

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 24.02.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 31.08.01 Bulletin 01/35.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

⑦② Inventeur(s) : HARNETT JEREMIAH, AUGUET
MICHEL et CHABRIER DE LASSAUNIÈRE PIERRE
ETIENNE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : SOCIETE DE CONSEILS ADMINIS-
TRATIFS ET FINANCIERS S.C.A.F.

⑤④ NOUVEAUX DERIVES DE L'ACIDE LIPOIQUE, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE
MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

⑤⑦ L'invention a pour objet des nouveaux dérivés de l'aci-
de lipoïque, lesquels présentent une activité inhibitrice des
enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote
NO et l'ou sont des agents permettant la régénération d'an-
tioxydants ou d'entités piégeuses des formes réactives de
l'oxygène (ROS pour " reactive oxygen species ") et interve-
nant d'une façon plus générale dans le statut rédox des
groupement thiols. L'invention a également pour objet leurs
méthodes de préparation, les préparations pharmaceuti-
ques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeuti-
ques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des
NO-synthases et / ou en tant qu'agents intervenant d'une fa-
çon plus générale dans le statut rédox des groupement
thiols.

FR 2 805 537 - A1



**Nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, leur préparation, leur application
à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les
contenant**

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, lesquels présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou sont des agents permettant la régénération d'antioxydants ou d'entités piégeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*") et intervenant d'une façon plus générale dans le statut rédox des groupement thiols. Ces antioxydants ou entités piégeuses des formes réactives de l'oxygène peuvent être d'origine naturelle, comme par exemple la vitamine E ou le glutathion, ou d'origine synthétique comme certains produits piègeurs de ROS ou des produits présentant à la fois une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases et une activité piégeuse de ROS.

Des exemples de tels produits d'origine synthétique peuvent notamment être trouvés dans les demandes de brevet PCT WO 96/09653, WO 98/42696 et WO 98/58934.

L'invention concerne donc en particulier les dérivés correspondant à la formule générale (I) définie ci-après, leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des NO-synthases et / ou agents permettant la régénération d'antioxydants ou d'entités piégeuses des ROS et intervenant d'une façon plus générale dans le statut rédox des groupement thiols.

Compte tenu du rôle potentiel du NO, des ROS et du métabolisme du glutathion en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où le monoxyde d'azote et le métabolisme du glutathion ainsi que le statut rédox des groupement thiols sont impliqués, et notamment :

- troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires comprenant par exemple l'athérosclérose, la migraine, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus

cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragiques, les ischémies et les thromboses ;

- troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les infarctus cérébraux, l'hémorragie sub arachnoïde, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob et les maladies à prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, les encéphalopathies d'origine virale ou toxique, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires (anorexie, boulimie...) ;
- troubles du muscle squelettique et des jonctions neuromusculaires (myopathie, myosite) ainsi que les maladies cutanées ;
- les maladies prolifératives et inflammatoires comme par exemple l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la détresse respiratoire, la glomérulonéphrite, la cataracte, l'hypertension portale, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastro-intestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites, rhinites) ainsi que les hypersensibilités de contact ou retardées ;
- les transplantations d'organes ;
- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaques, les myopathies ;
- le cancer ;
- les maladies génétiques autosomiques comme la maladie d'Unverricht-Lundborg ;
- les maladies neurologiques associées à des intoxications (empoisonnement au Cadmium, inhalation de n-hexane, pesticide, herbicide), à des traitements (radiothérapie) ou à des désordres d'origine génétique (maladie de Wilson) ;
- l'impuissance liée au diabète ;

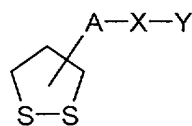
- toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou du métabolisme du glutathion et du statut rédox des groupement thiols.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du monoxyde d'azote ou d'un dysfonctionnement du métabolisme du glutathion (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, *J. Med. Chem.* **38**, 4343-4362, 1995 ; Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, *Free Radical Biology & Medicine* **19**, 227-250, 1995). C'est le cas notamment dans la maladie de Parkinson qui illustre l'invention (Beal MF, Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis, *Ann. Neurol.* **44**[Suppl 1], S110-S114, 1998; Donato A et al., Glutathione in Parkinson's disease: a link between oxidative stress and mitochondrial damage, *Ann. Neurol.* **32**, S111-S115, 1992). Dans ce contexte, les médicaments pouvant inhiber la formation du monoxyde d'azote ou rétablir la fonctionnalité biologique des groupements thiols ou du glutathion peuvent apporter des effets bénéfiques.

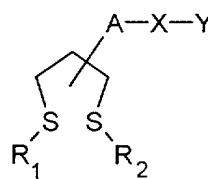
Par ailleurs les inventeurs ont déjà décrit dans des brevets antérieurs des inhibiteurs de NO Synthases et leur utilisation (brevets US 5,081,148 ; US 5,360,925), et plus récemment l'association de ces inhibiteurs avec des produits possédant des propriétés antioxydantes ou antiradicalaires (demande de brevet PCT WO 98/09653). Ils ont aussi décrit des dérivés d'amidines dans les demandes de brevet PCT WO 98/42696 et WO 98/58934 et des dérivés d'aminopyridines dans la demande de brevet PCT WO 00/02860. Ces dérivés d'amidines ou d'aminopyridines présentent la particularité d'être à la fois des inhibiteurs de NO Synthases et des inhibiteurs de ROS.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, leur préparation et leur application en thérapeutique.

L'invention concerne donc un produit de formule générale (I), caractérisée en ce qu'elle comprend les produits de sous-formules (Ia) et (Ib)



(Ia)



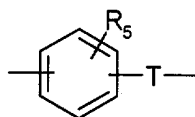
(Ib)

dans lesquelles

R_1 et R_2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

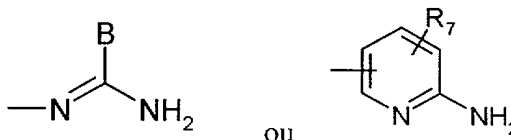
- A représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-NR_3CO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CONR_3-(CH_2)_n-$,
 5 $-(CH_2)_m-NR_3-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CONR_3-(CH_2)_p-NR_4-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_m-$,
 m et n étant des entiers de 0 à 6,
 p étant un entier de 2 à 6,
 et R_3 et R_4 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 10 linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical



- dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(CH_2)_i-$
 dans lequel i représente un entier compris entre 0 et 6, et R_5 représente un atome
 d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou
 15 un radical $-(CH_2)_m-Q$ dans lequel Q représente un atome halogène ou un radical
 hydroxy, cyano, amino, alkoxy, alkylamino ou dialkylamino, ou encore R_5 représente
 un hétérocycle de 5 à 6 chaînons dont les chaînons hétérocycliques sont choisis parmi
 les radicaux $-O-$, $-N(R_6)-$ et $-S-$, R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un alkyle
 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 20 ou encore X représente un radical $-(CH_2)_q-$ dans lequel q représente un entier compris
 entre 0 et 6 ;

et enfin Y représente l'un des radicaux



dans lesquels :

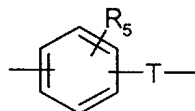
- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 25 aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4
 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne,

- pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou B représente NR_8R_9 , dans lequel R_8 et R_9 représentent, indépendamment, un atome
- 5 d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou l'un de R_8 et R_9 représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore R_8 et R_9 pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non
- 10 aromatique de cinq à six chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$,
- ou encore B représente un radical SR_{10} dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 15 ou un sel d'un produit de formule générale (I).

De préférence, lorsque R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, R_5 sera l'un des hétérocycles suivants : pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, thiazolidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, N-alkyl-pipérazine, thiomorpholine, morpholine, azétidine.

- Par ailleurs, l'invention concerne en particulier les produits de formule générale (I)
- 20 définie précédemment, dans lesquels se retrouvent, indépendamment, les caractéristiques suivantes :

- A représente l'un des radicaux $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_3\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_3-(\text{CH}_2)_n-$, ou $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_3\text{CO-NR}_4-(\text{CH}_2)_n$,
m représentant un entier de 0 à 4 et n un entier de 0 à 6,
- 25 et R_3 et R_4 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
- X représente le radical

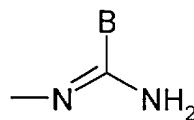


- dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(\text{CH}_2)_i-$ dans lequel i représente 0 ou 1, et R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical
- 30 alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-(\text{CH}_2)_m\text{Q}$ dans lequel Q représente un atome halogène ou un radical hydroxy, cyano,

amino, alkoxy, alkylamino ou dialkylamino, ou encore R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons dont les chaînons hétérocycliques sont choisis parmi les radicaux -O-,

-N(R_6)- et -S-, R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou

- Y représente le radical



dans lequel B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Plus particulièrement, l'invention concerne les produits suivants décrits dans les exemples (parfois sous forme de sels) :

15 - N-{4-[(2-thiényle)(imino)méthyle]amino}phényle-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;

- N-{2-{4-[(2-thiényle)(imino)méthyle]amino}phényle}éthyle-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;

20 - N-{2-{4-[(2-thiényle)(imino)méthyle]amino}phényle}éthyle-1,2-dithiolane-3-acétamide ;

- N-[4-(6-amino-4-méthyle-2-pyridinyle)butyle]-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;

- N-[4-(6-amino-4-méthyle-2-pyridinyle)butyle]-1,2-dithiolane-3-acétamide ;

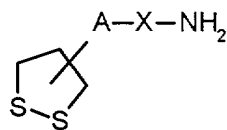
- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétamide ;

25 - N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}benzyle)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide ;

et les sels de ces composés.

L'invention offre de plus un certain nombre de procédés pour accéder aux produits de formule générale (I) décrits ci-dessus, procédés dont les conditions préférées sont décrites plus loin.

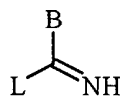
L'invention concerne donc en particulier un procédé de préparation d'une amidine de
5 formule générale (I) tel que définie précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II).



