

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 mai 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/044010 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 401/10, A61K 31/4523, 31/4545, A61P 25/00

(74) Mandataire : VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03929

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

(22) Date de dépôt international :  
18 novembre 2002 (18.11.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/14897 19 novembre 2001 (19.11.2001) FR

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

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARONI,  
Marco [IT/IT]; Via Umberto I n°9, I-20010 Vanzago-Mi-  
lano (IT). BOURRIE, Bernard [FR/FR]; 678, rue de la  
Colline, F-34980 Saint-Gély-du-Fesc (FR). CASELLAS  
Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl Von Linné, F-34090 Mont-  
pellier (FR). PULEO, Letizia [IT/IT]; Via Taramelli 57,  
I-20000 Milano (IT).

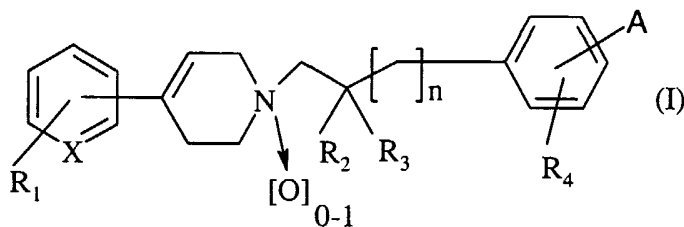
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

(54) Title: NITROGENOUS TETRAHYDROPYRIDYL-ALKYL-HETEROCYCLES WITH TNF ACTIVITY

(54) Titre : TETRAHYDROPYRIDYL-ALKYL-HETEROCYCLES AZOTES AVEC UNE ACTIVITY DU TNF \_\_\_\_\_



(57) Abstract: The invention concerns a compound  
of formula (I), wherein: X represents N or CH;  
R<sub>1</sub> represents a hydrogen or halogen atom or a  
CF<sub>3</sub> group; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> independently represent a  
hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group; R<sub>4</sub> represents  
a hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group; n is 0 or 1;  
A represents a heterocycle selected among pyridine,  
pyrimidine, pyrazine and pyridazine optionally  
mono- or di-substituted by a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

alkoxy group; and their N-oxides and their salts or solvates.

(57) Abrégé : Composé de formule (I) : dans laquelle X représente N ou CH; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle; R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle; n est 0 ou 1; A représente un hétérocycle choisi parmi la pyridine, la pyrimidine, la pyrazine et la pyridazine éventuellement mono- ou di-substituées par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy; ainsi que leurs N-oxydes et leurs sels ou solvates.

WO 03/044010 A1

## TETRAHYDROPYRIDYL-ALKYL-HETEROCYCLES AZOTES AVEC UNE ACTIVITY DU TNF

La présente invention concerne de nouveaux tétrahydropyridyl-alkyl-  
 5 hétérocycles azotés, notamment des hétérocycles monocycliques azotés, les  
 compositions pharmaceutiques les contenant et un procédé pour leur  
 préparation.

WO 98/25903 décrit des 1-phenylalkyl-1,2,3,6-tétrahydropyridines pour le  
 traitement de la maladie d'Alzheimer.

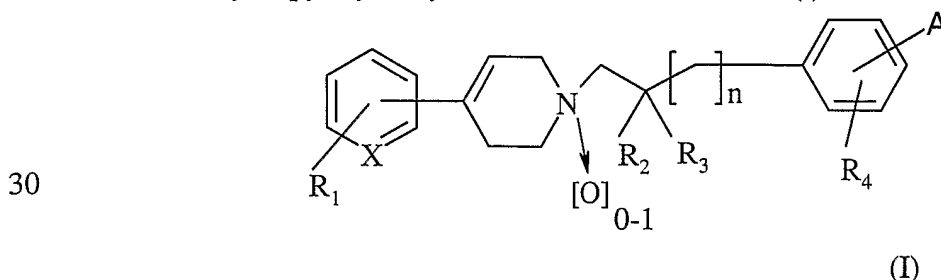
10 WO 01/29026 décrit des phényl- et pyridyl-tétrahydropyridines possédant  
 une activité inhibitrice du TNF-alpha (de l'anglais Tumor Necrosis Factor).

Bourrié et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96(22):12855-12859) ont décrit  
 l'activité d'un composé dénommé SR 57746 (1-(2-napht-2-yl-éthyl)-4-(3-  
 15 trifluorométhyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine) dans un modèle  
 d'encéphalomyélite autoimmune expérimentale (EAE) et dans la modulation  
 du TNF-alpha.

Le TNF-alpha est une cytokine qui a récemment suscité de l'intérêt en tant  
 que médiateur de l'immunité, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire,  
 de la fibrose etc. Ce médiateur est copieusement présent dans le tissu synovial  
 20 enflammé et exerce un rôle important dans la pathogenèse de l'autoimmunité  
 (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

Il a été maintenant trouvé que certaines tétrahydropyridines substituées par  
 des dérivés hétérocycliques azotés monocycliques, possèdent une puissante  
 activité vis-à-vis de la modulation du TNF-alpha.

25 Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des  
 tétrahydropyridyl-alkyl-benzodiazines de formule (I) :



dans laquelle

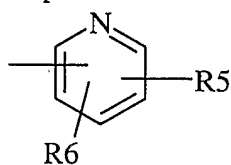
X représente N ou CH ;  
 35 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  
 CF<sub>3</sub> ;

$R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle;

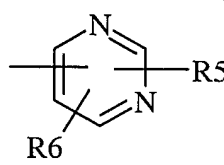
$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle;

5  $n$  est 0 ou 1 ;

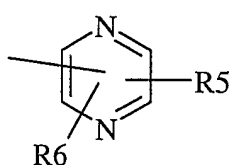
A représente un hétérocycle azoté de formule (a)-(d) :



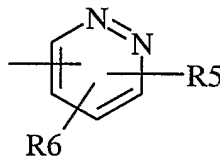
(a)



(b)



(c)



(d)

où  $R_5$  et  $R_6$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ;

ainsi que leurs N-oxydes et leurs sels ou solvates.

20 Dans la présente description, le terme "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> saturé à chaîne droite ou ramifiée et le terme "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> saturé à chaîne droite ou ramifiée lié par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène

25 Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor.

Des composés de formule (I) préférés sont ceux où  $n$  est zéro.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_2$  et  $R_3$  sont l'hydrogène.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_1$  est un groupe CF<sub>3</sub>.

