

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 09.11.01.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 16.05.03 Bulletin 03/20.

56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71) Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA SA Société ano-  
nyme — FR.

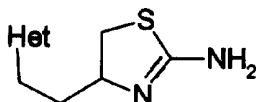
72) Inventeur(s) : BACQUE ERIC, BIGOT ANTONY,  
CARRY JEAN CHRISTOPHE et MIGNANI SERGE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-HETEROARYLETHYL-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NO-  
SYNTHASE INDUCTIBLE.

57) La présente invention concerne l'utilisation de dérivés  
2-amino-4-hétéroaryléthylthiazoline de formule (I)

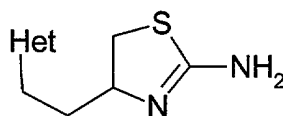


dans laquelle Het représente un radical thiényle, pyrimi-  
dyle, pyridyle ou thiazolyle ou leurs sels pharmaceutique-  
ment acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase  
inductible.



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

- 5 La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de 2-amino-4-hétéroaryléthyl-thiazoline de formule :



(I)

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

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

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

- 25 Trois isoformes de NOS, dont deux sont constitutives et une inductible, sont connues :

- une NOS neuronale (NOS-1 ou nNOS) a été isolée et clonée à l'origine à partir de tissu nerveux où c'est une enzyme constitutive. La NOS-1 produit du NO en réponse à divers stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires selon un mécanisme dépendant du calcium et de la calmoduline.

5 - une NOS inductible (NOS-2 ou iNOS) peut être induite en réponse à des stimuli immunologiques tels que par exemple des cytokines ou des antigènes bactériens dans différentes cellules tels que par exemple les macrophages, les cellules endothéliales, les hépatocytes, les cellules gliales, ainsi qu'un grand nombre d'autres types de cellules. L'activité de cette isoforme n'est pas régulée par le calcium. C'est pourquoi  
10 une fois induite elle produit de grandes quantités de NO sur des durées prolongées.

- une NOS endothéliale (NOS-3 ou eNOS) est constitutive et calcium/calmoduline dépendante. Elle a été identifiée à l'origine dans les cellules de l'endothélium vasculaire où elle génère du NO en réponse à des stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires.

15 Le NO produit par les isoformes constitutives neuronales et endothéliales (NOS-1 et NOS-3) est généralement impliqué dans des fonctions de signalisation intercellulaire. Par exemple, les cellules endothéliales qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins induisent la relaxation des cellules musculaires lisses sous-jacentes *via* la production de NO. Il contribue ainsi à la régulation de la pression artérielle.

20 Le NO produit en grande quantité par l'isoforme inductible NOS-2 est, entre autre, impliqué dans les phénomènes pathologiques associés aux processus inflammatoires aigus et chroniques dans une grande variété de tissu et d'organes.

25 Une production excessive de NO par induction de NOS-2 participe ainsi de pathologies dégénératives du système nerveux comme par exemple la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie. De même, en dehors du système nerveux central, l'induction de

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

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

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

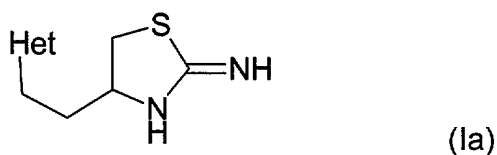
25 La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de 2-amino-4-hétéroaryléthyl-thiazoline de formule (I) dans laquelle :

Het représente un radical 2-thiényle, 3-thiényle, 2-pyrimidyle, 5-pyrimidyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle, 2-thiazolyle, 4-thiazolyle ou 5-thiazolyle pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter les maladies dans

lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée.

