 (d, J = 5,5 Hz, 12H: les 6 OCH₂); 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 6H: les 6 OH); 8,25 (s, 2H: =CH en 3 et =CH en 6); 9,26 (s, 2H: les 2 CONH)].

La 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine peut être obtenue selon W.J. Schut, H.I. X. Mager et W. Berends, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 80, 391 (1961).

Exemple 2

Une solution de 392 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 780 mg de
20 N-méthylglucamine dans 5 cm³ d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 3 heures et le mélange réactionnel est filtré à chaud. Le solide blanc est lavé par 2 fois 10 cm³ d'éthanol bouillant. On obtient ainsi 1000 mg de N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-

dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 152°C [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 403 K, δ en ppm) : 3,14 (s, 6H : les 2 NCH_3); de 3,45 à 4,28 (mts, 16H : les 8 CHO - les 2 CH_2O et les 2 CH_2N); 8,78 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6)].

5 Exemple 3

Une solution de 392 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 364 mg de 2-amino-1,3-propanediol dans 5 cm^3 d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré à chaud. Le solide blanc est lavé par 3 fois 10 cm^3 d'éthanol bouillant. On obtient ainsi
10 530 mg de N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 218°C [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 3,45 à 3,65 (mt, 8H : les 4 CH_2O); 4,02 (mt, 2H : les 2 NCH); 4,85 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H : les 4 OH); 8,48 (d, $J = 9$ Hz, 2H : les 2 CONH); 9,25 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6)].

15 Exemple 4

Une solution de 490 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 0,40 cm^3 de 3-amino-1,2-propanediol dans 5 cm^3 d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré à chaud. Le solide blanc est lavé par 3 fois 15 cm^3 d'éthanol bouillant. On obtient ainsi
20 416 mg de N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 234°C [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 3,20 à 3,60 (mt, 8H : les 2 OCH_2 et les 2 NCH_2); 3,68 (mt, 2H : les 2 OCH); 4,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H : OH en 2γ et OH en 5γ); 4,95 (d, $J = 5$ Hz, 2H : OH en 2β et OH en 5β); 8,79 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H : les 2 CONH);
25 9,23 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6)].

Exemple 5

Une solution de 500 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 0,48 cm³ de diéthanolamine dans 3 cm³ d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 3 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis le solide blanc formé est filtré et lavé par 2 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 600 mg de

5 N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 143°C [Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 403 K, δ en ppm) : de 3,50 à 3,80 (mt, 16H : les 4 NCH₂CH₂O); 4,32 (mt, 4H : les 4 OH); 8,76 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6)].

Exemple 6

10 Une solution de 500 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 525 mg de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol dans 3 cm³ d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 90 minutes. Le mélange réactionnel est filtré à chaud. Le solide blanc est lavé par 5 cm³ d'éthanol bouillant. On obtient ainsi 200 mg de N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyrazine-2,5-

15 dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 208°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,34 (s, 6H : les 2 CH₃); 3,55 et 3,66 (2 dd, J = 11 et 5,5 Hz, 8H : les 4 OCH₂); 5,01 (t, J = 5,5 Hz, 4H : les 4 OH); 8,22 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6); 9,20 (s, 2H : les 2 CONH)].

Exemple 7

20 Une solution de 500 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 525 mg de 3-méthylamino-1,2-propanediol dans 3 cm³ d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'éthanol. La suspension est

25 portée au reflux et filtrée à chaud. Après refroidissement du filtrat, le solide blanc formé est filtré puis lavé par 2 fois 10 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 230 mg de bis-{N-[2(R,S)-3-dihydroxyprop-1-yl]-N-méthyl}-pyrazine-2,5-

dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 158°C [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 393 K, δ en ppm) : 3,12 (s, 6H : les 2 CONCH_3); de 3,30 à 3,65 (mf, 8H : NCH_2 en 2α - NCH_2 en 5α - OCH_2 en 2γ et OCH_2 5γ); 3,82 (mf, 2H : CH 2β et CH 5β); 3,98 et 4,29 (2 mfs, 2H chacun : les 4 OH); 8,77 (s, 2H : $=\text{CH}$ en 3 et $=\text{CH}$ en 6)].

Exemple 8

Une solution de 500 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 0,430 cm^3 de 2-méthoxyéthylamine dans 3 cm^3 d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 5 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 20°C puis le solide blanc formé est filtré et lavé par 2 fois 5 cm^3 d'éthanol. On obtient ainsi 150 mg de N,N'-bis-(2-méthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 165°C [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,29 (s, 6H : les 2 OCH_3); 3,51 (mt, 8H : les 2 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 8,99 (mt, 2H : les 2 CONH); 9,22 (s, 2H : $=\text{CH}$ en 3 et $=\text{CH}$ en 6)].

Exemple 9

Une solution de 500 mg de 2,5-diméthoxycarbonylpyrazine et de 0,720 cm^3 de 2-(2-aminoéthoxy)éthanol dans 3 cm^3 d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 4 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 20°C puis le solide blanc formé est filtré et lavé par 2 fois 5 cm^3 d'éthanol. On obtient ainsi 150 mg de N,N'-bis-(2-hydroxyéthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 125°C [Spectre de R.M.N. ^1H (300 Mhz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 3,35 à 3,65 (mt, 16H : les 2 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,62 (t, J = 5,5 Hz, 2H : les 2 OH); 9,00 (t, J = 6 Hz, 2H : les 2 NHCO); 9,20 (s, 2H : $=\text{CH}$ en 3 et $=\text{CH}$ en 6)].

Exemple 10

Une solution de 500 mg de 2,6-diméthoxycarbonylpyrazine et de 525 mg de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol dans 5 cm³ d'éthanol est chauffée à une température voisine du reflux durant 3 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 20°C puis le solide blanc formé est filtré et lavé
5 par 2 fois 5 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 260 mg de N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 169°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,34 (s, 6H : les 2 CH₃); 3,61 et 3,69 (2 dd, J = 11 et 5,5 Hz, 8H : les 4 CH₂O); 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 4H : les 4 OH); 8,16 (s, 2H : les 2 CONH);
10 9,35 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 5)].

La 2,6-diméthoxycarbonylpyrazine peut être obtenue comme décrit par H.I.X. Mager et W. Berends, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 77,827 (1958).

Exemple 11

A une solution de 3,50 g de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol dans 100 cm³
15 de toluène, on ajoute 3,61 g de dichlorure de l'acide pyridine-2,5-dicarboxylique puis, goutte à goutte en 10 minutes, 7 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé durant 5 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à une température de 20°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température de
20 40°C. Le résidu huileux (12 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) de 4 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes). Les fractions contenant le produit (fractions 1 à 20) sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu (4,6 g) est chromatographié sur une colonne de silice
25 (0,02-0,045 mm) de 4 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol (9:1 en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,4 g de N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-

2-yl)-pyridine-2,5-carboxamide sous la forme d'une huile jaune claire ($R_f = 0,15$; chromatographie sur couche mince de silice; éluant : dichlorométhane-méthanol 9:1 (en volumes)) [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,30 et 1,34 (2s, 3H chacun : les 2 CH_3); de 3,45 à 3,70 (mt, 8H : les 4 CH_2O); 4,75 et 5,00 (2t, $J = 5,5$ Hz, 2H chacun : les 4 OH); 7,73 (s, 1H : CONH); 8,10 (d, $J = 8$ Hz, 1H : $=\text{CH}$ en 3); 8,35 (dd, $J = 8$ et 2 Hz, 1H : $=\text{CH}$ en 4); 8,38 (s, 1H : CONH); 8,95 (d, $J=2$ Hz, 1H : $=\text{CH}$ en 6)].

Exemple 12

A une solution de 3,07 g de 2-amino-1,3-propanediol dans 100 cm^3 de toluène, on ajoute 3,61 g de dichlorure de l'acide pyridine-2,5-dicarboxylique puis, goutte à goutte en 10 minutes, 7 cm^3 de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé durant 5 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux (11,6 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) de 4 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24:6:1 en volumes) pour les 50 premières fractions et un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes) pour les suivantes. Les fractions contenant le produit (fractions 50 à 70) sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 5,3 g de N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide jaune crème ($R_f = 0,56$; chromatographie sur couche mince de silice; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes)) [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,55 (mt, 8H : les 4 CH_2O); 4,00 (mt, 2H : les 2 NCH); de 4,45 à 5,05 (mf, 4H : les 4 OH); 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 1H : $=\text{CH}$ en 3); de 8,35 à 8,50 (mt, 3H : les 2 CONH et $=\text{CH}$ en 4); 9,05 (s large, 1H : $=\text{CH}$ en 6)].