30 D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et  $R_1$  est dans la position 3 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et  $R_1$  est un groupe CF<sub>3</sub>.

D'autres composés préférés sont ceux où X est N et la pyridine ainsi formée est substituée dans les positions 2,6.

35 D'autres composés préférés sont ceux où le noyau phényle est substitué par l'hétérocycle azoté A dans la position 3.

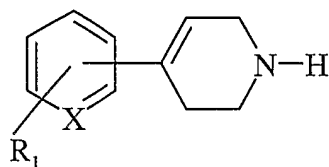
Les hétérocycles azotés de formule (a)-(d) représentent respectivement une pyridine, une pyrimidine, une pyrazine et une pyridazine. Ces hétérocycles pourront, selon la présente invention, être rattachés au reste de la molécule de formule (I) par l'un quelconque des atomes de carbone des positions disponibles.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent exister comme dérivés N-oxydes. Comme indiqué dans la formule ci-dessus, les composés de formule (I) peuvent notamment porter le groupe N-oxyde sur la tétrahydropyridine; alternativement des groupes N-oxyde peuvent être présents sur les azotes des groupes (a)-(d) et, éventuellement, tous les azotes des composés de formule (I) pourront être simultanément oxydés.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus au carbone asymétrique, quand l'un de  $R_2$  et  $R_3$  sont différents l'un de l'autre, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention.

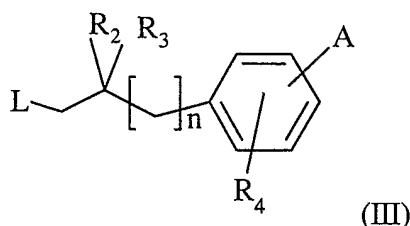
Les composés de formule (I) peuvent être préparés par une réaction de condensation à partir d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle  $X$  et  $R_1$  sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule (III) :

4



5

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$  et  $A$  sont tels que définis précédemment et  $L$  est un groupe partant, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

10

La réaction de condensation est normalement conduite en mélangeant les composés de départ (II) et (III) dans un solvant organique inerte, selon les méthodes conventionnelles.

15

Par "solvant organique inerte" on entend un solvant qui n'interfère pas avec la réaction. De tels solvant sont par exemple les alcools tel que le méthanol, l'éthanol, le propan-2-ol ou le butanol.

Comme groupe partant  $L$  on peut par exemple utiliser un halogène tel qu'un atome de chlore ou de brome, ou bien un groupe méthylsulfonyloxy ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-O-}$ ).

20

La réaction est conduite à une température comprise entre  $-10^\circ\text{C}$  et la température de reflux du mélange réactionnel, la température de reflux étant préférée.

La réaction peut être convenablement conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

25

La réaction est généralement terminée après quelques heures, normalement de 1 à 6 heures suffisent pour compléter la condensation.

30

Le composé voulu est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels. La base libre peut être transformée dans un de ses sels par simple salification dans un solvant organique tel qu'un alcool, de préférence l'éthanol ou l'isopropanol, un éther comme le 1,2-diméthoxyéthane, l'acétate d'éthyle, l'acétone ou un hydrocarbure comme l'hexane.

35

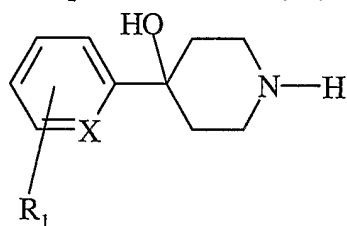
Le composé de formule (I) obtenu est isolé selon les techniques usuelles et éventuellement transformé en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxyde.

Les composés de départ de formule (II) sont connus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus.

Les composés de départ de formule (III) sont nouveaux et constituent un objet ultérieur de la présente invention. Ces composés peuvent être préparés à partir des acides ou esters correspondants, par réduction du groupe carboxylique en groupe alcool et substitution de l'OH par le groupe L souhaité selon les méthodes conventionnelles. Alternativement, ces composés sont préparés par condensation de Stille ou de Suzuki des deux noyaux phényle et hétérocycle, convenablement substitués; selon ces condensations, un halo-phényle convenable est mis à réagir avec respectivement des dérivés des tri-alkylstannanes ou des diboranes du noyau hétérocycle ou, inversement, un halo-hétérocycle approprié est mis à réagir avec respectivement des dérivés des tri-alkylstannanes ou des diboranes du noyau phényle. Après la condensation, les noyaux sont éventuellement fonctionnalisés par transformation des groupes présents, selon les méthodes bien connues. Des exemples de préparation de trialkylstannane-hétérocycliques azotés sont rapportés dans *Biororganic and Medicinal Chemistry*, 9/2001, 2683-2691. D'autres exemples des réactions ci-dessus sont consignés dans la partie expérimentale.

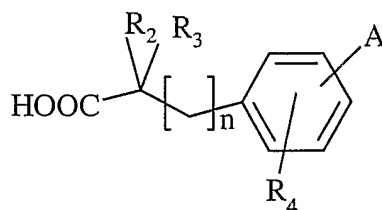
Alternativement, les composés de formule (I) peuvent être préparés par un procédé qui prévoit :

(a) de faire réagir le composé de formule (VI):



(VI)

dans laquelle X et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule (VII)

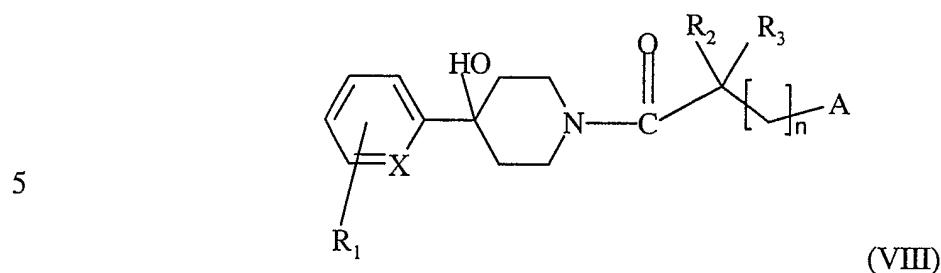


(VII)

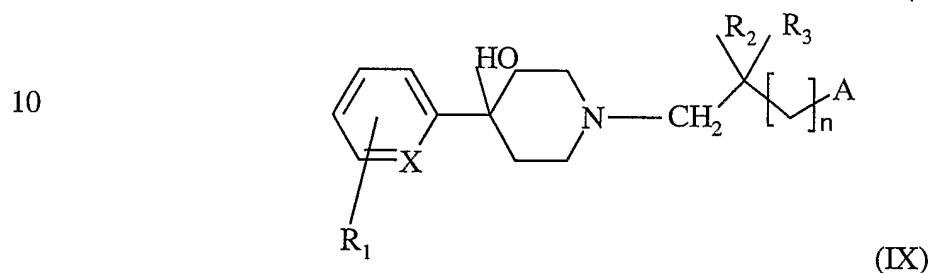
dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n et A sont tels que définis ci-dessus,

(b) de réduire le groupe carbonyle du composé de formule (VIII) ainsi obtenu:

6



(c) de déshydrater le pipéridinol intermédiaire de formule (IX) ainsi obtenu:



15 (d) d'isoler le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement le transformer en l'un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxyde.