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

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



10 Ces tautomères font également partie de l'invention.

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

4-(2-pyridin-2-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

4-(2-pyridin-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

15 4-(2-pyridin-4-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

4-(2-thiën-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et plus particulièrement les composés suivants :

20 (+)-(4R)-4-(2-pyridin-2-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

(+)-(4R)-4-(2-pyridin-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

(+)-(4R)-4-(2-pyridin-4-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

(4R)-4-(2-thién-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés utiles selon l'invention et particulièrement préférés on peut citer

5 le composé suivant :

4-(2-thién-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et plus particulièrement le composé suivant :

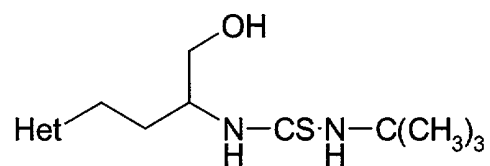
10 (4R)-4-(2-thién-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

ses tautomères ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel Het représente un radical 2-thiényle, 3-thiényle, 2-pyrimidyle, 5-pyrimidyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle,

15 2-thiazolyle, 4-thiazolyle ou 5-thiazolyle ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ses tautomères et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par cyclisation d'un dérivé de formule :



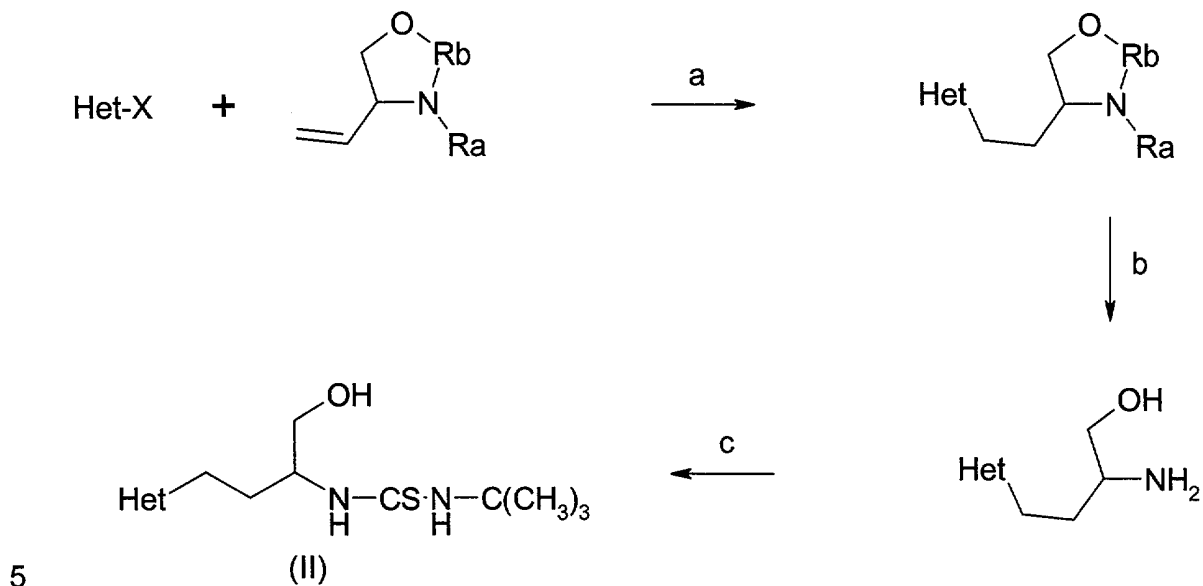
20

(II)

dans laquelle Het a la même signification que dans la formule (I).

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

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



dans ces formules Het a les mêmes significations que dans la formule (I), Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) et

10 Rb est un groupe protecteur de la fonction  $\beta$ -amino alcool tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence le groupe protecteur de la fonction amine est un radical acétyle ou *tert*-butyloxycarbonyl, et le groupe protecteur de la fonction  $\beta$ -amino alcool est un radical isopropylidène ou benzylidène. X représente un atome

15 d'halogène, de préférence brome ou iode, ou bien un radical perfluoroalkylsulfonate.