Le dichlorure de l'acide pyridine 2,5-dicarboxylique peut être obtenu selon H. Meyer et F. Staffen, Mont. Chem., 34, 517 (1913).

Exemple 13

A une solution de 2 g de 2-amino-1,3-propanediol dans 100 cm³ de toluène,
5 on ajoute en 5 minutes, 2 g de dichlorure de l'acide pyridine-2,6-
dicarboxylique puis, goutte à goutte en 10 minutes, 4,6 cm³ de triéthylamine.
Le mélange réactionnel est chauffé durant 5 heures à une température
voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis concentré
sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dissous dans 100 cm³
10 d'éthanol et l'insoluble est filtré. Le solide (1,2 g) est mis en solution dans
250 cm³ d'eau distillée et la solution est lyophilisée (-36°C à +25°C en 16 h
sous 2,7 kPa). On obtient ainsi 750 mg de N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-
pyridine-2,6-dicarboxamide sous la forme d'un solide crème. (Rf = 0,76;
chromatographie sur couche mince de silice; éluant : chloroforme-méthanol-
15 ammoniacque à 20 % (12:6:1 en volumes)); [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz,
(CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 3,63 (mt, 8H : les 4 CH₂O); 4,00 (mt, 2H : les 2
NCH); 4,83 (mt, 4H : les 4 OH); de 8,10 à 8,30 (mt, 3H : H aromatiques de la
pyridine); 8,63 (d, J = 8 Hz, 2H : les 2 CONH)].

Le dichlorure de l'acide pyridine 2,6-dicarboxylique peut être obtenu selon H.
20 Meyer, Mont. Chem., 24, 195 (1903).

Exemple 14

A une solution de 2,3 g de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol dans 100 cm³
de toluène, on ajoute en 5 minutes, 2 g de dichlorure de l'acide pyridine-2,6-
dicarboxylique puis, goutte à goutte en 10 minutes, 4,6 cm³ de triéthylamine.
25 Le mélange réactionnel est chauffé durant 5 heures à une température
voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C. Le solide
huileux formé est décanté, repris par 100 cm³ de méthanol et la solution est

concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est trituré avec 20 cm³ d'éthanol. Le solide est filtré puis chromatographié sur une colonne de silice (0,02 - 0,045 mm) de 3 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol (9:1 en volumes). Les fractions contenant le produit

5 sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est trituré avec 10 cm³ d'un mélange dichlorométhane- méthanol (19:1 en volumes). Le solide est filtré est séché à poids constant à 40 C. On obtient ainsi 90 mg de N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyridine-2,6-dicarboxamide sous la forme d'un solide blanc fondant à 184°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz,

10 (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,34 (s, 6H : les 2 CH₃); 3,60 (dd, J = 11 et 6 Hz, 4H : 4H des 4 CH₂O); 3,68 (dd, J = 10 et 6 Hz, 4H : les 4 autres H des 4 CH₂O); 4,92 (t, J = 6 Hz, 4H : les 4 OH); 8,20 (s, 3H : H aromatiques de la pyridine); 8,24 (s, 2H : les 2 CONH)].

Exemple 15

15 A une solution de 2 g de 2-amino-1,3-propanediol dans 100 cm³ de toluène, on ajoute en 5 minutes, 2 g de dichlorure de l'acide pyridine-3,5-dicarboxylique puis, goutte à goutte en 10 minutes, 4,6 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé durant 5 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis concentré

20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) de 3 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20% (12:6:1 en volumes) puis avec du méthanol. Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu (1,48 g) est trituré avec 10 cm³

25 d'éthanol. Le solide formé est filtré, lavé avec 5 cm³ d'éthanol, séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 240 mg de N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-3,5-dicarboxamide sous la forme d'un solide crème fondant à 196°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en

ppm) : 3,55 (mt, 8H : les 4 CH₂O); 4,01 (mt, 2H : les 2 NCH); 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 4H : les 4 OH); 8,36 (d, J = 8 Hz, 2H : les 2 CONH); 8,63 (t, J = 2 Hz, 1H : =CH en 4); 9,11 (d, J = 2 Hz, 2H : =CH en 2 et =CH en 6)].

Le dichlorure de l'acide pyridine 3,5-dicarboxylique peut être obtenu selon H. Meyer et H. Tropsch, Mont. Chem., 35, 781 (1914).

Exemple 16

A une solution de 2,3 g de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol dans 100 cm³ de toluène, on ajoute en 5 minutes, 2 g de dichlorure de l'acide pyridine-3,5-dicarboxylique puis, goutte à goutte en 10 minutes, 6,2 cm³ de triéthylamine.

10 Le mélange réactionnel est chauffé durant 5 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) de 3 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20% (12:6:1 en volumes). Les

15 fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi le N,N'-bis-[1,3-dihydroxy-2-méthyl-prop-2-yl]-pyridine-3,5-dicarboxamide.

Exemple 17

A une solution de 1,80 g de 2,5-diméthylpyrazine dans 50 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute 110 mg de peroxyde de benzoyle et

20 4,43 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé durant 24 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis filtré. A la solution obtenue on ajoute une solution de 3,42 g de 2-amino-1,3-propanol dans 60 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le

25 mélange réactionnel est chauffé à une température voisine du reflux durant 4 heures puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux (7,0 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045

mm), de 3,5 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24:6:1 en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile orange obtenue (1,0 g) est reprise par 15 cm³ d'éthanol bouillant. Le mélange est traité par 500 mg de noir animal et filtré à chaud. Le filtrat est abandonnée 2 heures à 20 °C. Le solide formé est filtré, rincé par 2 fois 2 cm³ d'éthanol puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 260 mg de N,N'-bis(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine sous la forme d'un solide blanc fondant à 132°C [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,56 (mt, 2H : les 2 NCH); de 3,20 à 3,50 (mt, 8H : les 4 OCH₂); 3,90 (s, 4H : les 2 ArCH₂N); 4,48 (t, J = 5 Hz, 4H : les 4 OH); 8,62 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6)].

Exemple 18

A une solution de 3,60 g de 2,5-diméthylpyrazine dans 100 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute 220 mg de peroxyde de benzoyle et 8,86 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé durant 24 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis filtré. A la solution obtenue on ajoute une solution de 24,11 cm³ de diéthanolamine dans 130 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine du reflux durant 4 heures. puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm), de 3,5 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24:6:1 en volumes) en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile brune obtenue (1,0 g) est reprise par 30 cm³ d'éthanol et 5 cm³ d'une solution d'éther chlorhydrique 2N puis 5 cm³ de

diéther. Le mélange est laissé 1 heure à 5°C. Le solide formé est filtré et rincé par 2 fois 10 cm³ de diéther. Le solide est recristallisé dans 30 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 400 mg de N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine sous la forme d'un solide blanc fondant à 185°C

5 [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 3,39 et 3,85 (respectivement t large et t, J = 5 Hz, 8H chacun : les 4 NCH₂CH₂O); 4,74 (s, 4H : les 2 ArCH₂N); 8,97 (s, 2H : =CH en 3 et =CH en 6). Pour le spectre en (CD₃)₂SO d₆, nous observons en plus : de 5,20 à 5,60 (mf étalé, 4H : les 4 OH); de 10,30 à

10 10,50 (mf, 2H : les 2 NH⁺Cl⁻).

Exemple 19

A une solution de 2,76 g de 2,6-diméthylpyrazine dans 60 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute 50 mg de peroxyde de benzoyle et 6,81 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé durant

15 24 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis filtré. A la solution obtenue on ajoute 100 cm³ de tétrachlorure de carbone puis une solution de 9,30 g de 2-amino-1,3-propanol dans 50 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine du reflux durant 6 h. puis concentré

20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux (13 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm), de 5 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24:6:1 en volumes) pour les soixante premières fractions et un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes) pour les

25 suivantes, en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit (fractions 61 à 75) sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile orange obtenue (4,7 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm), de 4 cm de diamètre, éluée avec un mélange

chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes).en
recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit sont
concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est trituré
successivement avec 10 cm³ d'acétone et d'oxyde de diéthyle. Le solide
5 résiduel est dissous dans 10 cm³ d'éthanol. A la solution obtenue, on ajoute
goutte à goutte 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis le mélange est laissé
48 heures à 20°C. Le solide orange formé est filtré, rincé par 3 fois 5 cm³
d'un mélange méthanol-oxyde d'isopropyle (1:9 en volumes) puis séché sous
pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 260 mg de N,N'-bis-(1,3-
10 dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine sous la forme d'un solide
orange fondant à 87°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
ppm) : 2,58 (mt, 2H : les 2 NCH); de 3,30 à 3,50 (mt, 8H : les 4 CH₂O); 3,92
(s, 4H : les 2 ArCH₂N); 4,48 (mf, 4H : les 4 OH); 8,58 (s, 2H : =CH en 3 et
=CH en 5)].