La réaction de l'étape (a) peut être convenablement conduite dans un solvant organique à une température comprise entre  $-10^{\circ}\text{C}$  et la température de reflux du mélange réactionnel.

20 Il peut être préférable de réaliser la réaction à froid lorsqu'elle est exothermique, comme dans le cas où on utilise le chlorure en tant que dérivé fonctionnel de l'acide de formule (VII).

25 Les acides de formule (VII) ci-dessus sont nouveaux et représentent un objet ultérieur de la présente invention. Ces composés peuvent être préparés à partir des produits obtenus par les condensations de Stille ou Suzuki ci-dessus mentionnées, notamment par transformation des substituants présents sur le phényle en les groupes acides souhaités.

30 Comme dérivé fonctionnel approprié de l'acide de formule (VII), on peut utiliser l'acide libre, éventuellement activé (par exemple avec le BOP = tri(diméthylamino)benzotriazol-1-yloxyphosphonium hexafluorophosphate), un anhydride, un anhydride mixte, un ester actif ou un halogénure d'acide, le bromure de préférence. Parmi les esters actifs, l'ester de p-nitrophényle est particulièrement préféré, mais les esters de méthoxyphényle, de trityle, de benzhydryle et similaires sont également convenables.

35 Comme solvant de réaction, on utilise de préférence un solvant halogéné tel que le chlorure de méthylène, le dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, le chloroforme et similaires, mais aussi d'autres solvants organiques compatibles

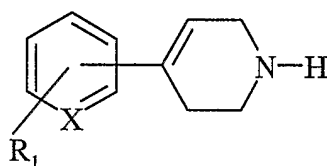
avec les réactifs employés, par exemple le dioxane, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure tel que l'hexane, peuvent être également employés.

La réaction peut être convenablement conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réduction de l'étape (b) peut être convenablement réalisée par des agents de réduction appropriés tels que les complexes du borane, par exemple le diméthylsulfure de borane ( $[\text{CH}_3]_2\text{S-BH}_3$ ), les hydrures d'aluminium ou un hydruire complexe de lithium et d'aluminium dans un solvant organique inerte à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température de reflux du mélange réactionnel, selon les techniques usuelles.

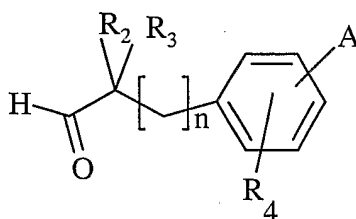
Par "solvant organique inerte" on entend un solvant qui n'interfère pas avec la réaction. De tels solvants sont par exemple les éthers, tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF), le dioxane ou le 1,2-diméthoxyéthane.

Alternativement, les composés de formule (I) peuvent également être préparés par une réaction de condensation/réduction à partir d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle  $X$  et  $R_1$  sont tels que définis ci-dessus, avec un aldéhyde de formule (X) :



(X)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$  et  $A$  sont tels que définis précédemment, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

La réaction de condensation/réduction est conduite en mélangeant les composés de départ (II) et (X) dans un solvant organique tel qu'un alcool tel que par exemple le méthanol, en milieu acide, en présence d'un agent de

réduction tel que le cyano-borohydrure de sodium, selon les méthodes conventionnelles.

5 Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur les atomes d'azote des groupes (a)-(d) peuvent être préparés à partir des dérivés N-oxyde des composés de formule (III) ou (X).

10 Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur l'atome d'azote de la tétrahydropyridine ou de la pyridine liée à la tétrahydropyridine lorsque X est N, peuvent être préparés par oxydation des composés de formule (I) correspondant. Dans ce cas, le composé de formule (I) tel qu'obtenu par exemple par la synthèse ci-dessus, est soumis à une réaction d'oxydation selon les méthodes conventionnelles, par exemple à une réaction avec de l'acide *m*-chloro-perbenzoïque dans un solvant convenable et isolé selon les techniques usuelles bien connues à l'homme du métier.

15 Les composés de l'invention possèdent des propriétés intéressantes vis-à-vis de l'inhibition du TNF- $\alpha$ .

Ces propriétés ont été mises en évidence à l'aide d'un test visant à mesurer l'effet de molécules sur la synthèse du TNF- $\alpha$  induite chez la souris Balb/c par du lipopolysaccharide (LPS) d'Escherichia Coli (055 :B5, Sigma, St Louis, Mo).

20 Les produits à tester sont administrés par voie orale à des groupes de 5 souris Balb/c femelles (Charles River, France) âgées de 7 à 8 semaines. Une heure après, le LPS est administré par voie intravéneuse (10 $\mu$ g/souris). Le sang de chaque animal est prélevé 1,5 heure après l'administration du LPS. Les échantillons sont centrifugés, le plasma est récupéré et congelé à -80°C. Le TNF- $\alpha$  est mesuré à l'aide de kits commerciaux (R et D, Abingdon, UK).

Dans ce test, des composés représentatifs de l'invention se sont montrés très actifs, en inhibant la synthèse du TNF- $\alpha$  même à doses très faibles.

30 Grâce à cette activité et à leur faible toxicité, les composés de formule (I) et ses sels ou solvates peuvent bien être utilisés dans le traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires ou comme analgésiques. Notamment les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde,

35

l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiniques, la réaction du greffon contre l'hôte, le  
5 rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcération, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique,  
10 vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la  
15 cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.