(II)

dans laquelle A et X sont tels que définis ci-dessus,

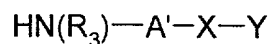
avec l'intermédiaire de formule générale (I.i)



(I.i)

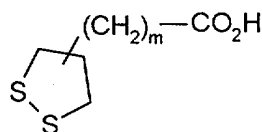
dans laquelle B est tel que défini ci-dessus et L représente un groupe partant, par
10 exemple un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo.

L'invention concerne de plus un procédé de préparation d'un composé de formule
générale (I) dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-CONR_3-(CH_2)_n-$ tel que
défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule
15 générale (VII)a représentée ci-dessous



(VII)a

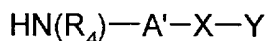
R_3 , X et Y étant tels que définis ci-dessus et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant
tel que défini ci-dessus, avec le composé de formule générale (I.vi)



(I.vi)

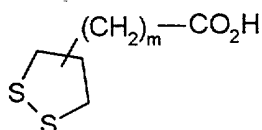
m étant tel que défini ci-dessus.

L'invention concerne de plus un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n$ tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de
5 formule générale (VII)b représentée ci-dessous



(VII)b

R_4 , X et Y étant tels que définis ci-dessus et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant tel que défini ci-dessus, avec le composé de formule générale (I.vi)

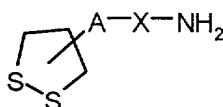


(I.vi)

10

m étant tel que défini ci-dessus, et avec du diphenylphosphorylazide en présence d'une base comme par exemple la triéthylamine.

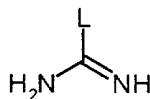
L'invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle B est une amine, caractérisé en ce que l'on fait réagir
15 l'intermédiaire de formule générale (II)



(II)

dans laquelle A et X sont tels que définis ci-dessus,

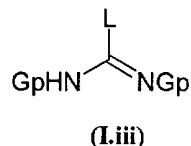
a) avec l'intermédiaire de formule générale (I.ii)



(I.ii)

dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle,

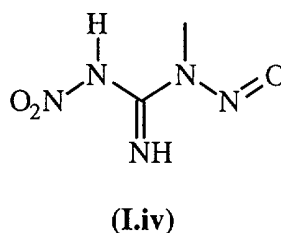
b) ou avec l'intermédiaire de formule générale (I.iii)



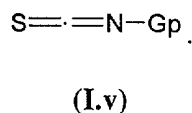
dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo, et Gp un groupe protecteur de type carbamate, par exemple le groupe t-butoxycarbonyl,

5 cette réaction étant suivie, dans le cas où l'on opte pour la réaction avec le composé de formule générale (I.iii), par une hydrolyse en présence d'un acide fort, par exemple l'acide trifluoroacétique,

c) ou avec le dérivé de formule (I.iv) (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)



10 d) ou enfin avec le dérivé de formule (I.v) dans laquelle Gp représente un groupe protecteur



Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques, et donc posséder deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques
15 "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des
20 compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et l'utilisation de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer des médicaments destinés à inhiber la

NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible, à régénérer des anti-oxydants, lesquels peuvent être naturels ou synthétiques) ou à assurer la double fonction d'inhibition de la NO synthase et de régénération d'anti-oxydants.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition
5 d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de
10 sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* **66**:1 (1977).

L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'un produit de formule générale (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit pour fabriquer un médicament destiné à traiter des pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et / ou le statut rédox des
15 groupements thiols sont impliqués, pathologies telles que les troubles du système nerveux central ou périphérique particulièrement bien représentés par la maladie de Parkinson, les troubles cérébrovasculaires, les maladies prolifératives et inflammatoires, les vomissements, le choc septique, les pathologies résultant des irradiations radioactives, des radiations solaires ou des transplantations d'organes, les
20 maladies autoimmunes et autosomales, les cancer et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement impliquant le monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut rédox des groupements thiols.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'un produit de formule générale (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament
25 destiné à traiter des troubles cérébrovasculaires tels que la migraine, les infarctus cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.

L'invention a enfin pour objet l'utilisation d'un produit de formule générale (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit pour fabriquer un médicament destiné à traiter les troubles du système nerveux central ou périphériques tels que les maladies
30 neurodégénératives, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux drogues opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil et les troubles alimentaires.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, 5 l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, 10 l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

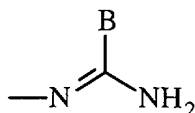
L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise 15 entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par les procédés ci-après.

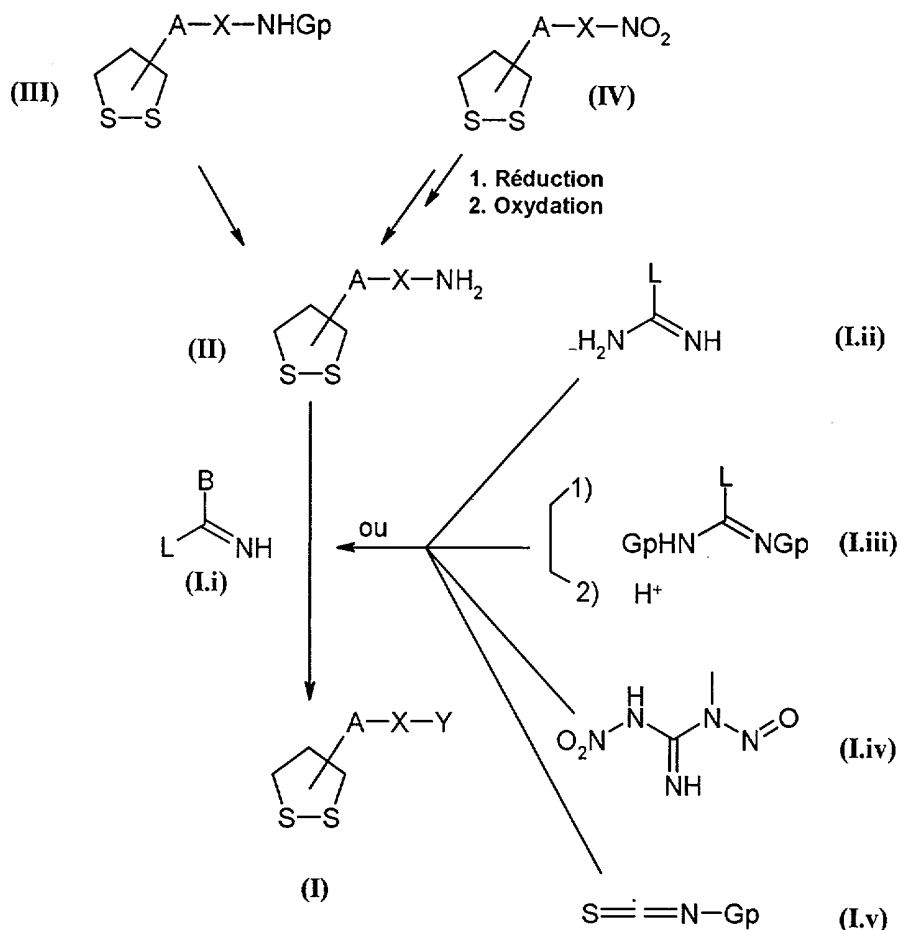
PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE (I)

A) Préparation des composés de formule générale (I) où Y représente



20 PREMIERE APPROCHE :

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (II), (III) et (IV) selon le schéma 1 où A, B, X et Y, sont tels que définis ci-dessus et Gp est un groupe protecteur de type carbamate.

**Schéma 1**

Les dérivés d'aniline et d'amines de formule générale (II), peuvent être condensés sur des composés de formule générale (I.i), dans lesquels L représente un groupe partant (en particulier un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool

5 arylique ou tosylo), pour conduire aux composés finaux de formule générale (I) de type amidine substitué (cf. schéma 1). Par exemple, pour B = thiophène, on peut condenser les dérivés de formule générale (II) sur l'iodhydrate de S-méthylthiophène

10 thiocarboxamide, préparé selon une méthode de la littérature (*Ann. Chim.* (1962), 7, 303-337). La condensation peut s'effectuer par chauffage dans un alcool (par exemple dans du méthanol ou de l'isopropanol), éventuellement en présence de DMF à une

température de préférence comprise entre 50 et 100 °C pour une durée généralement comprise entre quelques heures et une nuit.

Dans les cas où B = SR_{10} , par exemple S-CH_3 , ceux-ci peuvent être préparés par la condensation des amines ou anilines de formule générale (II) avec l'isothiocyanate (I.v)

15 dans laquelle Gp représente un groupe protecteur tel que par exemple le groupe benzoyle. On déprotège ensuite par clivage du groupe protecteur dans des conditions

convenables et la thiourée formée est finalement traitée avec, par exemple, un halogéno-alcane pour conduire aux composés finaux de formule générale (I).

Dans les cas où $B = NR_8R_9$, les composés finaux de formule générale (I) sont des guanidines. Celles-ci peuvent être préparées, par exemple, par la condensation des amines ou anilines de formule générale (II) avec les dérivés de formule générale (I.ii) ou (I.iii). Les réactifs de formule générale (I.ii) dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole sont condensés sur les amines de formule générale (II) selon les conditions décrites dans la littérature (*J. Org. Chem.* (1992) **57**, 2497-2502) de même pour les réactifs de formule générale (I.iii) dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole et Gp le groupement tBuOCO (*Tetrahedron Lett.* (1993) **34** (21), 3389-3392) ou bien lorsque L représente le groupement -N-SO₂-CF₃ et Gp le groupement tBuOCO (*J. Org. Chem.* (1998) **63**, 3804-3805). Lors de l'ultime étape de la synthèse, la déprotection de la fonction guanidine est effectuée en présence d'un acide fort tel que par exemple l'acide trifluoroacétique.

Dans les cas où $B = -NHNO_2$ les composés finaux de formule générale (I) peuvent être préparés, par exemple, par la condensation des amines ou anilines de formule générale (II) avec le réactif de formule (I.iv) (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) selon les conditions décrites dans la littérature. (*J. Amer. Chem. Soc.* (1947), **69**, 3028-3030).