15 Exemple 20

Une solution de 1,78 g de 2,6-dichlorométhylpyridine, de 2,34 g de 2-amino-
2-méthyl-1,3-propanediol et de 2,8 cm³ de triéthylamine dans 50 cm³
d'éthanol est chauffée durant 48 heures à une température voisine du reflux.
Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis concentré sous pression
20 réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux (6 g) est chromatographié sur une
colonne de silice (0,02-0,045 mm), de 4 cm de diamètre, éluée avec un
mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes).
Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite
(2,7 kPa) à 40°C. L'huile incolore obtenue (0,7 g) est trituré successivement
25 avec 10 cm³ d'acétone et d'oxyde de diéthyle. Le solide résiduel est dissous
dans 50 cm³ d'éthanol. A la solution obtenue, on ajoute goutte à goutte
30 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis le mélange est laissé 48 heures à 20°C. Le
solide blanc formé est filtré, rincé par 5 fois 5 cm³ d'oxyde de diéthyle puis

séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 440 mg de N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine sous la forme d'un solide blanc fondant à 97°C [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,94 (s, 6H : les 2 CH_3); de 3,20 à 3,40 (s, 8H : les 4 CH_2O); 3,76 (s, 4H : les 2 ArCH_2N); 4,49 (mf, 4H : les 4 OH); 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H : $=\text{CH}$ en 3 et $=\text{CH}$ en 5); 7,67 (t, $J = 8$ Hz, 1H : $=\text{CH}$ en 4)].

Exemple 21

Une solution de 550 mg de 2,6-bis-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolan-4'-ylméthyloxyméthyl) pyridine dans 9 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N est agitée durant 3 heures à 20°C puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux est repris successivement par 3 fois 30 cm^3 d'éthanol et 50 cm^3 d'éther de diéthyle et concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 480 mg de chlorhydrate de 2,6-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl)-pyridinium sous la forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,39 (d, $J = 6$ Hz, 4H : OCH_2 2 γ et OCH_2 6 γ); de 3,45 à 3,75 (2mts, respectivement 2H et 4H : CH 2 δ - CH 6 δ - CH_2O 2 ϵ et CH_2O 6 ϵ); 4,83 (s, 4H : les 2 ArCH_2O); 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H : $=\text{CH}$ en 3 et $=\text{CH}$ en 5); 8,35 (t, $J = 8$ Hz, 1H : $=\text{CH}$ en 4)].

Le 2,6-bis-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolan-4'-ylméthyloxyméthyl) pyridine peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,30 g de (S) (+)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol dans 125 cm^3 d'o-xylène on ajoute 4,95 g d'hydroxyde de potassium puis on chauffe durant 4 heures le mélange réactionnel à 130°C. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis on ajoute 2,20 g de 2,6-bis(chlorométhyl)pyridine. Le milieu réactionnel est chauffé durant 3 heures à 130°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 60°C. Le résidu huileux (6 g) est repris par 150 cm^3 d'eau distillée. On extrait par 180 cm^3 au total d'éther de diéthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 180 cm^3 au total d'eau distillée,

séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 60°C. Le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm), de 4 cm de diamètre, éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (4:1 en volumes). Les fractions contenant
5 le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1 g de 2,6-bis-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolan-4'-ylméthyloxyméthyl) pyridine.

Le (S) (+)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol peut être préparé selon Baer, J. Biol. Chem. 128, 463 (1939).

10 La 2,6-bis-(chlorométhyl)-pyridine peut être préaprée selon W. Baker, J. Chem. Soc., 3594 (1958).

Exemple 22

Une solution de 1,78 g de 2,6-dichlorométhylpyridine, de 2,34 g de 2-amino-1,3-propanediol et de 2,8 cm³ de triéthylamine dans 50 cm³ de toluène est
15 chauffée durant 9 heures à une température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux (4 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm), de 4 cm de diamètre, éluée avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:1 en volumes). Les fractions contenant
20 le produit sont concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile jaune obtenue (0,5 g) est dissoute dans 15 cm³ d'eau distillée et la solution est filtrée. Le filtrat est lyophilisé (-36°C à +25°C en 16 h sous 2,7 kPa). On obtient ainsi 120 mg de N,N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyridine-2,6-diméthanamine sous la forme d'une résine [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,62 (mt, 2H : les 2 NCH); 3,38 et 3,45 (2dd, J = 11
25 et 6 Hz, 8H : les 4 CH₂O); 3,89 (AB limite, 4H : les 2 ArCH₂N); de 4,30 à 4,70

(mf étalé : les 4 OH); 7,31 (d, J = 8 Hz, 2H : =CH en 3 et =CH en 5); 7,71 (t, J = 8 Hz, 1H : =CH en 4)].

Exemple 23

Une solution de 4,15 g de chlorhydrate de 2,5-diaminopyridine et de
5 12,82 cm³ de triéthylamine dans 100 cm³ de tétrahydrofuranne est agitée
pendant 30 minutes à 20°C. Une solution de 5,59 g de chlorure de
3-méthoxypropanoyle dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne est ajoutée en
20 minutes, puis le mélange réactionnel est agité durant 12 heures à 20°C.
Le mélange est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu
10 pâteux est repris dans 100 cm³ d'acétone. Le solide formé est filtré et rincé
par 300 cm³ au total d'acétone. Les filtrats sont réunis et concentrés sous
pression réduite (2,7 kPa) à 50°C pour donner une huile brune (1,8 g) qui est
purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,020-0,045 mm)
éluee avec un mélange dichlorométhane-méthanol (19:1 en volumes) pour
15 les 50 premières fractions et dichlorométhane-méthanol (9:1 en volumes)
pour les suivantes, en récoltant des fractions de 60 cm³. Les fractions
contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression
réduite (2,7 kPa) à 50°C. L'huile jaune est dissoute dans 25 cm³ d'éthanol. A
cette solution, on ajoute 100 cm³ d'oxyde d'isopropyle et le mélange est agité
20 durant 24 heures à 20°C. Le solide formé est filtré puis rincé par 30 cm³ au
total d'oxyde d'isopropyle puis séché à poids constant pour conduire à 0,35 g
de 2,5-bis-N,N'-(3-méthoxyprop-1-ylamido) pyridine sous forme d'un solide
beige fondant à 124°C [Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
ppm) : 2,57 et 2,62 (2 t, J = 6 Hz, 2H chacun : COCH₂); 3,24 et 3,26 (2 s, 3H
25 chacun : OCH₃); 3,62 (mt, 4H : les 2 OCH₂); 7,94 (dd, J = 9 et 2,5 Hz, 1H : H₄
de la pyridine); 8,03 (d, J = 9 Hz, 1H : H₃ de la pyridine); 8,56 (d, J = 2,5 Hz,
1H : H₆ de la pyridine); 10,09 et 10,41 (2 s, 1H chacun : CONH).

Exemple 24

A une solution de 7,1 g de 2,6-pyridinediméthanol dans 100 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute successivement 6,91 g de carbonate de potassium et 8,75 g d'hydrogénosulfate de tétrabutyle ammonium. Le mélange réactionnel est refroidi au bain de glace à 20 °C puis 6,60 g
5 d'hydroxyde de potassium sont ajouté en maintenant la température du mélange réactionnel à 30°C. Après 15 minutes d'agitation à cette température, une solution de 4,73 cm³ de 2-bromoéthylméthyléther dans 10 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée en approximativement 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité durant 12 heures à 20°C puis une solution
10 de 4,73 cm³ de 2-bromoéthylméthyléther dans 10 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée en 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 20°C. La suspension blanche obtenue est filtrée. Le solide est rincé par 750 cm³ au total de tétrahydrofurane. Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle
15 obtenue (18 g) est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,020-0,045 mm) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-méthanol (9:1 en volumes) en récoltant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. L'huile obtenue (1,6 g) est mise en solution dans 12 cm³ d'eau distillée
20 et la solution est filtrée. Après lyophilisation, on obtient 1,52 g de 2,6-bis(2-méthoxyéthylloxyméthyl)pyridine sous forme d'une huile mobile jaune [Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,29 (s, 6H : les 2 OCH₃); 3,53 et 3,66 (2 mts, 4H chacun : OCH₂CH₂O); 4,57 (s, 4H : les 2 ArCH₂O); 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H : =CH en 3 et =CH en 5); 7,83 (t, J = 8 Hz,
25 1H : =CH en 4).