Les composés de formule (I) et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention par voie orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires  
20 d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on  
25 mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une  
30 activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient  
35 actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du

méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

10 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

15 La quantité de principe actif à administrer dépend comme toujours du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires comprennent généralement de 0,001 à 100 mg, mieux de 0,01 à 50 mg, de préférence de 0,1 à 20 mg de principe actif, avantageusement de 0,5 à 10 mg.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une association comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, et au moins un composé choisi parmi les agents immunosuppresseurs, tel que l'interféron bêta-1b; l'hormone adrénocorticotrope; les glucocorticoïdes tels que la prednisone ou la méthylprednisolone; les inhibiteurs de l'interleukine-1.

25 Plus particulièrement, l'invention concerne une association comprenant un composé de formule (I), ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et au moins un composé choisi parmi le roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-diméthyl-2-oxo-3-quinolinecarboxanilide), le myloran (produit de la société Autoimmune contenant de la myéline bovine), l'antegen  
30 (anticorps humain monoclonal des sociétés Elan/Athena Neurosciences) l'interféron bêta-1b recombinant.

D'autres associations possibles sont celles constituées par un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et un bloqueur des canaux potassiques, tel que par exemple la fampridine (4-aminopyridine).  
35

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une méthode de traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires ainsi que dans le traitement de la douleur, notamment l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, l'attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations, comprenant l'administration d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, seul ou en association avec d'autres principes actifs.

Selon un aspect ultérieur, l'invention concerne un médicament contenant, en tant que principe actif, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

#### PREPARATION 1

##### **3-[4-(2-Méthylsulfonyloxy-éthyl)-phényl]-pyridine.**

##### **(i) 3-[4-(2-hydroxyéthyl)-phényl]-pyridine**

On mélange 1 g (6,8 mmole) de 3-pyridyl-diéthylborane, 0,87 ml (10,2 mmole) de 2-(4-bromophényl)-éthanol, 1,53 g (27 mmole) de KOH en poudre, 1,1 g (3,4 mmole) de bromure de tétrabutylammonium et 0,39 g (0,34 mmole) de (triphénylphosphine)Pd-tétrakis dans 25 ml de THF anhydre. On chauffe au

reflux sous courant d'argon pendant 4 heures. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=1/1 en obtenant ainsi le produit du titre.

**(ii) 3-[4-(2-méthylsulfonyloxy-éthyl)-phényl]-pyridine**

On dissout 1 g (4,6 mmole) du produit de l'étape précédente dans 6,9 ml de chlorure de méthylène, et on refroidit à 0°C. On ajoute 0,64 ml de triéthylamine et après, goutte à goutte, une solution de 0,36 ml de (4,6 mmole) méthansulfonylchlorure dans 0,46 ml de chlorure de méthylène. On agite à 0°C pendant 30 minutes et ensuite à la température ambiante pendant 4 heures. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=2/8, en obtenant ainsi le produit du titre.

P.f. 66-68°C

**PREPARATION 2**

**2-[4-(2-Méthylsulfonyloxy-éthyl)-phényl]-pyridine.**

**(i) 2-[4-(2-hydroxyéthyl)-phényl]-pyridine**

On refroidit à -78°C sous courant d'argon, 1 ml (10,5 mmole) de 2-bromopyridine dans 80 ml de THF anhydre et on y ajoute 9,4 ml (15 mmole) de n-BuLi, 1,6 N dans l'hexane et on agite pendant 30 minutes. On ajoute donc 3,2 ml (12 mmole) de chlorure de tributylétain et on agite toujours à -78°C pendant 2 heures et après à -20°C pendant 3 heures. On verse dans une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=9/1 en obtenant ainsi 2,5 g de 2-tributylétain-pyridine sous forme de huile jaune. On dissout 0,31 g du produit ainsi obtenu dans 5 ml de toluène et on y ajoute 0,13 ml (0,92 mmole) de 2-(4-bromophényl)-éthanol et 49 mg (0,042 mmole) de (triphénylphosphine)Pd-tétrakis. On chauffe au reflux sous courant d'argon pendant 6 heures. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par

un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=1/1 et après 4/6, en obtenant ainsi le produit du titre.

**(ii) 2-[4-(2-méthylsulfonyloxy-éthyl)-phényl]-pyridine**

5 En opérant comme décrit dans la Préparation 1 (ii) mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la Préparation 1 (i), on obtient le composé du titre.

PREPARATION 3

**Acide (4-(4-pyridyl)-phényl)-acétique.**

10 **(i) 4-(4-pyridyl)-acétophénone**

On mélange 0,85 g (5,6 mmole) de 4-bromo-pyridine, 1 g (6,1 mmole) d'acide 4-acétylphényl-boronique, 1,26 g (12 mmole) de carbonate de sodium et 260 mg de (triphénylphosphine)Pd-tétrakis dans 25 ml de THF et 6 ml d'eau. On chauffe à 90°C sous courant d'azote pendant 2 heures. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'éther diéthylique, on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle=3/7 en obtenant ainsi le produit du titre sous forme de solide blanc.

P.f. 88-90°C

20 **(ii) acide (4-(4-pyridyl)-phényl)-acétique**

On mélange 1,5 g (7,6 mmole) du produit l'étape précédente, 0,29 g de soufre, 3,6 ml de morpholine et une quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique monohydraté et on chauffe sous courant d'azote à 130°C. Après 6 heures, on refroidit, on ajoute 7 ml d'éthanol absolu et on agite à la température ambiante pendant une nuit. On dissout 1,5 g du thioamide ainsi formé dans une solution de 12,3 ml d'éthanol, 56,2 ml d'eau et 0,6 g de NaOH et on chauffe au reflux pendant 3 heures. On acidifie ensuite avec une solution diluée d'acide chlorhydrique et on évapore les solvants. On obtient ainsi le composé du titre.

PREPARATION 4

30 **Acide (4-(6-méthyl-pyrid-3-yl)-phényl)-acétique.**

**(i) 4-(6-méthyl-pyrid-3-yl)-acétophénone**

35 On mélange 0,25 g (1,1 mole) de 3-trifluorométhylsulfonate-6-méthyl-pyridine, 0,18 g (1 mmole) d'acide 4-acétylphényl-boronique, 1,3 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium et 38 mg de (triphénylphosphine)Pd-tétrakis et 85 mg (2 mmole) de LiCl dans 9 ml de 1,2-diméthoxyéthane anhydre. On chauffe à 75°C pendant 3 heures. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'éther

diéthylique, on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On traite le résidu dans de l'hexane et on obtient ainsi le produit du titre sous forme de solide blanc.