Les composés de formule générale (I)b, sont obtenus à partir des composés de formule générale (I)a où A, X et Y sont tels que définis ci-dessus. La transformation des composés lipoïques de formule générale (I)a en dérivés dihydrolipoïques de formule générale (I)b dans laquelle $R_1 = R_2 = H$ est effectué dans un solvant alcoolique tel que, par exemple, le méthanol en présence d'un agent réducteur tel que par exemple NaBH₄, NaBH₃CN ou LiAlH₄. Les composés de formule générale (I)b pour lesquels R_1 et R_2 ne sont pas H sont préparés en faisant réagir les composés de formule générale (I)b dans lesquels $R_1 = R_2 = H$ avec un composé de formule R_1 -Hal et / ou R_2 -Hal (Hal = atome halogène) où R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et l'atome halogène est un groupe partant. La réaction est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que le THF, l'acétone, l'acétate d'éthyle en présence d'une base telle que K₂CO₃ ou la triéthylamine, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (I)b.

Préparation des composés de formule générale (II) :

Les intermédiaires de formule générale (II), sont obtenus à partir de la coupure d'un groupe protecteur (Gp) ou par réduction d'un groupement nitro.

Les intermédiaires de formule générale (II), dans lesquels A et X sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (III) ou (IV), schéma 1, qui sont des composés comportant respectivement une amine ou aniline protégée (NHGp) sous forme, par exemple, d'un carbamate ou un groupement nitro. Dans le cas particulier des groupes BOC, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide de TFA ou HCl, pour conduire finalement aux amines et anilines primaires de formule générale (II). La réduction de la fonction nitro des intermédiaires de formule générale (IV), schéma 1, dans lesquels A, et X sont tels que définis ci-dessus, est effectuée, par exemple, en chauffant le produit dans un solvant approprié tel que l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de SnCl_2 (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), 24, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), 25 (8), 839-842) en présence de SnCl_2 / Zn (*Synthesis*. (1996), 9, 1076-1078), à l'aide de $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$ (*Synth. Com.* (1995) 25 (23), 3799-3803) dans un solvant tel que l'éthanol, ou alors en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), 126, 725-732), ou bien à l'aide d'indium dans un mélange d'éthanol et de chlorure d'ammonium à reflux (*Synlett* (1998) 9, 1028). Ensuite, le produit de double réduction est ré-oxydé en présence de chlorure ferrique (FeCl_3) (*Synlett* (1991) 10, 717-718) ou d'iode (*Tetrahedron Letters*. (1997), 38 (33), 5785-5788) pour conduire finalement aux amines et anilines contenant à nouveau le dithiolane de formule générale (II).

Préparation des composés de formule générale (III) et (IV) :

Synthèse des carboxamides de formule générale (III) et (IV) :

Les carboxamides de formule générale (III) et (IV), schéma 2, dans lesquels A, X, R_x et m sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (I.vi) avec les amines ou anilines mono-protégées de formule générale (V) ou les dérivés nitro de formule générale (VI) dans lesquels A' représente le radical $-(\text{CH}_2)_n-$. Le radical R_x , dans les schémas de synthèse de la présente demande, signifie, selon le cas, R_3 ou R_4 . Les liaisons carboxamides sont formées dans des conditions classiques de synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tel que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC),

- le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), **35** (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) ou en présence de chloroformiate d'isobutyle et de N-méthylmorpholine (*Org. Prep. 5* *Proced. Int.*, (1975), **35**, 215). Les synthèses des acides carboxyliques de formule générale (I.vi) et des amines / anilines de formule générale (V) et (VI), non commerciaux, sont décrites plus loin.

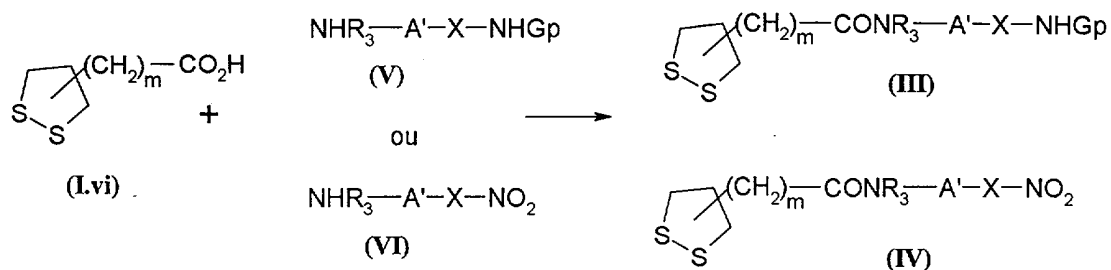
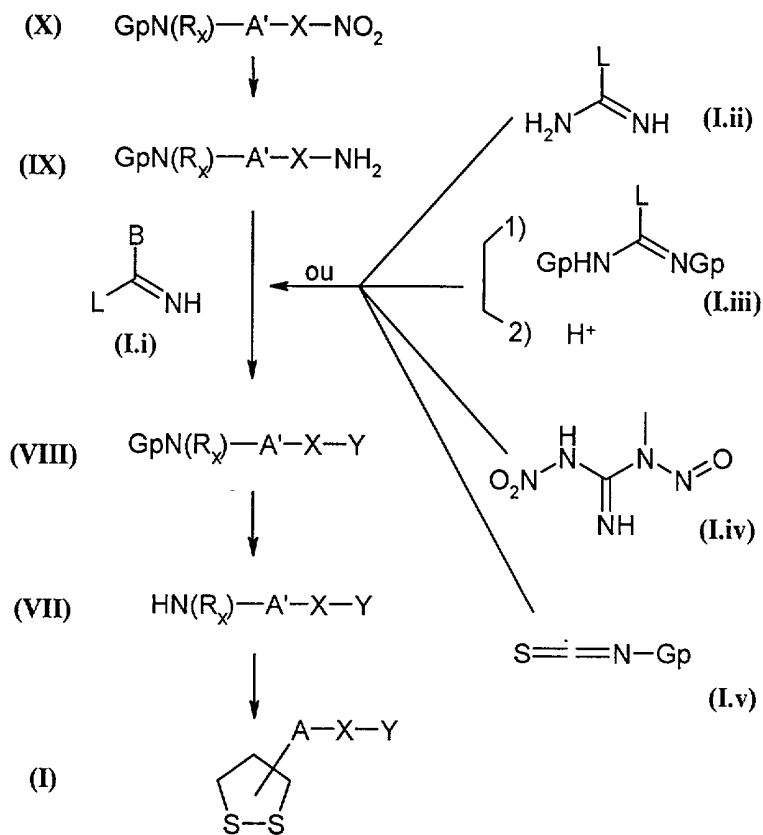


Schéma 2

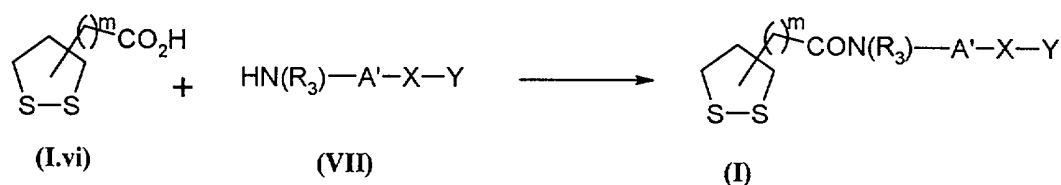
DEUXIEME APPROCHE :

- Les composés de formule générale (I) peuvent aussi être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (VII), (VIII), (IX) et (X) selon le schéma 3 dans lequel A, B, X et Y sont tels que définis ci-dessus, A' représente le radical $-(\text{CH}_2)_n-$, le radical R_x signifie, selon le cas, R_3 ou R_4 , et Gp est un groupe protecteur, par exemple un groupe protecteur de type carbamate.

**Schéma 3**

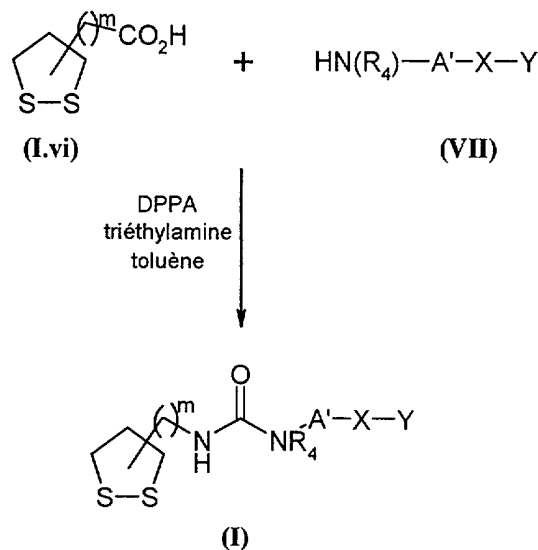
Synthèse des carboxamides de formule générale (I) :

Les carboxamides de formule générale (I), schéma 4, dans lesquels A', X, R₃, Y et m sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (I.vi) avec les amines / anilines de formule générale (VII). Les liaisons carboxamides sont formées dans des conditions classiques de synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tel que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35 (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) ou en présence de chloroformiate d'isobutyle et de N-méthylmorpholine (*Org. Prep. Proced. Int.*, (1975), 35, 215). Les synthèses des acides carboxyliques de formule générale (I.vi) non commerciaux sont décrites plus loin.

**Schéma 4**

Synthèse des urées de formule générale (I) :

Les urées de formule générale (I), schéma 5, dans lesquelles m, A', R₄, X et Y sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (I.vi) avec les amines / anilines de formule générale (VII) dans un solvant comme le toluène en présence de diphénylphosphorylazide (DPPA) et d'une base comme par exemple la triéthylamine, de préférence pendant 2 à 3 heures et en chauffant, de préférence à une température de 40 à 110 °C, par exemple à une température de 80 °C.

**Schéma 5**

Préparation des composés de formule générale (VII), (VIII), (IX) et (X) :

Les composés de formule générale (VII), sont obtenus à partir de la coupure d'un groupe protecteur. Les composés de formule générale (VII), dans lesquels R_x, A', X et Y sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (VIII), schéma 3, qui sont des composés comportant une amine protégée (NGp) sous forme, par exemple, d'un carbamate. Dans le cas particulier des

groupes BOC, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide d'acide trifluoroacétique (TFA) ou de HCl, pour conduire finalement aux amines de formule générale (VII).