Exemple 25

A une solution de 5,40 g de 2,5-diméthylpyrazine dans 150 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute 0,33 g de peroxyde de benzoyle et

13,30 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé durant 24 heures à une température voisine du reflux puis le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et filtré. A la solution obtenue on ajoute une solution de 7.32 g de N-méthylglucamine dans 60 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le

5 mélange réactionnel est chauffé à une température voisine du reflux durant 4 heures puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle (10 g) est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,020-0,045 mm) en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20% (24:6:1 en volumes) pour les 13 premières fractions et

10 chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12:6:2 en volumes) pour les suivantes, en récoltant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. L'huile jaune obtenue (1,3 g) est à nouveau purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,020-0,045 mm) en éluant avec

15 un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20% (24:6:1 en volumes), en récoltant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. L'huile jaune obtenue (0.6 g) est cristallisée dans un mélange méthanol-méthylethylcétone-acétone. Le solide est filtré puis séché à poids constant

20 pour conduire à 0,10 g de N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine sous forme d'un solide beige [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 2,42 (s large, 6H : NCH₃); 2,72 et 2,83 (2 dd, respectivement J = 13 et 8 Hz et J = 13 et 4 Hz, 2H chacun : NCH₂); 3,40 et 3,59 (2 dd, respectivement J = 11 et 5,5 Hz et J = 11 et 2,5 Hz, 2H chacun : OCH₂ en α); de 3,40 à 3,55 (mt, 4H : CH en ζ et CH en η); 3,67 (d, J = 2,5 Hz, 2H : CH en ε); 3,88 (mt, 2H : CH en d); 3,99 (AB limite, 4H : ArCH₂N); 8,71 (s, 2H : =CH).

25

Exemple 26

A une solution de 1,1 g de 2,6-diaminopyridine dans 20 cm³ de toluène on ajoute 5 g de chlorure de l'acide (2,2-bisacétoxyméthyl) propanoïque. Le mélange réactionnel est agité pendant 72 heures à 20°C. La suspension
5 jaune obtenue est filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle (3,46 g) est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,020-0,045 mm) en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20% (12:6:1 en volumes) en récoltant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont
10 réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile orange est reprise dans 10 cm³ d'eau distillée et la solution est filtrée. Après lyophilisation, on obtient 0,230 g de 2,6-bis-N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-ylamido)pyridine-2,6-bis-N,N'-(1,3-dihydroxy-2-méthylprop-2-ylamido)pyridine sous forme d'une huile jaune [Spectre de R.M.N. ¹ H (300
15 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,04 (s, 6H : les 2 CH₃); 3,59 (s, 8H : les 4 CH₂O); de 5,00 à 5,45 (mf, 4H : les 4 OH); 7,78 (mt, 3H : H aromatiques de la pyridine); 9,89 (s, 2H : les 2 CONH)].

Le chlorure de l'acide 2,2-bis(acétoxyméthyl)propionique peut être préparé selon la méthode décrite par I. Henrik, J. Amer. Chem. Soc. 118, 6388-95
20 (1996).

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ce sont des hypoglycémiants.

L'activité hypoglycémiante des composés de formule (I) a été déterminée sur la réponse hyperglycémique à l'administration de glucose par la voie orale
25 chez la souris normoglycémique, selon le protocole suivant :

Des souris Swiss albinos pesant entre 22 et 26 g sont laissées à jeun pendant 2 heures. A la fin de cette période, la glycémie est mesurée et,

immédiatement après, une dose de glucose (2 g/kg) est administrée par voie orale. Trente minutes plus tard, la glycémie est mesurée encore une fois. Les souris qui répondent par une hyperglycémie supérieure à 170 mg/dl sont sélectionnées et utilisées pour détecter l'activité hypoglycémiante des composés selon l'invention.

Les souris ainsi choisies sont réparties en groupes d'au moins 10 animaux. Des groupes distincts reçoivent une solution de 3 à 50 mg/kg du produit à tester dans un véhicule tel que l'eau ou un mélange de méthylcellulose/tween^{*} et eau ou du véhicule une fois par jour par tubage gastrique. Le traitement dure 4 jours. Au 4^{ème} jour, après le dernier traitement, les animaux reçoivent une dose de glucose (2 g/kg) et la glycémie est mesurée 20 à 40 minutes plus tard. Le pourcentage d'inhibition de la réponse hyperglycémique à l'administration de glucose est calculée par rapport à la réponse mesurée dans le groupe traité par le véhicule.

Dans ce test, les composés selon l'invention présentent un pourcentage d'inhibition de la glycémie supérieur ou égal à 10%.

Les composés de formule générale (I) selon l'invention présentent une faible toxicité. Leur DL50 est supérieure à 2000 mg/kg par voie orale chez la souris.

En thérapeutique humaine, ces produits sont utiles dans la prévention et le traitement du diabète et notamment du diabète de type II (NID diabète), du diabète de l'obèse, du diabète de la cinquantaine, du diabète métabolique, du diabète du sujet âgé et du diabète léger. Ils peuvent être utilisés en complément de l'insulinothérapie dans le diabète insulino dépendant où ils permettent de diminuer progressivement la dose d'insuline, le diabète instable, le diabète insulino-résistant, en complément des sulfamides hypoglycémiants quand ceux-ci ne déterminent pas de baisse suffisante de

* Trademark

la glycémie. Ces produits peuvent être utilisés également dans les complications du diabète telles que les hyperlipémies, les troubles du métabolisme lipidique, les dyslipémies, l'obésité. Ils sont aussi utiles dans la prévention et le traitement des lésions d'athérosclérose et leurs complications (coronopathies, infarctus du myocarde, cardiomyopathies, évolution de ces trois complications vers l'insuffisance ventriculaire gauche, artériopathies diverses, artérites des membres inférieurs avec claudication et évolution vers les ulcères et la gangrène, insuffisance vasculaire cérébrale et ses complications, impuissance sexuelle d'origine vasculaire), la rétinopathie diabétique et de toutes ses manifestations (augmentation de la perméabilité capillaire, dilatation et thrombose capillaire, microanévrismes, shunt artérioveineux, dilatation veineuse, hémorragies ponctiformes et maculaires, exudats, oedèmes maculaires, manifestations de la rétinopathie proliférante : néovaisseaux, cicatrices de rétinite proliférante, hémorragies du vitrée, décollement de la rétine), la cataracte diabétique, la neuropathie diabétique dans ses diverses formes (polyneuropathies périphériques et ses manifestations telles que paresthésies, hyperesthésies et douleurs, mononeuropathies, radiculopathies, neuropathies autonomes, amyotrophies diabétiques), les manifestations du pied diabétique (ulcères des extrémités inférieures et du pied), la néphropathie diabétique dans ses deux formes diffuse et nodulaire, l'athéromatose (élévation des HDL lipoprotéines favorisant l'élimination du cholestérol à partir des plaques d'athérome, baisse des LDL lipoprotéines, baisse du rapport LDL/HDL, inhibition de l'oxydation des LDL, diminution de l'adhésivité plaquettaire), des hyperlipémies et des dyslipémies (hypercholestérolémies, hypertriglycéridémies, normalisation du taux des acides gras, normalisation de l'uricémie, normalisation des apoprotéines A et B), de la cataracte, de l'hypertension artérielle et ses conséquences.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé selon l'invention ou une combinaison de ces produits, 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
5 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
10 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.

15 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des 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
20 exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le pro-
25 pylèneglycol, 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 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
 5 de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

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 polyéthylène-glycols.