La réaction a s'effectue généralement en présence d'un dérivé du bore tel que le 9-borabicyclononane ou le disiamylborane au sein d'un solvant aromatique tel que le toluène ou bien d'un solvant étheré tel que le THF, à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Puis au milieu réactionnel

est ajoutée une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, suivi d'un complexe d'un métal de transition tel que le tétrakistriphénylphosphine de palladium ou bien le diphénylphosphinoferrocényl de dichlorure de palladium, suivi de HetX. Le mélange résultant est chauffé à la

5 température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction de déprotection b s'effectue avec un agent de déprotection pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine et Rb est un groupe protecteur de la fonction  $\beta$ -amino alcool par toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups

10 in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur de la fonction amine est un radical *tert*-butyloxy-carbonyle, et le groupe protecteur de la fonction  $\beta$ -amino alcool est un radical isopropylidène ou benzylidène, cette réaction s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température voisine de 25° C. On utilise en

15 général l'acide chlorhydrique 6N. Lorsque le groupe protecteur de la fonction amine est un radical acétyle, et le groupe protecteur de la fonction  $\beta$ -amino alcool est un radical isopropylidène ou benzylidène, cette réaction s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température proche du point d'ébullition du milieu réactionnel. On utilise en général l'acide chlorhydrique 6N.

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

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes

25 connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983)

ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

5 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.

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

15 Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de NO-synthase inductible ou NO-synthase de type 2 (NOS-2) et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement des désordres liés à une production excessive de NO telles que la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie, le diabète, l'athérosclérose, la myocardite, l'arthrite, l'arthrose, l'asthme, 20 le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, la péritonite, le reflux gastro-oesophagien, l'uveite, le syndrome de Guillain-Barré, la glomérulo-néphrite, le lupus érythémateux, le psoriasis, la croissance de certaines formes de tumeurs comme par exemple les épithéliomes, les adénocarcinomes ou les sarcomes, et les infections par des bactéries intracellulaires ou extracellulaires, gram-plus ou gram-moins.

25 Leurs activités en tant qu'inhibiteurs de NOS-2 et NOS-3 ont été déterminées par la mesure de la conversion de [<sup>3</sup>H]-L-arginine en [<sup>3</sup>H]-L-citrulline par, respectivement, une fraction enzymatique NOS-2 extraite de poumons de rats ou de souris préalablement traités par des lipopolysaccharides (10 mg/kg i.p. 6 heures avant le

recueil de tissu) et par une préparation commerciale de NOS-3 recombinante de bœuf. Les composés ont été incubés pendant 20 à 30 minutes à 37°C en présence de 5 µM (pour activité NOS-2) ou 10 µM (pour activité NOS-3) de [<sup>3</sup>H]-L-arginine, 1 mM de NADPH, 15 µM de tétrabioptérine, 1µM de FAD, 0.1 mM de DTT dans un tampon

5 HEPES (50 mM, pH 6,7) contenant 10 µg/ml de calmoduline et 1.25 mM de CaCl<sub>2</sub> lorsque l'activité NOS-3 a été mesurée. L'incubation a été arrêtée par addition de tampon HEPES froid (100 mM, pH 5,5) contenant 10 mM d'EGTA et 500 mg d'une résine cationique échangeuse d'ion (AG50W-X8, contre-ion : Na<sup>+</sup>) pour séparer la [<sup>3</sup>H]-L-arginine de la [<sup>3</sup>H]-L-citrulline. Après 5 min de décantation, la radioactivité

10 restant dans la phase liquide a été mesurée dans un compteur à scintillation en présence d'un liquide scintillant approprié. Le rendement de la récupération de la L-[<sup>3</sup>H]citrulline formée a pu être estimée en utilisant de la L-[ureido-<sup>14</sup>C]-citrulline comme standard externe.

L'activité NOS-2 ou NOS-3 a été exprimée en picomole(s) de [<sup>3</sup>H]-L-citrulline

15 formée par minute et par milligramme de protéine contenu dans le milieu réactionnel.

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

La sélectivité est mesurée par le rapport CI<sub>50</sub> NOS-3 / CI<sub>50</sub> NOS-2. Cette sélectivité est supérieure à 30.