Les composés de formule générale (VIII) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (IX) et (X) selon le schéma 3 où B, A', X, Y et R_x sont tels que définis ci-dessus et Gp est un groupe protecteur, par exemple de type carbamate.

Les dérivés d'aniline / d'amines de formule générale (IX) peuvent être condensés sur des composés de formule générale (I.i), (I.ii), et (I.iii), dans lesquels L représente un groupe partant, ou les composés de formule générale (I.iv) et (I.v), comme précédemment décrit pour les composés de formule générale (I) dans le schéma 1, pour conduire finalement aux composés de formule générale (VIII), schéma 3. Dans les cas où R₃ représente le radical 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyle et Gp représente t-butoxycarbonyl (BOC), ces conditions provoquent la N-débenzylation *in situ*, pour conduire directement aux composés de formule générale (VIII), schéma 6.

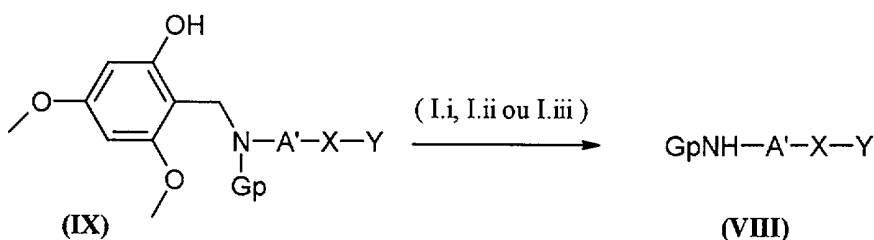
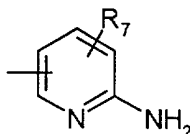


Schéma 6

Les composés de formule générale (IX), sont obtenus à partir de la réduction d'un groupement nitro des composés de formule générale (X). La réduction de la fonction nitro des composés de formule générale (X), schéma 3, dans lesquels R_x, A' et X sont tels que définis ci-dessus, est effectuée, par exemple, en chauffant le produit dans un solvant approprié tel que l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de SnCl₂ (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), 24, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), 25 (8), 839-842) en présence de SnCl₂ / Zn (*Synthesis*. (1996), 9, 1076-1078) ou bien à l'aide de NaBH₄-BiCl₃ (*Synth. Com.* (1995) 25 (23), 3799-3803) dans un solvant tel que l'éthanol, ou alors en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), 126, 725-732), ou encore à l'aide d'indium dans un mélange d'éthanol et de chlorure d'ammonium à reflux (*Synlett* (1998) 9, 1028), pour conduire finalement aux amines et anilines primaires de formule générale (IX).

La préparation des composés de formule générale (X) non commerciaux est décrite plus loin.

B) Préparation des composés de formule générale (I) où Y représente :



Les composés de formule générale (I) dans lesquels A, X, Y et R₇ sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (II) selon la procédure illustrée dans le schéma 7.

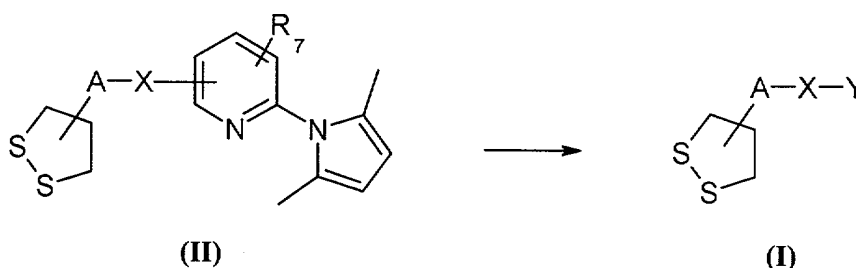


Schéma 7

Les molécules finales de formule générale (I) sont obtenues après coupure du groupe protecteur 2,5-diméthylpyrrole des composés de formule générale (II) par chauffage en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, à une température variant de 60 °C à 100 °C, dans un solvant tel que par exemple l'éthanol selon un protocole expérimental décrit dans *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*(1984),**12**, 2801-2807.

Préparation des composés de formule générale (II):

Les composés de formule générale (II) peuvent être préparés selon les schémas synthétiques suivants :

1) Méthodes d'accès aux 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)pyridine substitués de formule générale (II.x) :

1.1) Les précurseurs synthétiques qui conduisent aux intermédiaires de formule générale (II) sont préparés, schéma 8, à partir des composés de formule générale

(II.1), tels que par exemple la 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine. Celle-ci est obtenue à partir de la 6-amino-2,4-lutidine commerciale selon un protocole expérimental décrit dans *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, (1984), **12**, 2801-2807. Le traitement des composés de formule générale (II.1) par une base forte telle que, par exemple, n-BuLi, à une température variant de -50 °C à -30 °C dans un solvant anhydre tel que l'éther éthylique, sous atmosphère inerte et en présence éventuellement de N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine permet de former le dérivé lithié (intermédiaire (II.2)) qui en présence d'un électrophile E⁺ conduit aux adduits de formule générale (II.x).

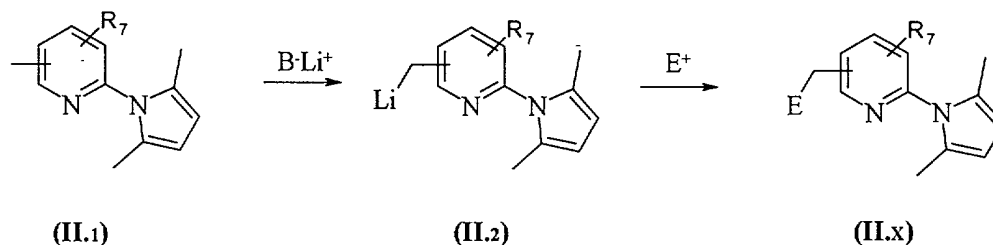


Schéma 8

1.2) Parmi les électrophiles E⁺ qui peuvent réagir sur l'espèce lithiée de formule générale (II.2), se trouvent par exemple des halogéno-amines protégées. Les amines de formule générale (II.3) sont préparées à partir de l'intermédiaire (II.2) qui est condensé, par exemple, sur des halogéno-amines protégées (par exemple sous forme de dérivés silylés ou de phtalimides) dans des conditions précédemment décrites. Les amines de formule générale (II.4) sont finalement obtenues après déprotection dans des conditions décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

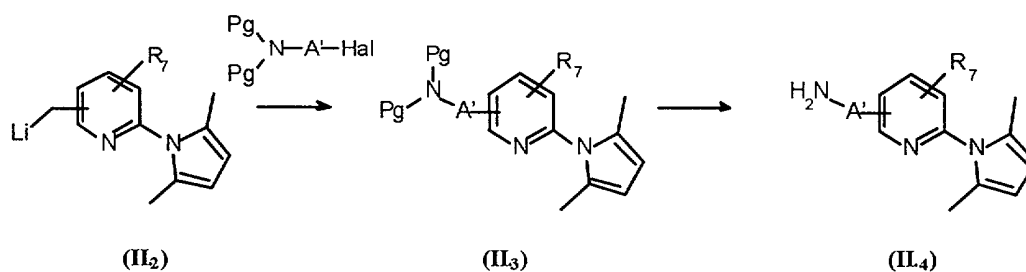


Schéma 9

2) Méthodes d'accès aux composés de formule générale (II) :

Préparation des carboxamides de formule générale (II) :

Les carboxamides de formule générale (II), dans lesquels m, R₃, A' et R₇ sont tels que définis ci-dessus, peuvent également être préparés, schéma 10, par condensation des acides carboxyliques de formule générale (I.vi) avec les amines de formule générale (II.4) dans les conditions précédemment décrites. La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (I.vi), non commerciaux, est décrite ci-après.

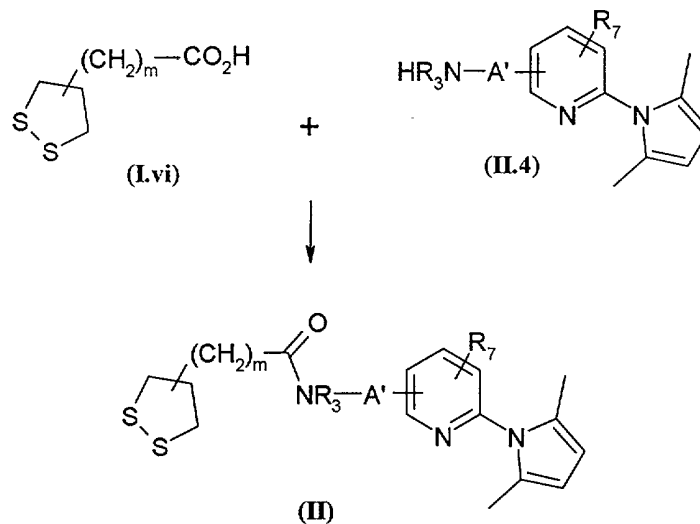


Schéma 10

3) Préparation de certains intermédiaires de synthèse non commerciaux :

Les acides de formule générale (I.vi) non commerciaux, dans lesquels m est tel que défini ci-dessus sont accessibles à partir de méthodes de la littérature. Par exemple, l'acide trisnorlipoïque est obtenu en 5 étapes selon un protocole expérimental décrit dans *Tetrahedron Letters* (1997), **38** (33), 5785-5788.

Lorsque X représente un radical $-(CH_2)_q-$, les amines primaires sélectivement mono-protégées de formule générale (V) et (IX) dans lesquelles R₃ représente H sont accessibles à partir de méthodes décrites dans la littérature, (par exemple : *Synthesis* (1984), **12**, 1032-1033 ; *Synth. Commun.* (1990), **20**(16), 2559-2564 ; *J. Amer. Chem. Soc.* (1993), **115**(9), 3548-3557 ; *J. Med. Chem.* (1989), **32**(2), 391-396). *J. Amer. Chem. Soc.* (1995), **117**(11), 3308-3309). Les nitro-amines primaires de formule générale (VI) dans lesquelles R₃ représente H sont accessibles à partir de méthodes décrites dans la littérature (par exemple : *J. Chem. Soc.* (1947), 1487).