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

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 150 mg et 600 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses
 15 unitaires allant de 50 mg à 200 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 :

20 EXEMPLE A

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

25	- Produit actif.....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg

- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 1 mg

EXEMPLE B

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

- Produit actif 50 mg
- Lactose..... 104 mg
- Cellulose..... 40 mg
- Polyvidone..... 10 mg
- 10 - Carboxyméthylamidon sodique..... 22 mg
- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 2 mg
- Silice colloïdale..... 2 mg
- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de
- 15 titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

EXEMPLE C

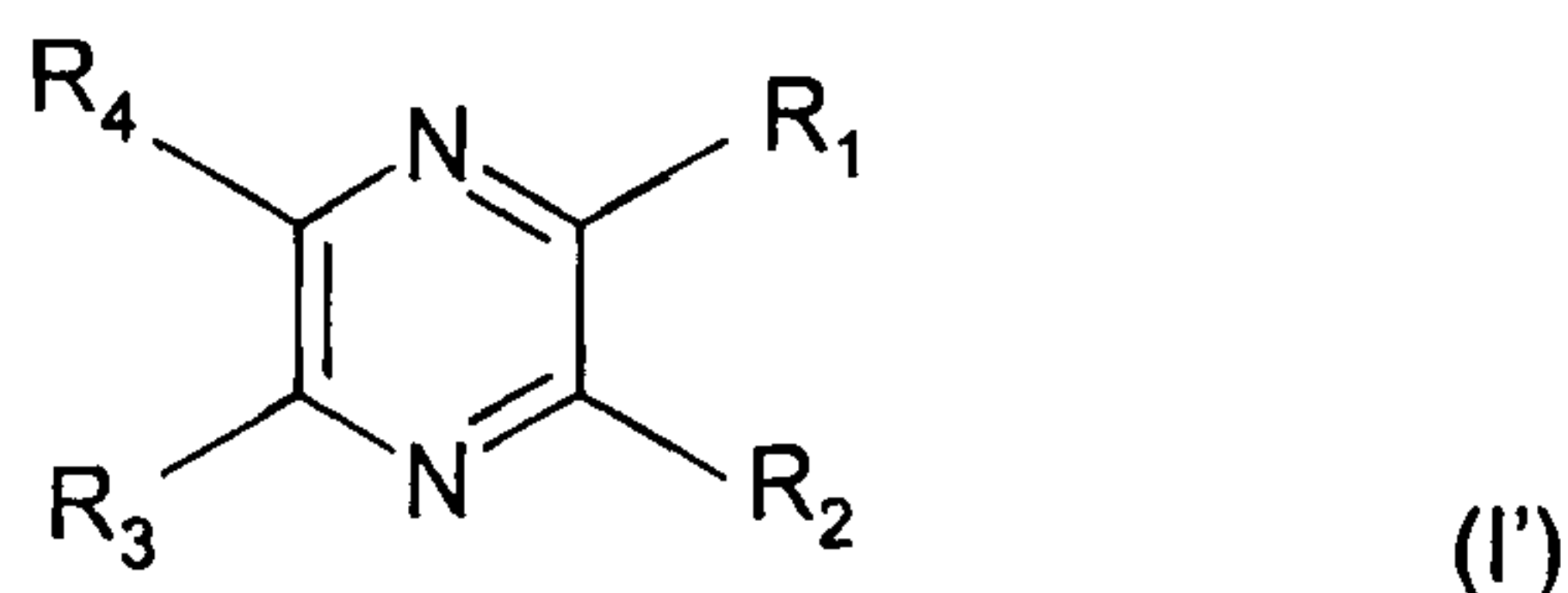
On prépare une solution injectable contenant 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Produit actif..... 50 mg
- 20 - Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- 25 - Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau.....q.s.p. 4 ml

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale (I) pour la préparation de compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement ou la prévention du diabète et les complications du diabète.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule :



dans laquelle

R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$,

10 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène,

avec R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

R_6 représentant un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

20 les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

2. La composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le composé de formule (I') est choisi parmi les composés suivants :

$-\text{N},\text{N}'\text{-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide}$,
 $-\text{N},\text{N}'\text{-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide}$,

- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-10 2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-20 2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- 30 -N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,

- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- 10 -N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- 20 -N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide,
- N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-dicarboxamide,
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- 30 -N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-N'-méthyl-N'(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

10 -N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N-méthyl-N-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N,N,N',N'-tétrakis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

20 -N-méthyl-N-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N,N,N',N'-tétrakis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N,N'-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

-N-méthyl-N-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-N'-méthyl-N'-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

-N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,

30 -N,N'-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,

- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-N'-méthyl-N'-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-N'-méthyl-N'-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- 10 -N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N,N',N'-tétrakis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-N'-méthyl-N'-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- 20 -N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N,N'-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine,
- N-méthyl-N-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-N'-méthyl-N'-[1,1-di-(hydroxyméthyl)-éth-1-yl]-pyrazine-2,6-diméthanamine,
- 2,5-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(2-hydroxyéthylloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-[(2R)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 30 -2,5-bis-[(2S)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[(2R)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,

- 2,6-bis-[(2S)-2,3-dihydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,5-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,6-bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-yloxyméthyl)-pyrazine,
- 2,5-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 10 -2,5-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthyloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,5-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- 2,6-bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-yloxyméthyl]-pyrazine,
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-N,N'-(2-hydroxyéthylamido)-2,6-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-2,5-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2-hydroxyéthylamido)]-2,6-pyrazine,
- bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)-2,6-pyrazine,
- 20 -bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-2,5-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2,3-dihydroxyprop-1-ylamido)]-2,6-pyrazine,
- bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido))-2,5-pyrazine,
- bis-(N-méthyl-((1,3-dihydroxyprop-2-ylamido))-2,6-pyrazine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(2,3,4-trihydroxybut-1-ylamido)-2,6-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-2,5-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl amido)]-2,6-pyrazine,
- bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-2,5-pyrazine,
- bis-(1,3,4-trihydroxybut-2-ylamido)-2,6-pyrazine,
- 30 -bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-2,5-pyrazine,
- bis-[N-méthyl-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl amido)]-2,6-pyrazine,

- bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-2,5-pyrazine,
- bis-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]-2,6-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-2,5-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[2-(hydroxyméthyl)-3-hydroxyprop-1-ylamido]]-2,6-pyrazine,
- bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-2,5-pyrazine,
- bis-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]-2,6-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-2,5-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1,1-tri-(hydroxyméthyl)-méthylamido]]-2,6-pyrazine,
- bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-2,5-pyrazine,
- 10 -bis-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]-2,6-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-2,5-pyrazine,
- bis-[[N-méthyl-[1,1-di(hydroxyméthyl)-éth-1-ylamido]]-2,6-pyrazine,

et un sel d'un tel composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

3. La composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle dans la formule (I')

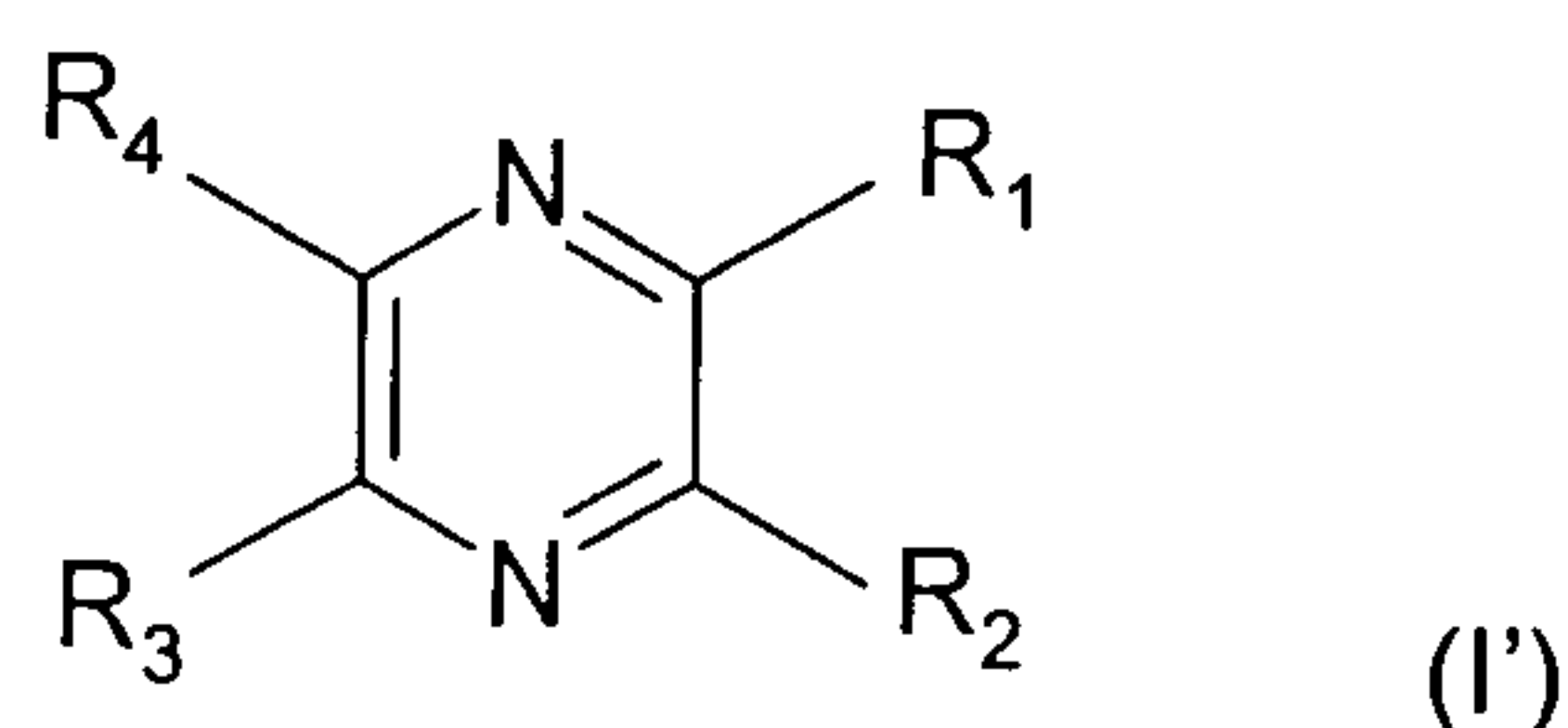
- R_1 représente un radical $-CO-NR_5R_6$, $-CO-N(CH_2-(CHOH)_n-CH_2OH)_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-CH_2-NR_5R_6$, ou
- 20 $-CH_2-N(CH_2-(CHOH)_y-CH_2OH)_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, et l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , R_2 représente un atome d'hydrogène, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_6 représente un radical $-CH_2-(CHOH)_m-CH_2OH$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-alk-O-alk-CH_2OH$, $-alk-O-alk$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-CH(CH_2OH)_2$, ou $-C(CH_2OH)_3$,

les radicaux alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone, leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