5 P.f. 94-96°C

**(ii) acide (4-(6-méthyl-pyrid-3-yl)-phényl)-acétique**

En opérant comme décrit dans la Préparation 3 (ii) mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la Préparation 3 (i) on obtient le composé du titre.

10 PREPARATION 5

**Bromhydrate de 3-[3-(2-bromoéthyl)-phényl]-pyridine.**

**(i) 3-[3-(2-hydroxyéthyl)-phényl]-pyridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 1 mais en utilisant le 2-(3-bromophényl)-éthanol au lieu du 2-(4-bromophényl)-éthanol, on obtient le composé du titre.

15 **(ii) bromhydrate de 3-[3-(2-bromoéthyl)-phényl]-pyridine**

On dissout le produit de l'étape précédente dans 6 ml de acide bromhydrique à 48% et on chauffe à 125°C pendant 6 heures. On dilue avec 2 ml d'eau et on filtre le produit précipité. On obtient ainsi le produit du titre.

20 PREPARATION 6

**Acide (4-(5-pyrimidinyl)-phényl)-acétique.**

**(i) 4-(5-pyrimidinyl)-acétophénone**

En opérant comme décrit dans la Préparation 4 mais en utilisant le la 5-bromopyrimidine au lieu de la 3-trifluorométhansulfonate-6-méthyl-pyridine, on obtient le composé du titre

25 P.f. 134-136°C.

**(ii) acide (4-(5-pyrimidinyl)-phényl)-acétique**

En opérant comme décrit dans la Préparation 3 (ii) mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la Préparation 3 (i) on obtient le composé du titre.

30 PREPARATION 7

**4-[3-(2-Bromoéthyl)-phényl]-pyridine.**

En opérant comme décrit dans la Préparation 5 mais en utilisant la 4-(4,4,5,5-tétraméthyl[1,3,2]dioxaboran-2-yl)-pyridine au lieu du 3-pyridyl-diéthylborane, on obtient le composé du titre sous forme d'huile jaune.

35 PREPARATION 8

**2-[3-(2-Chloroéthyl)-phényl]-pyridine.****(i) 2-[3-(2-hydroxyéthyl)-phényl]-pyridine**

5 En opérant comme décrit dans la Préparation 2(i) mais en utilisant le 2-(3-bromophényl)-éthanol au lieu du le 2-(4-bromophényl)-éthanol, on obtient le composé du titre sous forme d'huile jaune.

**(ii) 2-[3-(2-chloroéthyl)-phényl]-pyridine**

10 On refroidit à 0°C le produit de l'étape précédente dans 17 ml de dichlorométhane et on y ajoute 11 ml de SOCl<sub>2</sub>. On agite pendant une nuit à la température ambiante, on verse dans un mélange d'eau/glace, on porte à pH neutre par addition de bicarbonate de sodium, on extrait avec du dichlorométhane, on sèche et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre sous forme d'huile jaune.

**PREPARATION 9****15 4-[3-(2-Chloroéthyl)-phényl]-pyridine.****(i) 4-[3-(2-hydroxyéthyl)-phényl]-pyridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 5(i) mais en utilisant la 4-(4,4,5,5-tétraméthyl[1,3,2]dioxaboran-2-yl)-pyridine au lieu du 3-pyridyl-diéthylborane, on obtient le composé du titre sous forme d'huile jaune.

**20 (ii) 4-[3-(2-chloroéthyl)-phényl]-pyridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 8(ii) mais en utilisant le produit de l'étape précédente, on obtient le composé du titre sous forme d'huile jaune.

**PREPARATION 10****3-[3-(2-Chloroéthyl)-4-méthyl-phényl]-pyridine.****25 (i) 4-[3-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-phényl]-pyridine**

En opérant comme décrit dans la Préparation 1(i) mais en utilisant le 2-(3-bromo-4-méthyl-phényl)-éthanol au lieu du 2-(4-bromophényl)-éthanol on obtient le composé du titre.

**(ii) 4-[3-(2-chloroéthyl)-4-méthyl-phényl]-pyridine**

30 En opérant comme décrit dans la Préparation 8(ii) mais en utilisant le produit de l'étape précédente, on obtient le composé du titre.

**PREPARATION 11****3-(4-pyridyl-1-oxyde)-phényl-acétaldéhyde.**

35 On refroidit à 0°C 2,5 g (0,015 mole) de 4-(3-hydroxy-phényl)-pyridine et 40 ml de pyridine et 2,3 g de 4-diméthylamino-pyridine (DMAP). On y ajoute goutte à goutte 3,2 ml d'anhydride triflique. On agite pendant 1 heure à 0°C et

après une nuit à la température ambiante. On verse dans un mélange eau/glace, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le brut par chromatographie sur  
5 colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 8/2. On obtient la 4-(3-hydroxy-phényl)-pyridine trifluorométhanesulfonate sous forme d'huile. On mélange 2,26 g de ce produit avec 112 ml de diméthylformamide anhydre, 38 mg de acétate de palladium, 2,5 ml de triéthylamine anhydre, 2 g de N,N-diméthyléthanolamine vinyléther. On  
10 chauffe à 80°C pendant 48 heures. On évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par flash-chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle pour éliminer le premier produit après par un mélange acétate d'éthyle/méthanol = 1/1. On obtient la 2-[2-[3-(4-pyridyl)-  
15 phényl)éthényl)oxy]]-N,N-diméthyl-1-éthanamine. On traite 0,53 g de ce produit dissous dans 35 ml de méthanol avec 20 ml d'eau et 5 ml d'acide sulfurique à 96%. On chauffe pendant 6 heures à 60°C, on verse dans de la glace, on y ajoute une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique et on évapore le solvant sous  
20 pression réduite. On obtient le 3-(4-pyridyl)-phényl-acétaldéhyde diméthylacétal. On prépare son dérivé N-oxyde par réaction avec de l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans du chlorure de méthylène et on libère ensuite l'aldéhyde par réaction avec un mélange d'acide trifluoroacétique, eau et chlorure de méthylène. On obtient ainsi de composé du titre.