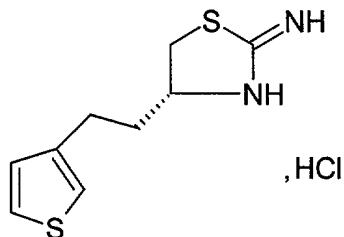
20 Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL<sub>50</sub> est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

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

Exemple 1 :

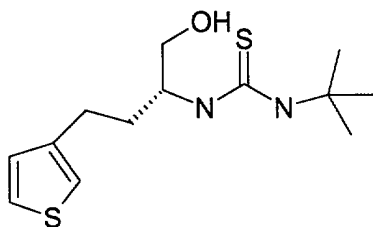
(4R)-4-(2-Thién-3-yl-éthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine, chlorhydrate

10



Un mélange 0,72 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thiényl-3-yléthyl)éthyl]-thiourée dans 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N est chauffé sous agitation magnétique à une température voisine de 100°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu obtenu est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol et de nouveau concentré selon les conditions décrites ci-dessus. Le résidu d'évaporation est trituré dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, filtré, lavé par 2 fois 2 cm<sup>3</sup> d'éthanol et par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Le produit est séché dans l'étuve sous vide (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,28 g de (4*R*)-4-(2-thiényléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine, chlorhydrate, sous forme d'un solide beige fondant aux environs de 150°C. Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : de 1,85 à 2,10 (mt : 2H) ; 2,70 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,45 (mt : 1H) ; 3,69 (dd, J = 11 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,21 (mt : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,26 (mt : 1H) ; 7,50 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; 9,10 (mf : 1H) ; 9,61 (mf : 1H) ; 10,27 (s large : 1H).

*N*-(*tert*-Butyl)-*N'*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thiényl-3-yléthyl)éthyl]-thiourée



20

Une solution de 1,2 g de (2*R*)-2-amino-4-(3-thiényl)-1-butanol, chlorhydrate dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol, additionnée de 1,1 cm<sup>3</sup> de *tert*-butylisothiocyanate et de 1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine est agitée magnétiquement sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C, puis chauffée pendant 20 heures à une température voisine de 50°C.

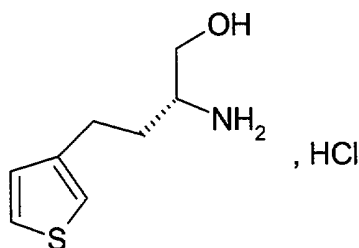
25

Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température

voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression d'argon (70 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 60-200  $\mu\text{m}$  ; diamètre 3,6 cm ; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 30  $\text{cm}^3$ . Les

5 fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,73 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thién-3-yléthyl)éthyl]thiourée, sous forme d'une huile incolore. Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,42 (s : 9H) ; de 1,60 à 1,95 (mt : 2H) ; 2,60 (t large,  $J = 8$  Hz : 2H) ; 3,38 (mt : 1H) ; 3,50 (mt : 1H) ; 4,26 (mf : 1H) ; 4,80 (mf : 1H) ; 7,01 (dd,  $J = 5$  et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,25 (mt : 2H) ; 7,20 (s : 1H) ; 7,46 (dd,  $J = 5$  et 3 Hz : 1H).

(2*R*)-2-Amino-4-(3-thiényl)-1-butanol, chlorhydrate

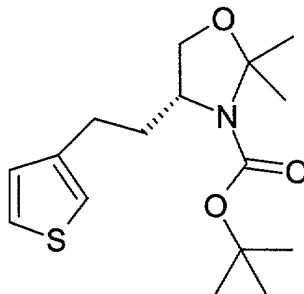


15

Une suspension de 1,8 g de 2,2-diméthyl-4-(2-thién-3-yl-éthyl)-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle dans 5  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N et 5  $\text{cm}^3$  de dioxane est agitée à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,3 g de (2*R*)-2-amino-4-(3-thiényl)-1-butanol, chlorhydrate sous forme d'une huile épaisse. Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : de 1,70 à 1,95 (mt : 2H) ; 2,70 (t large,  $J = 8$  Hz : 2H) ; 3,05 (mt : 1H) ; 3,50 (dd,  $J = 11$  et 6 Hz : 1H) ; 3,64 (dd,  $J = 11$  et 4 Hz : 1H) ; 7,02 (dd,  $J = 5$  et 1,5 Hz : 1H) ; 7,23 (d large,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,49 (dd,  $J = 5$  et 3 Hz : 1H) ; 8,02 (mf : 3H).