4. La composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle un composé de formule (I') est choisi parmi les composés suivants :

- N,N'-bis-[(tris-(hydroxyméthyl)méthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide ;
 - N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
 - N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
 - N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
 - N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
 - bis-{N-[2(R,S)-3-dihydroxyprop-1-yl]-N-méthyl}-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
 - N,N'-bis-(2-méthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide ;
 - N,N'-bis-(2-hydroxyéthyl-oxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide ;
- 10 - N,N'-bis(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine ;
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine ;
 - N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine ;
 - N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine;
- ou un sel d'un tel composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

5. Un composé de formule :



dans laquelle

- 20 R₁ représente un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂,

-CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, -CH₂-O-R₆, -NR₅-CO-R₆, -CH₂-NR₅R₆, -CH₂-N(CH₂OH)₂, -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, -CH₂-N(CH(CH₂OH)₂)₂, ou -CH₂-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂,

l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R₁, et

R₂ représente un atome d'hydrogène,

avec

R₅ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

- 10 R₆ représentant un radical -CH₂-(CHOH)_m-CH₂OH dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, -alk-O-alk-CH₂OH, -alk-O-alk, dans lesquels alk représente un radical alkyle, -CH(CH₂OH)₂, -C(CH₂OH)₃, -C(CH₃)(CH₂O)₂-CH₂-CH(CH₂OH)₂ ou -CH(CH₂OH)(CHOH)_x-CH₂OH dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

6. Le composé de formule (I') telle que définie dans la revendication 5 et pour laquelle :

- 20 R₁ représente un radical -CO-NR₅R₆, -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, -CH₂-NR₅R₆, ou -CH₂-N(CH₂-(CHOH)_y-CH₂OH)₂ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R₁, et R₂ représente un atome d'hydrogène, avec R₅ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R₆ représentant un radical -CH₂-(CHOH)_m-CH₂OH dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, -alk-O-alk-CH₂OH, -alk-O-alk, dans lesquels alk représente un radical alkyle, -CH(CH₂OH)₂, ou -C(CH₂OH)₃,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

7. Le composé de formule (I') telle que définie dans la revendication 5 choisi parmi les composés suivants :

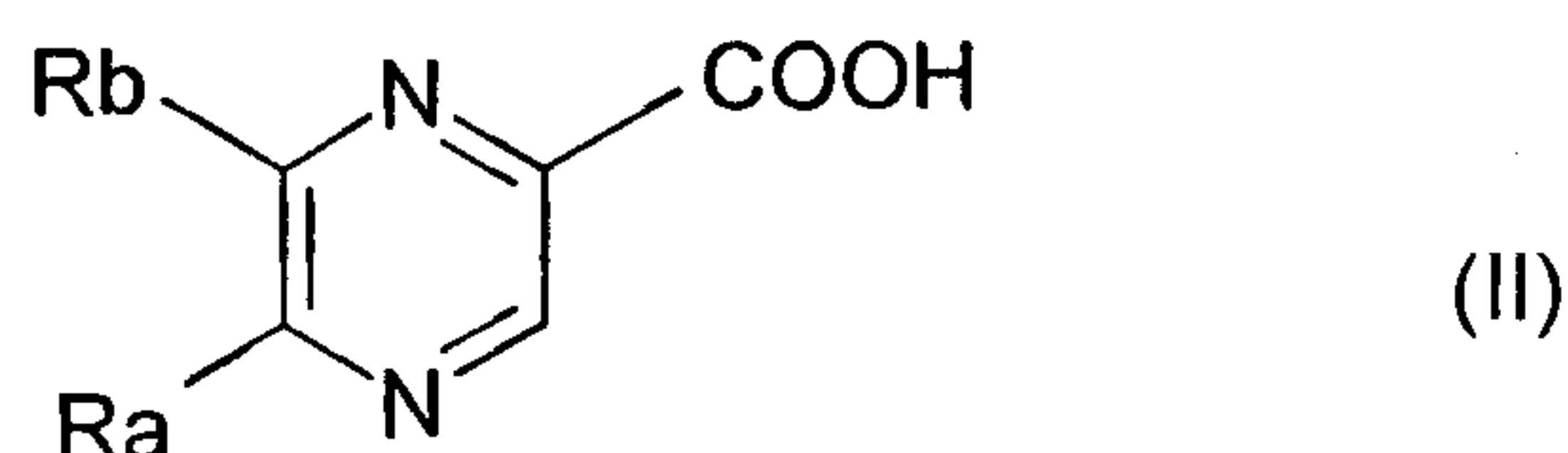
- N,N'-bis-[(tris-(hydroxyméthyl)méthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide ;
- N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
- 10 - N,N'-bis-(2,3-dihydroxyprop-1-yl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
- bis-{N-[2(R,S)-3-dihydroxyprop-1-yl]-N-méthyl}-pyrazine-2,5-dicarboxamide;
- N,N'-bis-(2-méthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide ;
- N,N'-bis-(2-hydroxyéthoxyéthyl)-pyrazine-2,5-dicarboxamide ;
- N,N'-bis(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine ;
- N,N,N',N'-tétrakis(2-hydroxyéthyl)-pyrazine-2,5-diméthanamine;
- N,N'-bis-(1,3-dihydroxyprop-2-yl)-pyrazine-2,5-diméthanamine ;
- N-méthyl-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-N'-méthyl-N'[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxyhex-1-yl]-pyrazine-2,5-diméthanamine

20

et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie dans la revendication 5, dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NR_5R_6$,

-CO-N(CH(CH₂OH)₂)₂, -CO-N(CH₂OH)₂, -CO-N(CH₂-CH(CH₂OH)₂)₂, ou
 -CO-N(CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH)₂, l'un des substituants R₃ ou R₄ représente un atome
 d'hydrogène et l'autre est identique à R₁, et R₂ représente un atome d'hydrogène,
 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle l'un des substituants Ra ou Rb représente un radical carboxy et
 l'autre un atome d'hydrogène, ou un dérivé réactif de ce diacide, sur une amine
 HNRcRd (III) dans laquelle :

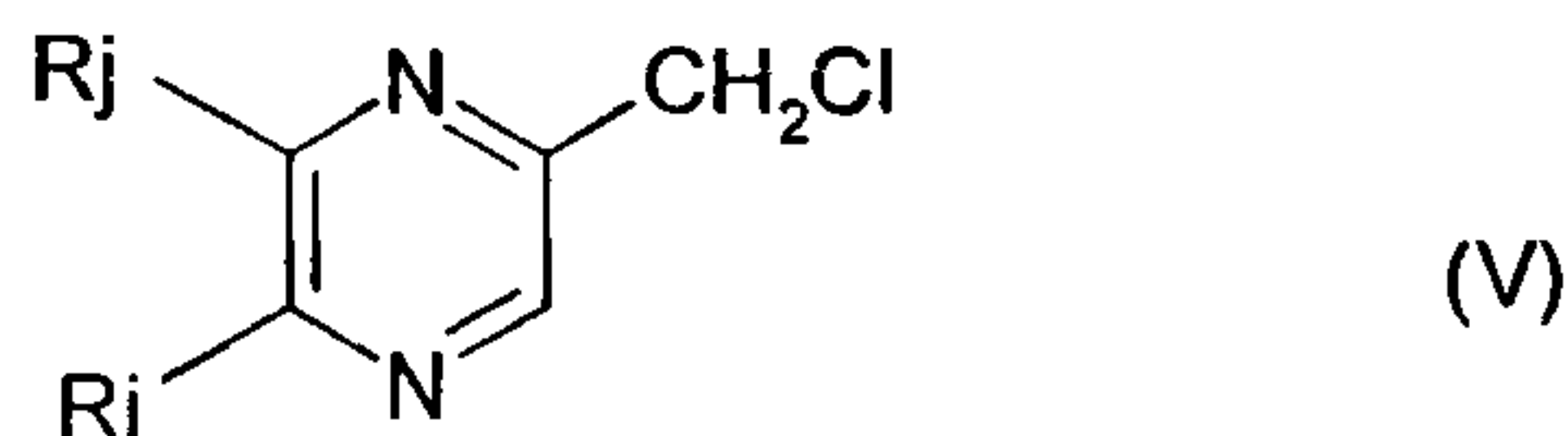
- 10 soit Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rd représente un
 radical -CH₂-(CHOH)_m-CH₂OH dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4,
 -alk-O-alk-CH₂OH, -alk-O-alk, dans lesquels alk représente un radical alkyle,
 -CH(CH₂OH)₂, -C(CH₂OH)₃, ou -CH(CH₂OH)(CHOH)_x-CH₂OH
 dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

soit Rc et Rd sont identiques et représentent chacun un radical
 -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, -CH(CH₂OH)₂,
 -CH₂OH ou -CH₂-CH(CH₂OH)₂,