#### EXEMPLE 1

#### 25 **1-[2-(4-(3-Pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son dichlorhydrate.**

On dissout 0,85 g (2,9 mmole) du produit de la Préparation 1 dans 14 ml de l'isopropanol et on y ajoute 1,21 ml de triéthylamine et 700 mg (2,9 mmole) de 4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine. On chauffe au reflux  
30 pendant 4 heures, on verse dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique, on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient le produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi le produit du titre. On prépare son sel dichlorhydrate par réaction avec de l'acide d'une solution d'isopropanol saturé en acide chlorhydrique.

35

P.f. 235-237°C (dichlorhydrate)

EXEMPLE 2**1-[2-(4-(2-Pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son dichlorhydrate.**

5 En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 2, on obtient le composé du titre. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturé en acide chlorhydrique.

P.f. 253-256°C (chlorhydrate).

EXEMPLE 3

10 **1-[2-(4-(4-Pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son dichlorhydrate.**

On dissout 2,4 g du produit de la Préparation 3 dans 20 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 1,23 g (5 mmole) de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)pipéridine, 2,2 g (5 mmole) de B.O.P., 2,1 ml de triéthylamine et on agite pendant une nuit, à la température ambiante. On ajoute un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau, on sépare les deux phases, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant. On purifie le brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/méthanol= 9/1. On verse 1,1 g du produit ainsi obtenu, dissout dans 32 ml de THF anhydre, dans une suspension de 0,19 g (5 mmole) de LiAlH<sub>4</sub> dans 4,5 ml de THF anhydre à 0°C sous courant d'azote. On agite à la température ambiante pendant 5 heures, on verse dans un mélange eau/glace et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sépare les deux phases, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant. On dissout 0,65 g du produit ainsi réduit dans 3,9 ml d'acide acétique, on y ajoute 0,78 ml d'acide sulfurique à 96% et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. On verse dans de un mélange NaOH/glace et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, on sèche et on évapore sous pression réduite. On purifie le brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/méthanol= 95/5. On obtient ainsi le composé du titre. On prépare le sel dichlorhydrate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturé en acide chlorhydrique.

P.f. 179-181°C (dichlorhydrate).

EXEMPLE 4

35 **1-[2-(4-(6-Méthyl-pyrid-3-yl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son dichlorhydrate.**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 3 mais en utilisant le produit de la Préparation 4, on obtient le composé du titre.

P.f. 174-175°C (dichlorhydrate).

5 EXEMPLE 5

**1-[2-(3-(3-Pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son dioxalate.**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 5 (base libre) du butanol au lieu du propan-2-ol et du carbonate de potassium au lieu de la triéthylamine, on obtient le composé du titre. On prépare son sel oxalate par traitement de la base avec de l'acide oxalique dans de l'acétone.

P.f. 152-157°C (dioxalate).

EXEMPLE 6

15 **1-[2-(4-(5-pyrimidinyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son chlorhydrate.**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 3 mais en utilisant le produit de la Préparation 6, on obtient le composé du titre.

P.f. 196-198°C (chlorhydrate).

20 EXEMPLE 7

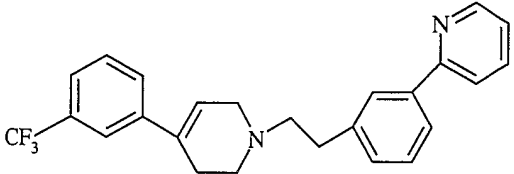
**1-[2-(3-(4-Pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son sel dioxalate.**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 7, on obtient le composé du titre sous forme d'huile. On prépare son sel oxalate par traitement de la base avec de l'acide oxalique dans de l'acétone.

P.f. 140-144°C (dioxalate).

EXEMPLES 8 à 16

30 En suivant le schéma de réaction de l'Exemple 1 mais en utilisant des produits de départ appropriés, on obtient les composés rapportés dans le Tableau ci-dessous:

EX. 8 <sup>(1)</sup>		Sel oxalate P.f. 182-186°C
-------------------------	--	-------------------------------

35

5	EX. 9 <sup>(1)</sup>		Sel oxalate P.f. 126-129°C
10	EX. 10 <sup>(1)</sup>		Sel oxalate P.f. 175-177°C
15	EX. 11 <sup>(2)</sup>		Sel oxalate P.f. 183-186°C
20	EX. 12 <sup>(3)</sup>		Sel oxalate P.f. 205-207°C
25	EX. 13 <sup>(3)</sup>		Sel oxalate P.f. 170-173°C
30	EX. 14 <sup>(3)</sup>		Sel oxalate P.f. 199-201°C
35	EX. 15 <sup>(3)</sup>		Masse: M <sup>+</sup> 409 TLC: R.f. 0,35 (AcEt/MeOH = 8/2)

5		TLC: R.f. 0,6 (AcEt)
---	--	-------------------------

Notes:

Les produits de départ sont décrits dans les Préparations ci-dessus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue à ceux-ci, notamment:

- 10 (1) intermédiaire décrit dans la Préparation 8  
 (2) intermédiaire décrit dans la Préparation 9  
 (3) intermédiaires obtenus par réaction de l'acide 3-(2-hydroxyéthyl)-phényl-boronique avec des halo-hétérocycles appropriés  
 (4) intermédiaire décrit dans la Préparation 10

15 Le solvant de réaction est de préférence la 4-méthyl-2-pentanone (au lieu de l'isopropanol décrit dans l'exemple 1)

TLC = chromatographie sur couche mince

AcEt = acétate d'éthyle

MeOH = méthanol

20 EXEMPLE 17

**1-[2-(3-(4-Pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine 1-oxyde.**

On prépare le dérivé N-oxyde du composé de l'Exemple 7 par réaction avec de l'acide *m*-chloro-perbenzoïque dans du chlorure de méthylène.

25 Chromatographie sur couche mince (TLC): R.f. 0,15, éluant méthanol.

EXEMPLE 18

**1-[2-(3-(4-Pyridyl-1-oxyde)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine.**

30 On mélange 0,24 g (0,001 mole) de 4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine, 12 ml de méthanol, 0,26 ml d'acide acétique glacial, 0,12 g d'acétate de sodium. On refroidit jusqu'à 0-5°C et on y ajoute 8 ml de méthanol, 0,37 g de 3-(4-pyridyl-1-oxyde)-phényl-acétaldéhyde (tel qu'obtenu par la Préparation 11) et avec précaution, 0,2 g de cyanoborohydure de sodium. On agite pendant 0,5 heure à 0-5°C et ensuite une nuit à la température ambiante.  
 35 On ajoute 3 ml d'acide chlorhydrique concentré, on agite pendant 15 minutes, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec un

mélange acétate d'éthyle/ $\text{NH}_4\text{OH}$  dilué. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/méthanol = 8/2. On obtient le composé du titre.