25

(4*R*)-2,2-Diméthyl-4-(2-thién-3-yl-éthyl)-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle



A une suspension de 1,5 g de (4R)-2,2-diméthyl-4-vinyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle dans 33 cm<sup>3</sup> de toluène, agitée sous atmosphère inerte, on ajoute 26,4 cm<sup>3</sup> d'une solution de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 70°C pendant 30 minutes. Le chauffage est retiré momentanément pour ajouter 5,3 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude 5N dans 2 cm<sup>3</sup> d'eau et au bout d'une minute, on ajoute 0,23 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,81 cm<sup>3</sup> de 3-bromo-thiophène. Le chauffage est ensuite poursuivi pendant 22 heures à une température voisine de 90°C. Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie (70 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 60-200 µm ; diamètre 3,6 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,8 g de (4R)-2,2-diméthyl-4-(2-thiényl-éthyl)-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle, sous forme d'une huile jaune. Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,45 (s : 9H) ; 1,54 (s : 6H) ; de 1,75 à 2,10 (mt : 2H) ; 2,65 (mt : 2H) ; 3,75 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 3,85 (mt : 1H) ; 3,94 (dd, J = 9 et 6 Hz : 1H) ; 6,99 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,40 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H).

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

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

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

dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

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

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

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

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 1 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,5 mg à 50 mg de substance active.

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

#### EXEMPLE A

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

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

#### 10 EXEMPLE B

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

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

#### EXEMPLE C

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

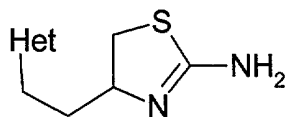
	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg

	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
5	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

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

## REVENDEICATIONS

1 Composés de formule (I)



(I)

- 5 dans laquelle Het représente un radical 2-thiényle, 3-thiényle, 2-pyrimidyle, 5-pyrimidyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle, 2-thiazolyle, 4-thiazolyle ou 5-thiazolyle
- leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 2 Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- 4-(2-pyridin-2-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(2-pyridin-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(2-pyridin-4-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 4-(2-thiën-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 15 leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 3 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- (+)-(4R)-4-(2-pyridin-2-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine
- 20 (+)-(4R)-4-(2-pyridin-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

(+)-(4R)-4-(2-pyridin-4-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

(4R)-4-(2-thiën-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

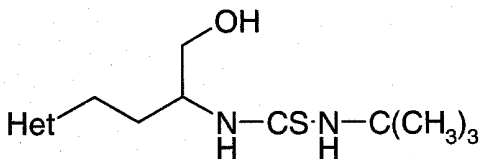
4 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utiliser pour préparer un  
5 médicament.

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

6 Médicament selon la revendication 4 caractérisés par le fait qu'il contient au moins  
10 un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2) est impliquée.

7 Médicament caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 à 3 pour son application thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson.

8 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule :



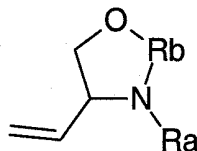
(II)

20 dans laquelle Het ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

9 Procédé de préparation selon la revendication 8 caractérisé en ce que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C.