- les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou
 20 ramifiée, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide
 minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

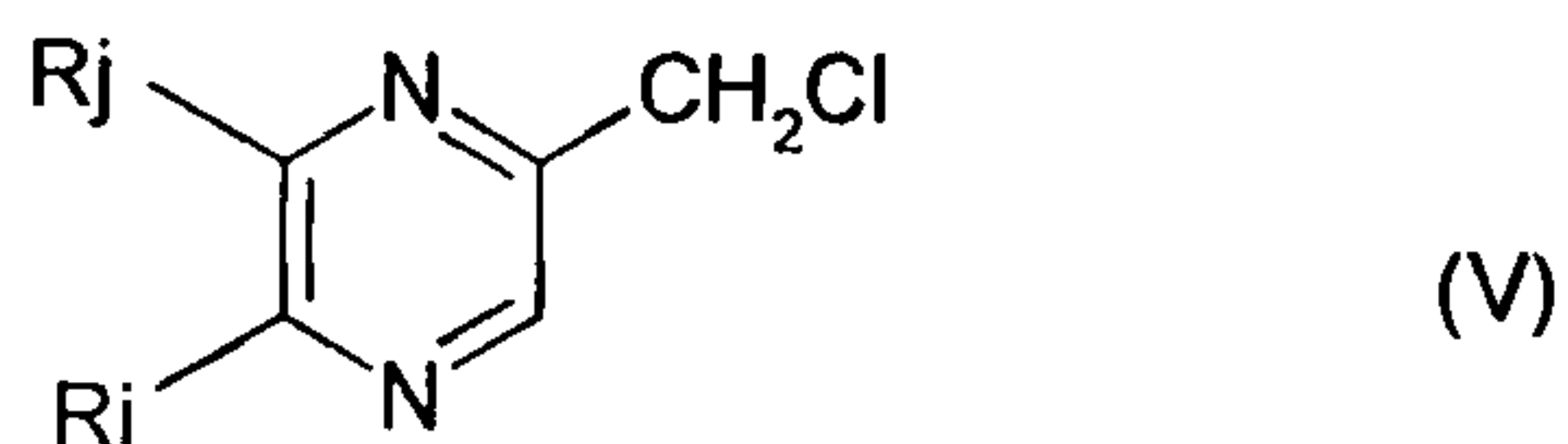
9. Procédé de préparation du composé de formule (I') telle que définie dans la
 revendication 5, pour laquelle R₁ représente un radical -CH₂-O-R₆, l'un des
 substituants R₃ ou R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à
 R₁, et R₂ représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un
 dérivé de formule :

69



dans laquelle l'un des substituants Ri ou Rj représente un radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et l'autre un atome d'hydrogène sur un dérivé R_6OH (VI) pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la revendication 5, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie dans la revendication 5, pour laquelle R_1 représente un radical $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2(\text{CHOH})_y\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou
- 10 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

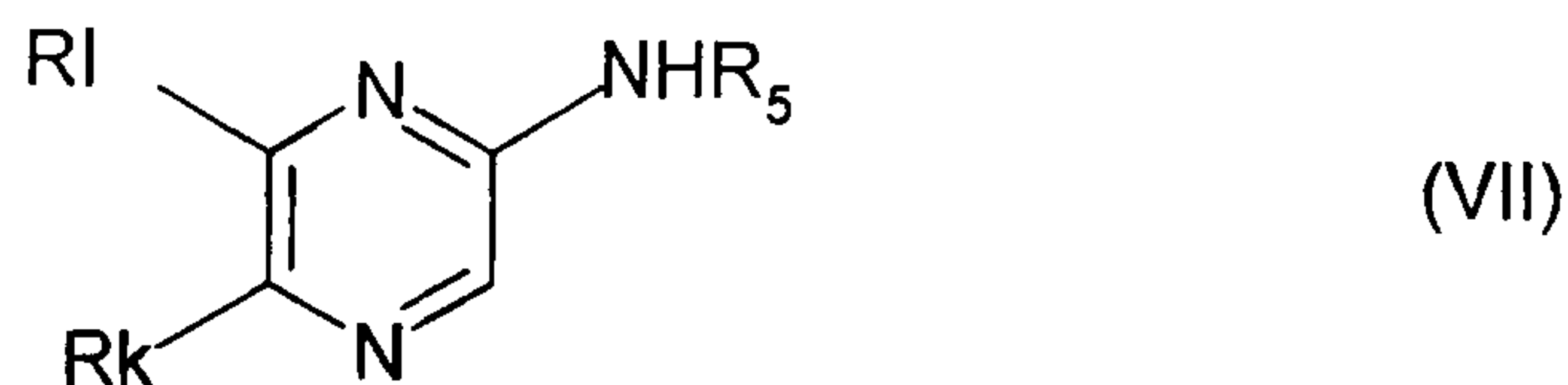


- dans laquelle l'un des substituants Ri et Rj représente un radical $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et l'autre un atome d'hydrogène sur une amine HNRcRd (III) dans laquelle
- soit Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rd représente un radical $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_m\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk-O-alk-CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk-O-alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, ou
- 20 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOH})_x\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

soit R_c et R_d sont identiques et représentent un radical $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4 ou $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie dans la revendication 5, pour laquelle R_1 représente un radical $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

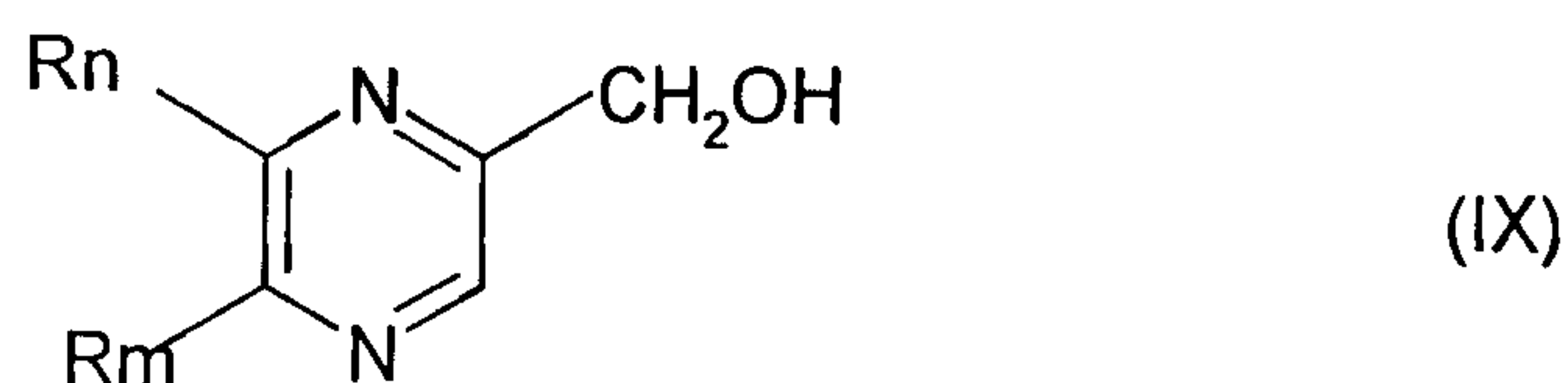


10

dans laquelle R_5 a les mêmes significations que dans la revendication 5 et l'un des substituants R_k ou R_l représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical NHR_5 dans lequel R_5 a les mêmes significations que dans la revendication 5, sur un dérivé $\text{HOOC}-\text{R}_6$ (VIII) pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la revendication 5 ou un dérivé réactif de cet acide, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation d'un composé de formule (I') telle que définie dans selon la revendication 5, pour laquelle R_1 représente un radical $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$ dans lequel R_6 représente un radical $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