Lorsque X représente un radical phénylène et n et R₅ sont tels que définis ci-dessus, les amines / anilines de formule générale (V) dans lesquelles R₃ représente H sont accessibles par les méthodes illustrées dans le schéma 2.1 ci-après.

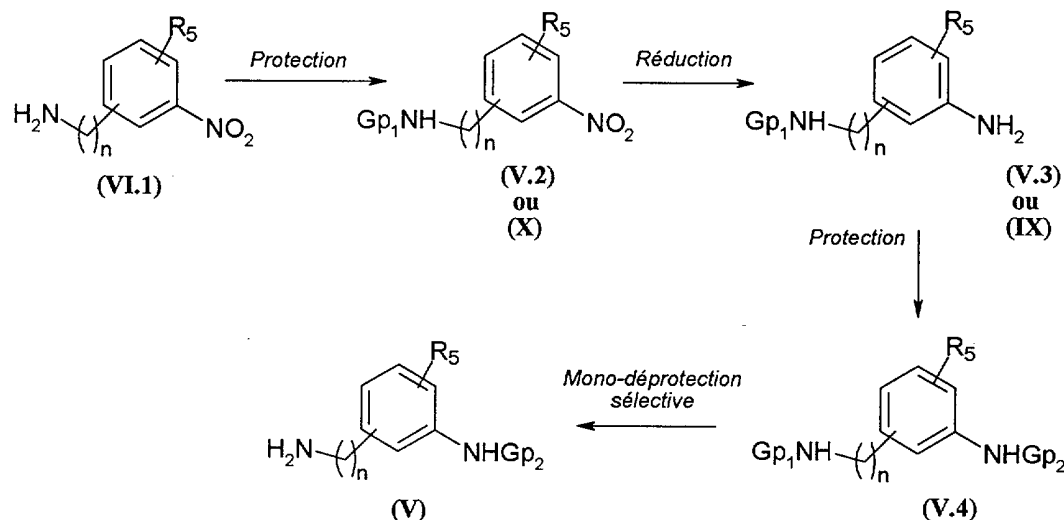
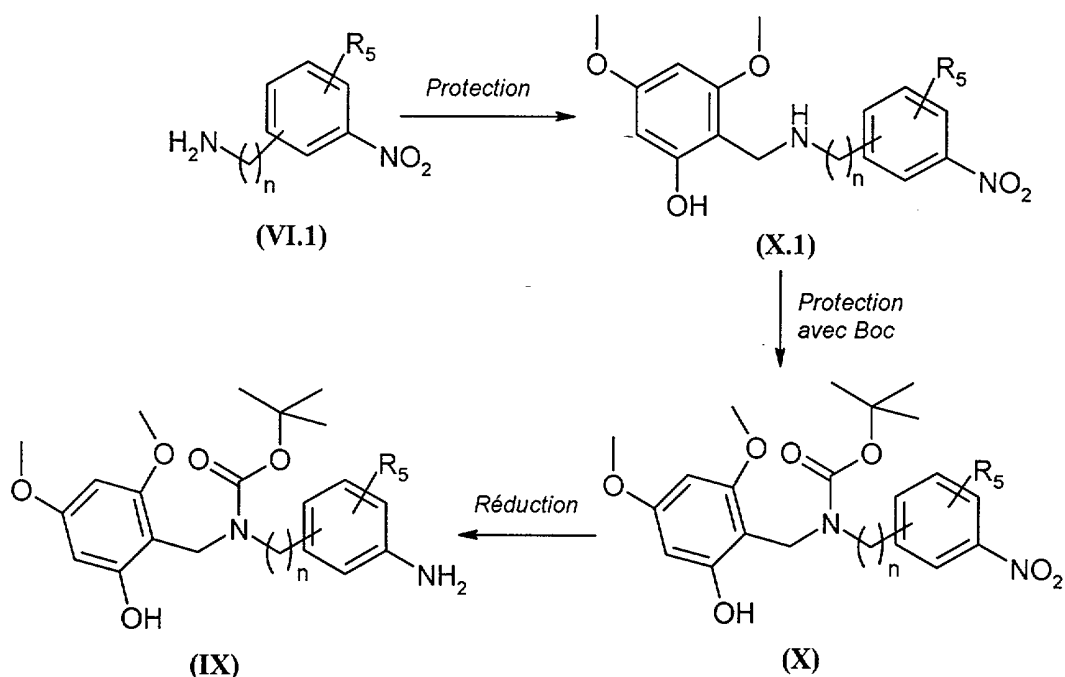


Schéma 2.1

- 5 Les composés de formule générale (V), schéma 2.1, sont préparés à partir des nitro-amines ou nitro-anilines de formule générale (VI.1). La protection de la fonction amine ou aniline est effectuée par exemple, dans un solvant approprié tel que le dioxane ou le dichlorométhane ou l'acétonitrile en présence de Fmoc-Cl (*Tetrahedron Letters*.(1989), **30**(11), 1401-1404) ou (Boc)₂, ou de précurseurs d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier pour conduire aux composés de formule
- 10 générale (V.2) (ou aux composés de formule générale (X)). La réduction de la fonction nitro des intermédiaires de formule générale (V.2) est généralement effectuée par hydrogénation catalytique, dans l'éthanol, en présence de Pd/C 10% ou par les autres méthodes précédemment décrites, pour conduire aux anilines (V.3) (ou aux composés de formule générale (IX)). La protection de la fonction aniline de formule générale
- 15 (V.3) est effectuée, par exemple, en présence de Fmoc-Cl ou (Boc)₂ ou de précurseurs d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier, étant entendu que Gp₁ ≠ Gp₂, schéma 2.1. La dernière étape de la synthèse consiste à régénérer l'amine primaire par mono-déprotection, par exemple, quand Gp₁ = Fmoc, la déprotection est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que le DMF ou le dioxane, en
- 20 présence d'une base telle que la pipéridine, la morpholine, la DMAP, ou la diisopropyléthylamine (*Tetrahedron Letters*.(1989), **30** (11), 1401-1404). Quand Gp₂ = Boc, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide d'acide trifluoroacétique ou de HCl, pour conduire finalement aux anilines mono-protégées de formule générale
- 25 (V).

Les composés de formule générale (IX) et (X) pour lesquels R_5 représente le radical 2-hydroxy-4,6-diméthoxyphénol, Gp représente le groupe Boc et n et R_5 sont tels que définis ci-dessus, sont préparés à partir des nitro-amines ou nitro-anilines de formule générale (VI.1), schéma 6.1.



5

Schéma 6.1

Les composés de formule générale (IX) et (X) sont préparés, schéma 6.1, par condensation de 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzaldéhyde avec une amine / aniline de formule générale (VI.1) en milieu réducteur. La réaction a lieu dans un solvant alcoolique tel que, par exemple, le méthanol, en présence d'un agent réducteur tel que, par exemple, $NaBH_4$ ou $NaBH_3CN$. La protection de l'amine secondaire formée est ensuite effectuée classiquement avec $(Boc)_2$ dans du dichlorométhane pour conduire aux composés de formule générale (X). La réduction de la fonction nitro des composés de formule générale (X) est effectuée par hydrogénation catalytique, dans l'éthanol, en présence de Pd/C 10% pour conduire aux anilines (IX).

15 Lorsque X représente un radical phénylène et R_5 représente un groupe hétérocyclique, les amines / anilines de formule générale (X) non commerciales dans lesquelles R_5 représente H sont accessibles à partir de méthodes de la littérature (par exemple : *J. Med. Chem.* (1980), **23**, 973-975 ; *J. Med. Chem.* (1990), **33**, 633-641 ; *Chem. Heterocycl. Compd.* (EN). (1969), **5**, 683-687 ; *J. Org. Chem. USSR.* (EN) (1989), **3**, 599-600 ; *J. Med. Chem.* (1994), **37**, 467-475 ; *J. Med. Chem.* (1999), **42**,

20

4362-4379). Par exemple, les composés de formule générale (X) peuvent être préparés par les méthodes illustrées dans le schéma 3.1.

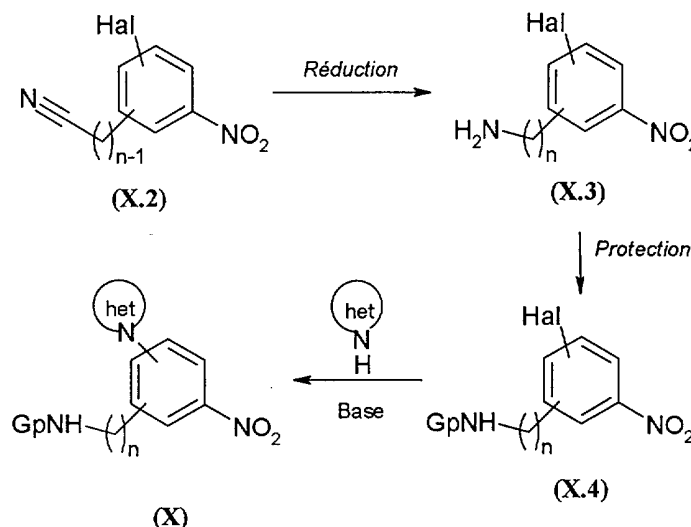


Schéma 3.1

- Les composés de formule générale (X), schéma 3.1, dans laquelle n est tel que défini
- 5 ci-dessus et het est un hétérocycle de 5 à 6 chaînons tel que défini précédemment, sont préparés à partir des halogéno-nitrobenzonitriles de formule générale (X.2). La réduction de la fonction nitrile des intermédiaires de formule générale (X.2), schéma 3.1, est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que l'éther ou le THF, en présence de diborane ou de LAH. Les halogéno-nitroanilines / amines (X.3)
- 10 formées sont ensuite protégée sous forme de Boc (X.4) ou d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier puis les composés de formule générale (X.4) sont soumis à une substitution nucléophile par un groupe hétérocyclique (het) dans un solvant comme le DMSO ou le DMF, en présence d'une base telle que K₂CO₃, KOH ou NaOH, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (X).
- 15 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : chlorhydrate de N-{4-[(2-thiényl)(imino)méthyl]amino}phényl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

1.1) N-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonylamino]phényl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide

5 A une solution de 2 g (9,694 mmol) d'acide (DL)-thioctique dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 1,84 g (8,81 mmol) de N-BOC-1,4-phénylène diamine, 1,6 ml de triéthylamine, 1,7 g (12,6 mmol) d'hydroxybenzotriazole, 4,82 g (25,2 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et 1,6 ml de triéthylamine. Après
10 avoir agité le mélange réactionnel une nuit à 25 °C, on dilue l'ensemble avec 100 ml d'eau et l'agitation est maintenue 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 100 ml de dichlorométhane. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. La poudre rousse obtenue est
15 conduire à une poudre rose saumon avec un rendement de 80,5%. Point de fusion : 190-195 °C

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,39 (m, 2H, CH₂) ; 1,57 (s, 9H, BOC) ; 1,61 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,27 (m, 2H, CH₂) ; 2,50 (m, 1H, CH₂) ; 3,15 (m, 2H, CH₂) ; 3,63 (m, 1H, -S-CH-) ; 7,34 (d, 2H, arom., J = 8,70 Hz) ; 7,45 (d, 2H, arom., J =
20 9,00 Hz) ; 9,24 (s, 1H, CONH) ; 9,77 (s, 1H, CONH-BOC).