5

P.f. 142-145°C.

10

15

20

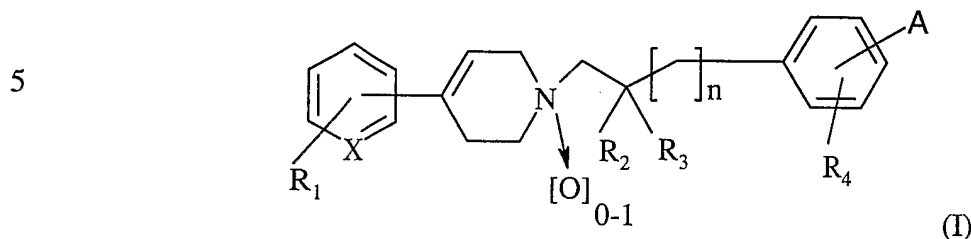
25

30

35

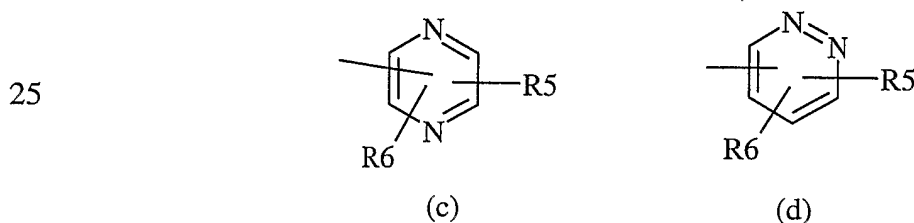
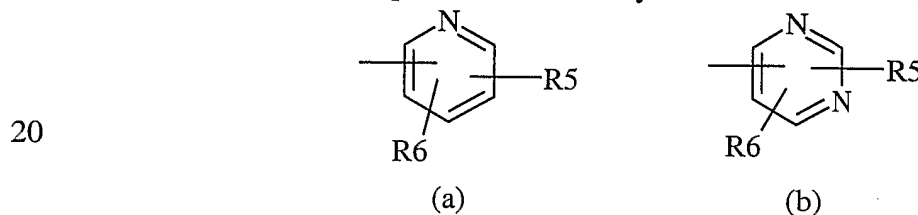
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle

- 10 X représente N ou CH ;  
 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF<sub>3</sub> ;  
 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle ;  
 15 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle ;  
 n est 0 ou 1 ;  
 A représente un hétérocycle azoté de formule (a)-(d) :



où R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ;  
 30 ainsi que leurs N-oxydes et leurs sels ou solvates.

2. Composé selon la revendication 1, où n est zéro.  
 3. Composé selon la revendication 1, où R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun l'hydrogène.  
 4. Composé selon la revendication 1, où R<sub>1</sub> est un groupe CF<sub>3</sub>.  
 5. Composé selon la revendication 1, où X est CH et R<sub>1</sub> est dans la position  
 35 3 du benzène.

6. Composé selon la revendication 1, où X est N et la pyridine ainsi formée est substituée dans les positions 2,6.
7. Composé selon la revendication 1, où le noyau phényle est substitué par l'hétérocycle azoté A dans la position 3.
8. Composé selon les revendications de 1 à 7, sous la forme de ses dérivés N-oxyde.
9. Composé choisi parmi:
- 1-[2-(4-(3-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(4-(2-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(4-(4-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(4-(6-méthyl-pyrid-3-yl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(3-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(4-(5-pyrimidinyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(4-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(2-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(2-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(6-trifluoro-méthyl-pyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(2-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-fluoro-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(4-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(6-chloro-pyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(2-pyrazinyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(6-méthyl-3-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;
- 1-[2-(3-(2-pyrimidinyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;

1-[2-(3-(3-pyridazinyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-  
1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;

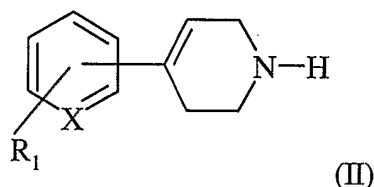
1-[2-(3-(3-pyridyl)-4-méthyl-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-  
phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;

1-[2-(3-(4-pyridyl)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-  
tétrahydro-pyridine 1-oxyde;

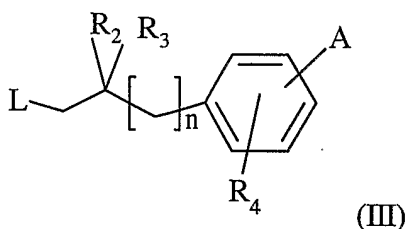
1-[2-(3-(4-pyridyl-1-oxyde)-phényl)-éthyl]-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-  
1,2,3,6-tétrahydro-pyridine;

leurs sels et leurs solvates.

10. Procédé pour la préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



dans laquelle X et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule (III) :

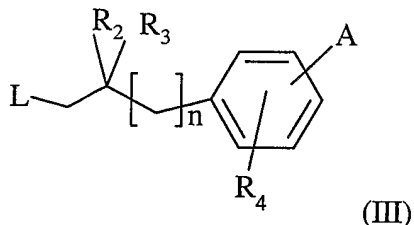


dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n et A sont tels que définis précédemment et L est un groupe partant, on isole le composé de formule (I) et on le transforme éventuellement en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

11. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 9 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.
12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,001 à 100 mg de principe actif.
13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 9 pour la préparation de médicaments analgésiques et/ou destinés au traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires.

14. Médicament contenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 9 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

5 15. Composé de formule (III)



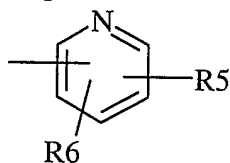
10  $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1$ - $C_4$ ) alkyle;

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1$ - $C_4$ ) alkyle;

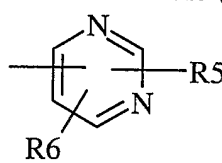
$n$  est 0 ou 1 ;

15  $L$  représente un groupe partant;

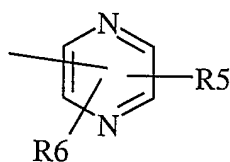
$A$  représente un hétérocycle azoté de formule (a)-(d) :



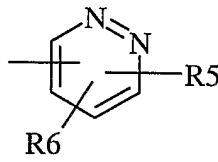
(a)



(b)



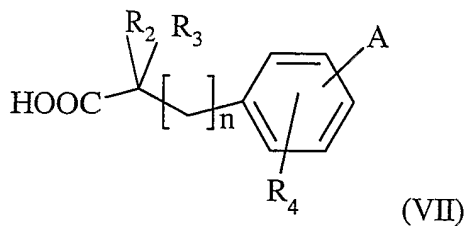
(c)



(d)

20 où  $R_5$  et  $R_6$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1$ - $C_4$ ) alkyle ou ( $C_1$ - $C_4$ ) alcoxy ; ainsi que leurs N-oxydes et leurs sels ou solvates.