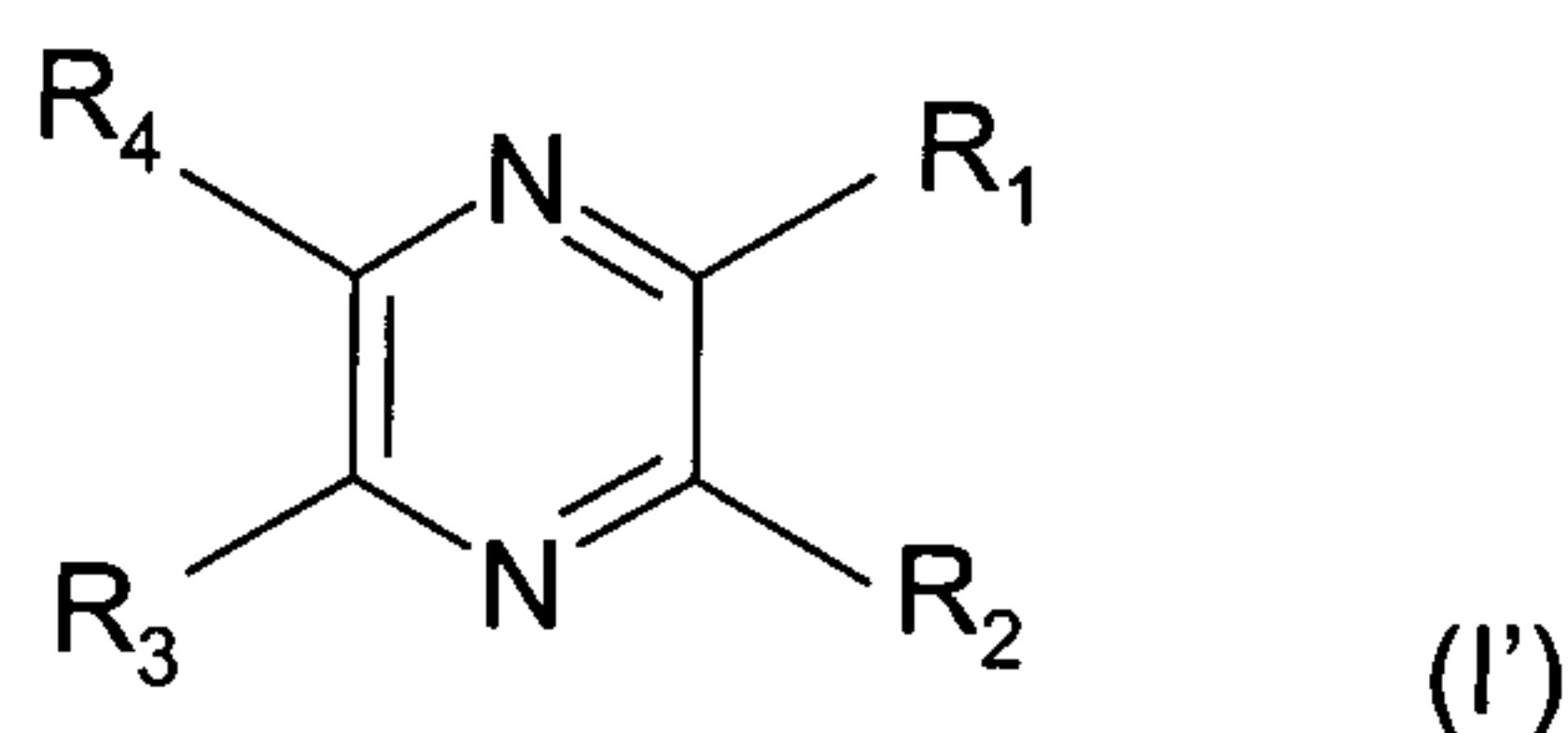
20



dans laquelle l'un des substituants R_m ou R_n représente un radical $-\text{CH}_2\text{OH}$ et l'autre un atome d'hydrogène sur un dérivé Hal-alk-O-alk (X) pour lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène, on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

13. Le procédé selon la revendication 12, dans lequel Hal représente un atome de chlore ou de brome.

14. Utilisation d'un composé de formule



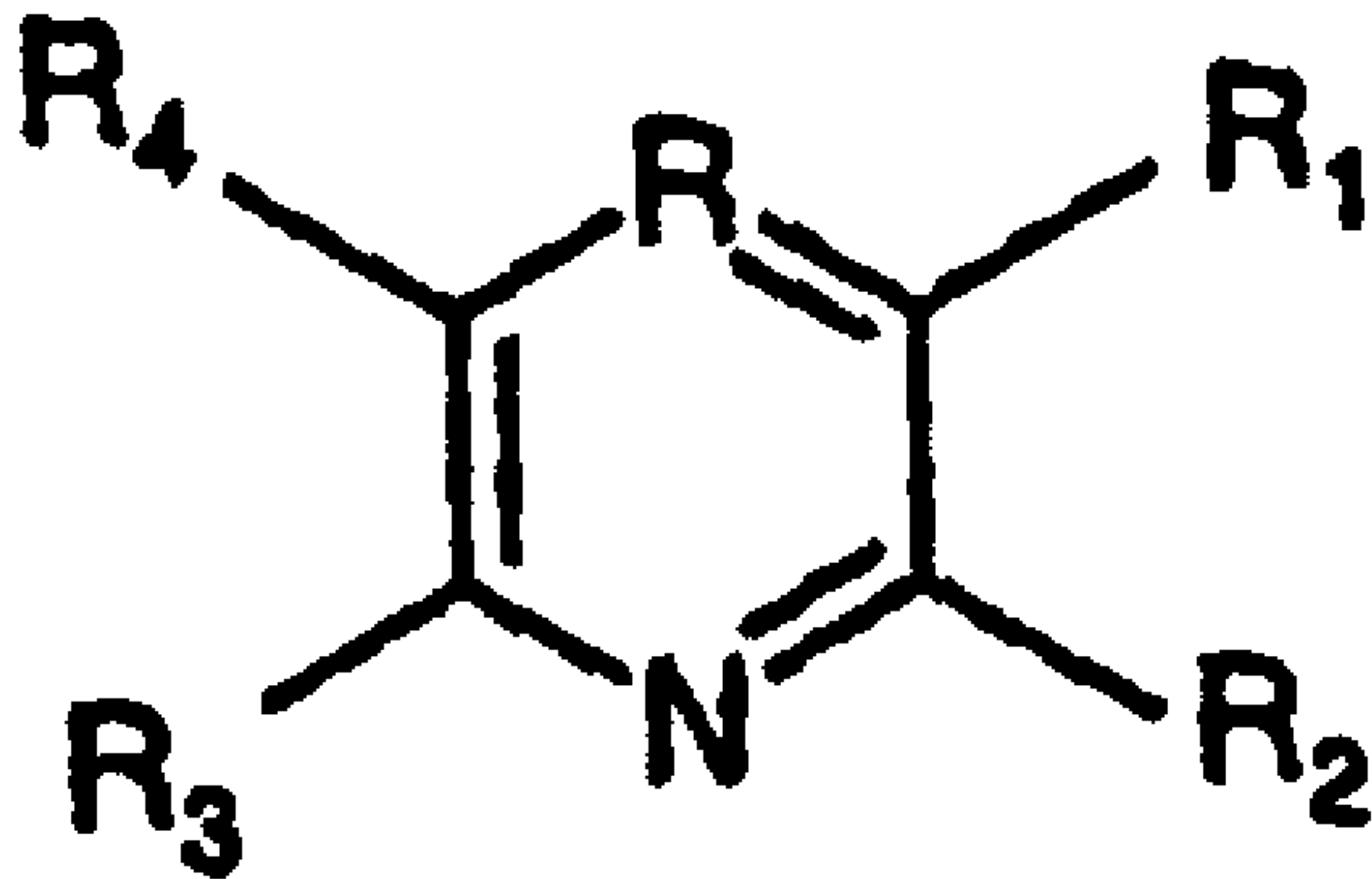
10 dans laquelle

R_1 représente un radical $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2\text{OH})_2$ dans lequel y est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)_2$, l'un des substituants R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre est identique à R_1 , et R_2 représente un atome d'hydrogène, avec

20 R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R_6 représentant un radical $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_m-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel m est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, dans lesquels alk représente un radical alkyle, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CHOH})_x-\text{CH}_2\text{OH}$ dans lequel x est égal à 1, 2, 3 ou 4,

les radicaux alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement ou la prévention du diabète et des complications du diabète.



(I)