1.2) N-(4-aminophényl)-1,2-dithiolane-3-pentanamide

Dans une solution de l'intermédiaire 1.1 (6,5 g ; 16,4 mmol) dans un mélange (200 ml) d'éther/éthanol/acétone/dichlorométhane (1/1/1/1), on fait passer un courant d'HCl gaz bulle à bulle à 0 °C. On laisse remonter à température ambiante toute la nuit. On fait
25 passer un courant d'argon à travers la masse réactionnelle et on évapore les solvants à sec. Le résidu d'évaporation est ensuite versé dans 100 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ froide et extrait par 3 x 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. On procède alors à une purification sur colonne de silice (éluant = heptane à 50 % acétate d'éthyle puis
30 dichlorométhane à 5 % éthanol) pour conduire à un solide beige avec un rendement de 29%. Point de fusion : 55-60 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,38 (m, 2H, CH₂) ; 1,57 (m, 4H, CH₂) ; 1,87 (m, 1H, CH₂) ; 2,22 (m, 2H, CH₂) ; 2,40 (m, 1H, CH₂) ; 3,18 (m, 2H, CH₂) ; 3,62

(m, 1H, -S-CH-) ; 4,78 (s, 2H, NH₂) ; 6,48 (d, 2H, arom., J = 8,64 Hz) ; 7,20 (d, 2H, arom., J = 8,64 Hz) ; 9,39 (s, 1H, CONH).

1.3) chlorhydrate de N-{4-[[(2-thiényle)(imino)méthyl]amino]phényl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

- 5 L'intermédiaire 1.2 (0,703 g ; 2,37 mmol) est dissous dans du 2-propanol (15 ml) et l'on ajoute 1,014 g d'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide (3,56 mmol) (*Ann. Chim.* (1962), 7, 303-337). Après chauffage à 60 °C pendant 15 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Après décantation, la
- 10 phase organique est lavée successivement par 50 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, d'eau et de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. On dissout ensuite la base libre dans 30 ml de dichlorométhane et la solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace avant l'addition goutte à goutte de 6,3 ml d'une solution 1N HCl dans l'éther éthylique anhydre. Après
- 15 15 heures d'agitation à 25 °C, les cristaux obtenus sont filtrés et rincés à l'éther diéthylique pour obtenir après séchage 1,6 g d'un produit solide beige clair avec un rendement de 77%. Point de fusion : 258,7-258,9 °C
- RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,43 (m, 2H, CH₂) ; 1,62 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,38 (m, 3H, CH₂) ; 3,18 (m, 2H, CH₂) ; 3,63 (m, 1H, -S-CH-) ;
- 20 7,20-8,20 (m, 7H, arom.) ; 8,79 (s large, 1H, NH⁺) ; 9,78 (s large, 1H, NH⁺) ; 10,36 (s, 1H, CONH) ; 11,49 (s large, 1H, NH⁺).
- IR : ν_{C=N} (amidine) : 1580 cm⁻¹ ; ν_{C=O} (amide) : 1659 cm⁻¹.

Exemple 2 : N-{2-{4-[[(2-thiényle)(imino)méthyl]amino]phényl}éthyl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

25 2.A. Méthode selon la première approche :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1. Solide jaune. Point de fusion : 146-148 °C.

- RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,32 (m, 2H, CH₂) ; 1,60 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,07 (t, 2H, CH₂, J = 7,36 Hz) ; 2,41 (m, 1H, CH₂) ; 2,65 (m, 2H,
- 30 CH₂) ; 3,10-3,30 (m, 4H, CH₂) ; 3,60 (m, 1H, -S-CH-) ; 6,33 (s large, 2H, NH₂ amidine) ; 6,78 (d, 2H, arom., J = 8,04 Hz) ; 7,08 (m, 1H, thiophène) ; 7,12 (d, 2H, arom., J = 8,16 Hz) ; 7,60-7,80 (m, 2H, thiophène) ; 7,81 (t, 1H, CONH J = 5,56 Hz).
- IR : ν_{C=N} (amidine) : 1590 cm⁻¹ ; ν_{C=O} (amide) : 1629 cm⁻¹.

2.B. Méthode selon la deuxième approche :

Alternativement, la synthèse du composé de l'exemple 2 peut être effectuée selon la méthode illustrée par les schémas 3 (avec Gp = Boc et R₃ = 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyle) et 6.

2.B.1) 3,5-diméthoxy-2-([2-(4-nitrophényl)éthyl]amino)méthylphénol :

- 5 Dans un ballon contenant 200 ml de MeOH anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute successivement 9,0 g (49,4 mmol) de 4,6-diméthoxysalicyaldéhyde, 11,6 g (54,3 mmol) de chlorhydrate de 4-nitrophénylamine et 7,5 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 15 heures avant l'addition, par portions, de 2,1 g (55,5 mmol) de NaBH₄. L'agitation est maintenue 10 heures supplémentaires
- 10 avant addition de 10 ml d'eau. Après un quart d'heure, le mélange réactionnel est extrait avec 2 fois 100 ml de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau et 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est alors purifié sur une colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/EtOH : 20/1). On obtient une huile orange avec un rendement de 58%.

- 15 2.B.2) 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyl[2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 7.B.1, l'intermédiaire 2.B.1 remplaçant la p-nitrobenzylamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 60%. Point de fusion : 133,5-134,4°C

- 20 2.B.3) 2-(4-aminophényl)éthyl(2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyl)carbamate de tert-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 7.B.2, l'intermédiaire 2.B.2 remplaçant l'intermédiaire 7.1. On obtient une huile jaune clair avec un rendement de 90%.

- 25 2.B.4) 2-(4-([(amino(2-thiényl)méthylidène]amino)phényl)éthyl)carbamate de tert-butyle :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 2.B.3 remplaçant l'intermédiaire 1.2. Ces conditions provoquent la N-débenzylation pour conduire à l'amine primaire mono protégée avec le groupement Boc. On obtient un solide jaune avec un rendement de 79%. Point de fusion : 144°C
- 30

2.B.5) N'-[4-(2-aminoéthyl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, l'intermédiaire 2.B.4 remplaçant l'intermédiaire 1.1. On obtient un solide blanc avec un rendement de 79%. Point de fusion : 169.2-170.5°C.

2.B.6) *N*-{2-{4[[*(2-thiényle)*(imino)méthyl]amino]phényle}éthyle}-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 2.B.5 remplaçant la *N*-BOC-1,4-phénylène diamine. On obtient un solide jaune avec un rendement de 79%. Point de fusion : 146-148 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,32 (m, 2H, CH₂) ; 1,60 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,07 (t, 2H, CH₂, J = 7,36 Hz) ; 2,41 (m, 1H, CH₂) ; 2,65 (m, 2H, CH₂) ; 3,10-3,30 (m, 4H, CH₂) ; 3,60 (m, 1H, -S-CH-) ; 6,33 (s large, 2H, NH₂ amidine) ; 6,78 (d, 2H, arom., J = 8,04 Hz) ; 7,08 (m, 1H, thiophène) ; 7,12 (d, 2H, arom., J = 8,16 Hz) ; 7,60-7,80 (m, 2H, thiophène) ; 7,81 (t, 1H, CONH J = 5,56 Hz).
IR : ν_{C=N} (amidine) : 1590 cm⁻¹ ; ν_{C=O} (amide) : 1629 cm⁻¹.

2.C. Autre méthode selon la deuxième approche :

Une autre synthèse illustrée par le schéma 3 peut également être employée, avec Gp = Boc. Le protocole expérimental est dans ce cas analogue à celui décrit dans la procédure 7.B ci-après, la 4-nitrophénylamine remplaçant la *p*-nitrobenzylamine.

Exemple 3 : chlorhydrate de *N*-{2-{4[[*(2-thiényle)*(imino)méthyl]amino]phényle}éthyle}-1,2-dithiolane-3-acétamide :

3.A. Méthode selon la première approche :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1, l'acide trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, (1997), **38**, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. Solide jaune.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,91 (m, 1H, CH₂) ; 2,30-2,60 (m, 3H, CH₂) ; 2,70-2,90 (m, 2H, CH₂) ; 3,17 (m, 2H, CH₂) ; 3,40 (m, 2H, CH₂) ; 3,93 (m, 1H, -S-CH-) ; 7,30-7,50 (m, 5H, arom.) ; 8,10-8,30 (m, 3H, arom. + CONH) ; 8,86 (s large, 1H, NH⁺) ; 9,80 (s large, 1H, NH⁺) ; 11,50 (s large, 1H, NH⁺).
MS : MH⁺ = 392,1.

3.B. Méthode selon la deuxième approche :

Alternativement, la synthèse du composé de l'exemple 3 peut être effectuée selon la méthode illustrée par les schémas 3 (avec Gp = Boc et R₃ = 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyle) et 6. Le protocole expérimental utilisé est le même que celui

décrit dans la procédure 2.B, l'acide trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, (1997), **38**, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. Solide jaune.