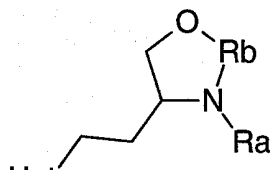
10 Procédé de préparation selon la revendication 9 caractérisé en ce que le milieu acide est préférentiellement de l'acide chlorhydrique 6N

11 Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 8 et dans laquelle Het a la même signification qu'à la revendication 1  
5 caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (IIa)



(IIa)

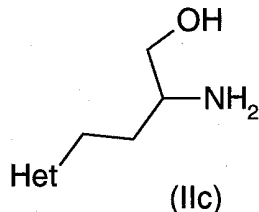
Ra un groupe protecteur de la formation amine et Rb est un groupement protecteur de la fonction  $\beta$ -amino alcool à l'action d'un dérivé de bore et X-Het afin d'obtenir un composé de formule (IIb)



(IIb)

10

que l'on soumet à l'action d'un agent de déprotection afin d'obtenir un composé de formule (IIc)

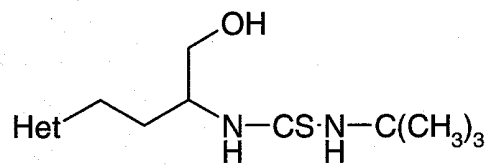


(IIc)

15

que l'on soumet à l'action du *tert*-butylisothiocyanate afin d'obtenir un composé de formule (II)

20



(II)

12 A titre de produits intermédiaires les composés II, IIb, IIc tels que définis à la revendication 11.

- 13 A titre de produits intermédiaires les composés *N*-(*tert*-Butyl)-*N'*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thién-3-yléthyl)éthyl]-thiourée ; (2*R*)-2-Amino-4-(3-thiényl)-1-butanol, chlorhydrate ; (4*R*)-2,2-Diméthyl-4-(2-thién-3-yl-éthyl)-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 613701  
FR 0114509

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 11, 10 juin 1960 (1960-06-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11021h, NOIKE Y: "Syntheses of quinolizine derivatives. VI. Syntheses of 3-aminoquinolizines. 1. Syntheses of dl-3-amino, dl-3-epiamino-, and dl-3-epidimethylaminoquinolizidines" XP002110770 * abrégé, en particulier composé X * & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 79, 1959, pages 1514-1518, -----	12	C07D333/10 A61K31/426 A61K31/381 A61P25/00 A61P25/16 A61P35/00 A61P29/00
X	SABAT M ET AL: "Synthesis of unnatural amino acids via Suzuki cross-coupling of enantiopure vinyloxazolidine derivatives" ORGANIC LETTERS, vol. 2, no. 8, 20 avril 2000 (2000-04-20), pages 1089-1092, XP002205081 * le document en entier *	12	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
D,A	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 juin 1994 (1994-06-09) * le document en entier *	1,6	C07D A61K A61P
D,A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 mai 1996 (1996-05-23) * le document en entier *	1,6	
D,A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 avril 1995 (1995-04-27) * le document en entier *	1,6	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 juillet 2002		Allard, M	
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  autre document de la même catégorie  A : arrière-plan technologique  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons</p> <p>.....  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0114509 FA 613701**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-07-2002

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9412165	A	09-06-1994	AU	5533094 A	22-06-1994
			CN	1095710 A	30-11-1994
			EP	0670720 A1	13-09-1995
			WO	9412165 A2	09-06-1994
			JP	8503940 T	30-04-1996
			SI	9300616 A	30-06-1994
			ZA	9308867 A	26-05-1995
WO 9614842	A	23-05-1996	AU	4149696 A	06-06-1996
			WO	9614842 A1	23-05-1996
WO 9511231	A	27-04-1995	AT	177078 T	15-03-1999
			AU	688811 B2	19-03-1998
			AU	8081194 A	08-05-1995
			CA	2173468 A1	27-04-1995
			CN	1137268 A ,B	04-12-1996
			DE	69416848 D1	08-04-1999
			DE	69416848 T2	08-07-1999
			DK	724570 T3	27-09-1999
			EP	0724570 A1	07-08-1996
			EP	0897912 A1	24-02-1999
			ES	2129679 T3	16-06-1999
			GR	3030167 T3	31-08-1999
			JP	9504028 T	22-04-1997
			NO	961403 A	09-04-1996
			RU	2136661 C1	10-09-1999
			US	6046211 A	04-04-2000
WO	9511231 A1	27-04-1995			
US	6071906 A	06-06-2000			
US	5854234 A	29-12-1998			