30 16. Composé de formule (VII)



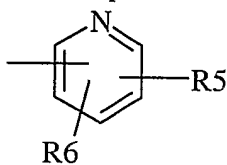
35

$R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle;

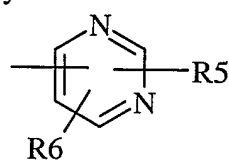
$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle;

5 n est 0 ou 1 ;

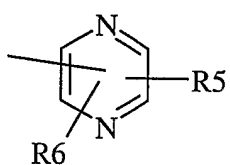
A représente un hétérocycle azoté de formule (a)-(d) :



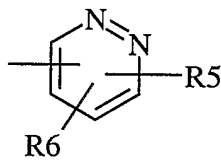
(a)



(b)



(c)



(d)

où  $R_5$  et  $R_6$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; ainsi que leurs N-oxydes et leurs sels ou solvates.

20

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat plication No  
 PCT/FR 02/03929

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D401/10 A61K31/4523 A61K31/4545 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 25903 A (FOURNIER JACQUELINE ; SANOFI SA (FR); CARDAMONE ROSANNA (IT); GUZZI) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application claim 1	1, 11-13
Y	WO 01 29026 A (SANOFI SYNTHELABO ; BOURRIE BERNARD (FR); CASELLAS PIERRE (FR); CAR) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application claim 1	1, 11-13

 Further documents are listed in the continuation of box C.

 Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2003

Date of mailing of the international search report

26/02/2003

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TK 02/03929

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 9825903	A	18-06-1998	FR 2757160 A1	19-06-1998			
			AT 202561 T	15-07-2001			
			AU 730143 B2	01-03-2001			
			AU 5489398 A	03-07-1998			
			BR 9713916 A	29-02-2000			
			CZ 9902113 A3	13-09-2000			
			DE 69705429 D1	02-08-2001			
			DE 69705429 T2	16-05-2002			
			DK 950048 T3	24-09-2001			
			EE 9900237 A	15-12-1999			
			EP 0950048 A1	20-10-1999			
			ES 2160977 T3	16-11-2001			
			WO 9825903 A1	18-06-1998			
			GR 3036643 T3	31-12-2001			
			HU 0001185 A2	28-10-2000			
			JP 2001505902 T	08-05-2001			
			NO 992869 A	11-06-1999			
			NZ 336033 A	22-12-2000			
			PL 334071 A1	31-01-2000			
			PT 950048 T	28-12-2001			
			RU 2189975 C2	27-09-2002			
			SI 950048 T1	31-10-2001			
			SK 78699 A3	18-01-2000			
			TR 9901291 T2	21-10-1999			
			US 6034090 A	07-03-2000			
			WO 0129026	A	26-04-2001	FR 2800071 A1	27-04-2001
						FR 2810984 A1	04-01-2002
						AU 7931300 A	30-04-2001
						BR 0014871 A	11-06-2002
						CN 1391570 T	15-01-2003
						CZ 20021382 A3	17-07-2002
EP 1226137 A1	31-07-2002						
WO 0129026 A1	26-04-2001						
NO 20021872 A	21-06-2002						
SK 5282002 A3	06-08-2002						
TR 200201075 T2	21-11-2002						
US 6509351 B1	21-01-2003						

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02/03929

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/10 A61K31/4523 A61K31/4545 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 98 25903 A (FOURNIER JACQUELINE ; SANOFI SA (FR); CARDAMONE ROSANNA (IT); GUZZI) 18 juin 1998 (1998-06-18) cité dans la demande revendication 1	1, 11-13
Y	WO 01 29026 A (SANOFI SYNTHELABO ; BOURRIE BERNARD (FR); CASELLAS PIERRE (FR); CAR) 26 avril 2001 (2001-04-26) cité dans la demande revendication 1	1, 11-13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 février 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/02/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/FR U2/03929

Document brevet cité au rapport de recherche	A	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication			
WO 9825903	A	18-06-1998	FR 2757160 A1	19-06-1998			
			AT 202561 T	15-07-2001			
			AU 730143 B2	01-03-2001			
			AU 5489398 A	03-07-1998			
			BR 9713916 A	29-02-2000			
			CZ 9902113 A3	13-09-2000			
			DE 69705429 D1	02-08-2001			
			DE 69705429 T2	16-05-2002			
			DK 950048 T3	24-09-2001			
			EE 9900237 A	15-12-1999			
			EP 0950048 A1	20-10-1999			
			ES 2160977 T3	16-11-2001			
			WO 9825903 A1	18-06-1998			
			GR 3036643 T3	31-12-2001			
			HU 0001185 A2	28-10-2000			
			JP 2001505902 T	08-05-2001			
			NO 992869 A	11-06-1999			
			NZ 336033 A	22-12-2000			
			PL 334071 A1	31-01-2000			
			PT 950048 T	28-12-2001			
			RU 2189975 C2	27-09-2002			
			SI 950048 T1	31-10-2001			
			SK 78699 A3	18-01-2000			
			TR 9901291 T2	21-10-1999			
			US 6034090 A	07-03-2000			
			<hr/>				
WO 0129026	A	26-04-2001	FR 2800071 A1	27-04-2001			
			FR 2810984 A1	04-01-2002			
			AU 7931300 A	30-04-2001			
			BR 0014871 A	11-06-2002			
			CN 1391570 T	15-01-2003			
			CZ 20021382 A3	17-07-2002			
			EP 1226137 A1	31-07-2002			
			WO 0129026 A1	26-04-2001			
			NO 20021872 A	21-06-2002			
			SK 5282002 A3	06-08-2002			
			TR 200201075 T2	21-11-2002			
			US 6509351 B1	21-01-2003			
			<hr/>				