3.C. ... Autre méthode selon la deuxième approche :

Une autre synthèse illustrée par le schéma 3 peut également être employée, avec Gp = Boc. Le protocole expérimental est dans ce cas analogue à celui décrit dans la procédure 7.B ci-après, la nitrophénéthylamine remplaçant la p-nitrobenzylamine et
 5 l'acide trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, (1997), **38**, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque.

Exemple 4 : N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

4.1) 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanamine

10 Sous atmosphère d'argon, on dissout 1 g (5 mmol) de 2-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine (préparé à partir de la 6-amino-2,4-lutidine selon *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1984, **12**, 2801) dans 10 ml d'éther éthylique anhydre et 1,132 ml (7,5 mmol) de N,N,N,N-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA). Le mélange réactionnel est refroidi à -20 °C et on ajoute goutte à goutte 2,4 ml (6 mmol) d'une
 15 solution 2,5 M de BuLi dans l'hexane. Après 5 heures à -20 °C, le mélange réactionnel est refroidi à -45 °C et on ajoute 1,68 g (6 mmol) de 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane et on laisse remonter à température ambiante toute la nuit. On ajoute 50 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium
 20 et l'ensemble est agité 2 heures à 25°C. La phase organique est décantée et lavée successivement par 40 ml d'eau et 40 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de silice (éluant = dichlorométhane à 5 % éthanol) pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 62%.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1,52 (m, 2H, CH₂) ; 1,78 (m, 2H, CH₂) ; 2,11 (s, 6H, 2 x CH₃ pyrrole) ; 2,39 (s, 3H, CH₃ pyridine) ; 2,72 (t, 2H, CH₂ J = 7,02 Hz) ; 2,79 (t, 2H, CH₂ J = 7,62 Hz) ; 5,87 (s, 2H, pyrrole) ; 6,85 (s, 1H, pyridine) ; 6,98 (s, 1H, pyridine).

4.2) N-{4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]butyl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide

30

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 4.1 remplaçant la N-BOC-1,4-phénylènediamine. On obtient une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 1,30-2,00 (m, 11H, CH_2) ; 2,07 (m, 2H, CH_2) ; 2,11 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,40 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,45 (m, 1H, CH_2) ; 2,82 (m, 2H, CH_2) ; 3,10-3,30 (m, 4H, CH_2) ; 3,57 (m, 1H, -S-CH-) ; 5,87 (s, 2H, pyrrole) ; 5,94 (s large, 1H, CONH) ; 6,87 (s, 1H, pyridine) ; 6,99 (s, 1H, pyridine).

5 MS : $\text{MH}^+ = 446,2$

4.3) *N*-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-pentanamide

On dissout l'intermédiaire 4.2 (1,53 g ; 3,43 mmoles) dans 55 ml d'éthanol additionné de 18 ml d'eau et on ajoute 1,2 g (17,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à 25 °C, l'ensemble est dilué par 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et le produit est extrait par 100 ml de dichlorométhane. Après décantation, la solution organique est lavée successivement par 40 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 40 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant = 15 dichlorométhane à 2,5 % éthanol) pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 76 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 1,30-1,80 (m, 10H, CH_2) ; 1,89 (m, 1H, CH_2) ; 2,16 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,40 (m, 1H, CH_2) ; 2,58 (m, 2H, CH_2) ; 3,05-3,30 (m, 4H, CH_2) ; 3,56 (m, 1H, -S-CH-) ; 4,35 (s large, 2H, NH_2) ; 5,80 (s large, 1H, CONH) ; 6,17 (s, 1H, pyridine) ; 6,35 (s, 1H, pyridine).

IR : $\nu_{\text{C=O}}$ (amide) : 1637 cm^{-1} .

Exemple 5 : fumarate de *N*-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-acétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 4, l'acide trisnorlipoïque [ou acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, 1997, **38**, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. La base libre est alors salifiée à l'aide d'acide fumarique dans un mélange de solvant acétone/méthyl éthyl cétone (50/50). On obtient le fumarate sous forme d'une poudre crème avec un rendement de 14,8 %.

30 RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz, δ) : 1,40 (m, 2H, CH_2) ; 1,57 (m, 2H, CH_2) ; 1,92 (m, 1H, CH_2) ; 2,15 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,30-2,70 (m, 5H, CH_2) ; 3,03-3,18 (m, 4H, CH_2) ; 3,94 (m, 1H, -S-CH-) ; 6,17 (s, 1H, pyridine) ; 6,26 (s, 1H, pyridine) ; 6,00-6,60 (s large, 2H, $-\text{CO}_2\text{H}$ acide fumarique) ; 6,60 (s, 2H, CH=CH, acide fumarique) ; 7,90 (s large, 1H, CONH).

35 IR : $\nu_{\text{C=O}}$ (amide) : 1649 cm^{-1} .

MS : $\text{MH}^+ = 326,2$

Exemple 6 : N-(4-[[amino(2-thiényle)méthylidène]amino]phényl)-2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1, l'acide trisnorlipoïque [ou acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon
 5 *Tetrahedron Letters*, (1997), **38**, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. Mousse jaune.
 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 2,00 (m, 1H, CH₂) ; 2,40-2,80 (m, 3H, CH₂) ;
 3,00-3,30(m,2H,CH₂); 4,10(m,1H,-S-CH-) ; 6.50-6.80 (s large, 2H, NH⁺) ; 6.80-7.10
 (m, 3H, arom.) ; 7,50-7,80 (m, 4H, arom.) ; 9.93 (s, 1H, CONH).
 MH⁺ = 364,1.

10 **Exemple 7 :** N-(4-[[amino(2-thiényle)méthylidène]amino]benzyl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

7.A. Méthode selon la première approche :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1, le
 4-(aminométhyl)phénylcarbamate de tert-butyle remplaçant la N-BOC-1,4-phénylène
 15 diamine. Solide blanc. Point de fusion : 151,9-152,1 °C.

7.B. Méthode selon la deuxième approche :

7.B.1. 4-nitrobenzylcarbamate de tert-butyle :

On dissout 5,66 g (30,0 mmol) de chlorhydrate de p-nitrobenzylamine dans un mélange
 de 100 ml de dichlorométhane et 9,2 ml de triéthylamine. L'ensemble est refroidi à
 20 l'aide d'un bain de glace avant l'addition en plusieurs portions de 7,2 g (33,0 mmol) de
 (Boc)₂O. Le mélange réactionnel est agité à 23 °C pendant 12 heures et versé dans un
 mélange eau-glace. La phase organique est décantée, lavée successivement avec 20 ml
 d'eau et 20 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et
 25 concentration sous vide, on obtient un solide blanc après trituration avec de l'éther
 isopropylique avec un rendement de 67,4%. Point de fusion : 107,8 °C.

7.B.2. 4-aminobenzylcarbamate de tert-butyle :

Dans un autoclave en acier inox équipé d'un barreau magnétique, on introduit une
 solution de l'intermédiaire 7.B.1 (5,1 g ; 20,2 mmol) dans 66 ml d'un mélange
 dichlorométhane, d'acétate d'éthyle et de THF (1 ml / 60 ml / 5 ml) ainsi que 1,0 g de
 30 Pd/C à 10%. Le mélange réactionnel est agité sous pression d'hydrogène (1,5 bar)
 pendant 12 heures à une température de 20 °C. Le Pd/C est ensuite éliminé par
 filtration et le filtrat est concentré sous vide. Une fois le résidu d'évaporation purifié

par trituration avec de l'éther isopropylique, on obtient une poudre gris blanc avec un rendement de 42%. Point de fusion : 74,4 °C.

7.B.3. 4-{{amino(2-thiényl)méthylidène}amino}benzylcarbamate de tert-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 7.B.2 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient une huile orange avec un rendement de 99%.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 9H, 3xCH₃) ; 4,19 (d, 2H, CH₂, J = 6,00 Hz) ; 7,30-7,40 (m, 5H, arom.) ; 7,46 (t, 1H, CONH, J = 6,00 Hz) ; 8,10-8,20 (m, 2H, thiophène) ; 9,00-10,00 (s large, 2H, NH₂ amidine) ; 11,10-11,40 (s large, 1H, HI).

MH+ = 332,2.

7.B.4. N'-[4-(aminométhyl)phényl]-2-thiophènegarboximidamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, l'intermédiaire 7.B.3 remplaçant l'intermédiaire 1.1. On obtient un solide blanc avec un rendement de 92%. Point de fusion : 241,1-241,6 °C

7.B.5. N-(4-{{amino(2-thiényl)méthylidène}amino}benzyl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 7.B.4, remplaçant la N-BOC-1,4-phénylène diamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 40%. Point de fusion : 151,9-152,1 °C.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude des effets sur la NO synthase constitutive neuronale de cervelet de rat

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur effets sur la transformation par la NO synthase de la [³H]L-arginine en [³H]L-citrulline en accord avec la méthode modifiée de Bredt et Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990) **87**: 682-685). Des cervelets de rats Sprague-Dawley (300g - Charles River) sont rapidement prélevés, disséqués à 4 °C et homogénéisés dans un volume de tampon d'extraction (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatin A 10 mg/ml, leupeptine 10 mg/ml). Les homogénats sont ensuite centrifugés à 21000 g pendant 15 min à 4 °C. Le dosage se fait dans des tubes à essai en verre dans lesquels sont distribués 100 µl de

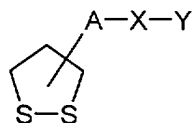
- tampon d'incubation contenant 100 mM d'HEPES (pH 7,4), 2 mM d'EDTA, 2,5 mM de CaCl_2 , 2 mM de dithiothréitol, 2 mM de NADPH réduit et 10 $\mu\text{g/ml}$ de calmoduline. On ajoute 25 μl d'une solution contenant 100 nM de [^3H]L-arginine (activité spécifique : 56,4 Ci/mmmole, Amersham) et 40 μM de L-arginine non radioactive. La réaction est initiée en ajoutant 50 μl d'homogénat, le volume final étant de 200 μl (les 25 μl manquants sont soit de l'eau, soit le produit testé. Après 15 min, la réaction est stoppée avec 2 ml de tampon d'arrêt (20 mM d'HEPES, pH 5,5, 2 mM d'EDTA). Après passage des échantillons sur une colonne de 1 ml de résine DOWEX, la radioactivité est quantifiée par un spectromètre à scintillation liquide.
- 10 Les composés des exemples 1, 2, 3, 4, 5 décrits ci-dessus présentent une CI_{50} inférieure à 4,5 μM .

Etude des effets sur le stress oxydatif induit par le glutamate sur des cellules en culture (HT-22).

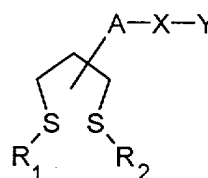
- L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur capacité à protéger les cellules d'une lignée hippocampale de souris (HT-22) d'un stress oxydatif provoqué par le glutamate. La biosynthèse de glutathion, élément essentiel de détoxification cellulaire des radicaux libres, nécessite le transport actif de cystine à l'intérieur de la cellule. Le glutamate en s'opposant à la pénétration de la cystine provoque une réduction du taux de glutathion qui conduit à la mort de la cellule par stress oxydatif (Davis, J.B. and Maher, P., *Brain Res.*, (1994) **652**: 169-173; Murphy, T.H. et al., *Neuron*, (1989) **2**: 1547-1558). Les cellules sont cultivées à 37 °C dans un milieu DMEM additionné de 10% de sérum de veau fœtal. Les essais sont réalisés dans des plaques 96 puits contenant 5000 cellules par puits. Le glutamate (5 mM) est ajouté au milieu contenant ou non les produits à tester. La viabilité cellulaire est testée après 24 h par la méthode du MTT (Hansen, M.B. et al., *J Immunol.Methods* (1989), **119**, 203-210). La capacité des composés à protéger les cellules de l'action toxique du glutamate est estimée en CE_{50} , calculée par rapport à la viabilité de cellules non soumises à l'action du glutamate considérée comme viabilité 100%.
- 30 Les composés des exemples 1, 2, 3, 5 décrits ci-dessus présentent une CE_{50} inférieure à 30 μM .

Revendications

1. Produit de formule générale (I), caractérisée en ce qu'elle comprend les produits de sous-formules (Ia) et (Ib)



(Ia)



(Ib)

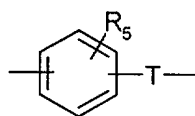
dans lesquelles

- 5 R_1 et R_2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

A représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-NR_3CO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CONR_3-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_3-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CONR_3-(CH_2)_p-NR_4-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_m-$,

- 10 m et n étant des entiers de 0 à 6,
p étant un entier compris de 2 à 6,
et R_3 et R_4 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

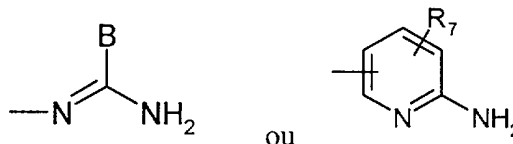
X représente un radical



- 15 dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(CH_2)_i-$ dans lequel i représente un entier compris entre 0 et 6, et R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-(CH_2)_m-Q$ dans lequel Q représente un atome halogène ou un radical hydroxy, cyano, amino, alkoxy, alkylamino ou dialkylamino, ou encore R_5 représente
- 20 un hétérocycle de 5 à 6 chaînons dont les chaînons hétérocycliques sont choisis parmi les radicaux $-O-$, $-N(R_6)-$ et $-S-$, R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

ou encore X représente un radical $-(CH_2)_q-$ dans lequel q représente un entier compris entre 0 et 6 ;

et enfin Y représente l'un des radicaux

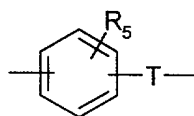


dans lesquels :

- 5 B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés
- 10 ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou B représente NR_8R_9 , dans lequel R_8 et R_9 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou l'un de R_8 et R_9 représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 ou encore R_8 et R_9 pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de cinq à six chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ ou $-S-$,
ou encore B représente un radical SR_{10} dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 20 et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

ou un sel d'un produit de formule générale (I).

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un radical

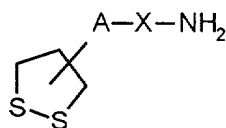


- 25 dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(CH_2)_i-$ dans lequel i représente un entier compris entre 0 et 6, et R_5 représente un radical pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, thiazolidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, N-alkyl-pipérazine, thiomorpholine, morpholine ou azétidine.

3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- N-{4-[[[(2-thiényle)(imino)méthyle]amino]phényle]-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- 5 - N-{2-{4[[[(2-thiényle)(imino)méthyle]amino]phényle]éthyle}-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- N-{2-{4[[[(2-thiényle)(imino)méthyle]amino]phényle]éthyle}-1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- N-[4-(6-amino-4-méthyle-2-pyridinyle)butyle]-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- 10 - N-[4-(6-amino-4-méthyle-2-pyridinyle)butyle]-1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-2-(1,2-dithiolane-3-yl)acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}benzyle)-5-(1,2-dithiolane-3-yl)pentanamide ;
- 15 ou d'un sel de ces derniers.

4. Procédé de préparation d'une amidine de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II).

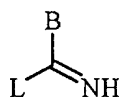


(II)

dans laquelle :

- A représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_n-$,
- 20 $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_p-NR_1-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_m-$,
- m et n étant des entiers compris entre 0 et 6,
- p étant un entier compris entre 2 et 6,
- et R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 25 et X représente un radical phénylène ou $-(CH_2)_q-$ dans lequel q représente un entier compris entre 0 et 6,

avec l'intermédiaire de formule générale (I.i)

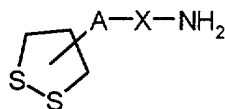


(I.i)

dans laquelle :

- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo.

5. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle B est une amine, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II)

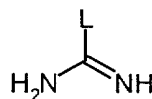


(II)

dans laquelle :

- A représente l'un des radicaux $-(\text{CH}_2)_m-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_1-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_1-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-(\text{CH}_2)_m-$, m et n étant des entiers compris entre 0 et 6, p étant un entier compris entre 2 et 6, et R_1 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ; et X représente un radical phénylène ou $-(\text{CH}_2)_q-$ dans lequel q représente un entier compris entre 0 et 6,

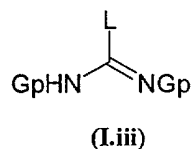
a) avec l'intermédiaire de formule générale (I.ii)



(I.ii)

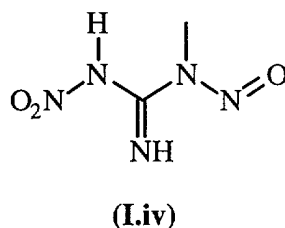
dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle,

b) ou avec l'intermédiaire de formule générale (I.iii)

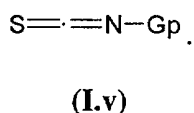


5 dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, thioalkyle, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle, et Gp un groupe protecteur de type carbamate, par exemple le groupe t-butoxycarbonyl, cette réaction étant suivie, dans le cas où l'on opte pour la réaction avec le composé de formule générale (I.iii), par une hydrolyse en présence d'un acide fort, par exemple l'acide trifluoroacétique,

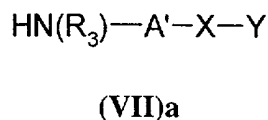
10 c) ou avec le dérivé de formule (I.iv) (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)



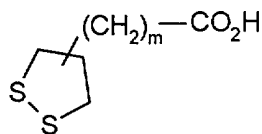
d) ou enfin avec le dérivé de formule (I.v) dans laquelle Gp représente un groupe protecteur



6. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle A représente un radical $-(\text{CH}_2)_m-\text{CONR}_3-(\text{CH}_2)_n-$ dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (VII)a représentée ci-dessous



R_3 étant tel que défini ci-dessus, X et Y étant tels que définis dans la revendication 1 et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant un entier de 0 à 6, avec le composé de formule générale (I.vi)



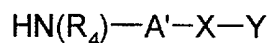
5

(I.vi)

dans lequel m est un entier de 0 à 6.

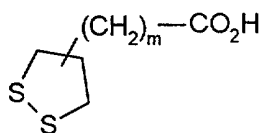
7. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n$ tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (VII)b représentée ci-dessous

10



(VII)b

R_4 étant tel que défini ci-dessus, X et Y étant tels que définis dans la revendication 1 et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant un entier de 0 à 6, avec le composé de formule générale (I.vi)



15

(I.vi)

m étant un entier de 0 à 6, et avec du diphenylphosphorylazide en présence d'une base comme par exemple la triéthylamine.

8. A titre de médicament, un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

20

9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

10. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.
- 5 11. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à régénérer des anti-oxydants.
- 10 12. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et de régénération d'anti-oxydants.
- 15 13. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à traiter des pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et / ou le statut rédox des groupements thiols sont impliqués, pathologies telles que les troubles du système nerveux central ou périphérique particulièrement bien représentés par la maladie de Parkinson, les troubles cérébrovasculaires, les maladies prolifératives et inflammatoires, les vomissements, le choc septique, les pathologies résultant des irradiations radioactives, des radiations solaires ou des transplantations d'organes, les maladies autoimmunes et autosomales, les cancers et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement impliquant le monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut rédox des groupements thiols.
- 20 14. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à traiter des troubles cérébrovasculaires tels que la migraine, les infarctus cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.
- 25 15. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à traiter les troubles du système nerveux central ou périphériques tels que les maladies neurodégénératives, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux drogues opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil et les troubles alimentaires.
- 30
- 35

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2805537

N° d'enregistrement
national

FA 591404
FR 0002315

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP 0 869 126 A (SANKYO) 7 octobre 1998 (1998-10-07) * revendications; tableaux 1-3 *	1,8	
A	GB 1 014 020 A (MERCK) * page 1 - page 2 *	1,8	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 8, 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 59736a, page 18; XP002129559 * abrégé * & JP 06 250330 A (IDEMITSU KOSAN) 9 septembre 1994 (1994-09-09)	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D C07C A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 novembre 2000		Francois, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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 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 & : membre de la même famille, document correspondant			