



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/05/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/11/15
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/10/30
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/001358
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/085677
(30) Priorités/Priorities: 2000/05/05 (00/05758) FR;
2000/09/01 (00/11168) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 339/04, A61K 31/40, A61K 31/385,
A61K 31/165, A61K 31/155, C07D 209/14, C07C 279/12,
C07D 279/30, C07C 279/28, C07D 279/20,
C07C 279/20, C07D 265/38, C07C 279/36,
C07D 307/79, C07C 243/42, C07D 209/08

(71) Demandeur/Applicant:
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R. A.S.),
FR

(72) Inventeurs/Inventors:
AUVIN, SERGE, FR;
HARNETT, JEREMIAH, FR;
CHABRIER DE LASSAUNIERE, PIERRE-ETIENNE, FR

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : DERIVES D'AMINOACIDES ET LEUR PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS
(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS MEDICINES

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides aminés et leur application à titre de médicaments. Ces dérivés présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et/ou (au choix): soit une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species"); soit une activité régénératrice d'antioxydants comme le glutathion ou d'entités piégeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species") et d'une façon plus générale une influence dans le statut redox des groupement thiols.



(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
15 novembre 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 01/85677 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :C07C 279/36, C07D 339/04,
A61K 31/165, 31/40, 31/155, 31/385LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai
Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/01358

(74) Mandataire : **BOURGOIN, André**; Beaufour
Ipsen-S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle,
42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 4 mai 2001 (04.05.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(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, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Données relatives à la priorité :

00/05758 5 mai 2000 (05.05.2000) FR
00/11168 1 septembre 2000 (01.09.2000) FR(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **SO-
CIE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)** [FR/FR];
51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **AUVIN,
Serge** [FR/FR]; 4, rue Chanteclair, F-91730 Mauchamps
(FR). **HARNETT, Jeremiah** [IE/FR]; 32, allée de la
Bergerie, F-91190 Gif sur Yvette (FR). **CHABRIER DE**En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS MEDICINES

(54) Titre : DERIVES D'AMINOACIDES ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS

(57) Abstract: The invention concerns novel amino acid derivatives and their use as medicines. Said derivatives have an inhibiting activity towards NO-synthase enzymes producing nitrogen monoxide NO and/or (optionally): either an activity trapping reactive oxygen species (ROS); or an activity regenerating antioxidants such as glutathion or entities trapping reactive oxygen species (ROS) and more generally an influence in the redox status of thiol group.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aminoacides et leur application à titre de médicaments. Ces dérivés présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et/ou (au choix): soit une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species"); soit une activité régénératrice d'antioxydants comme le glutathion ou d'entités piègeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species") et d'une façon plus générale une influence dans le statut redox des groupement thiols.



WO 01/85677 A1

DERIVES D'AMINOACIDES ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides aminés et leur application à titre de médicaments. Ces dérivés présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou (au choix) :

- 5 - soit une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*");
 - soit une activité régénératrice d'antioxydants comme le glutathion ou d'entités piègeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*") et d'une façon plus générale une influence dans le statut redox des groupements thiols.
- 10 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 (au choix) :
- soit en tant qu'entités piègeuses des ROS ;
 - 15 - soit en tant qu'agents permettant la régénération d'antioxydants comme le glutathion ou d'entités piègeuses des ROS et intervenant d'une façon plus générale dans le statut redox des groupements 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)

20 peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où le monoxyde d'azote, les ROS et le métabolisme du glutathion ainsi que le statut redox des groupements thiols sont impliqués, et notamment :

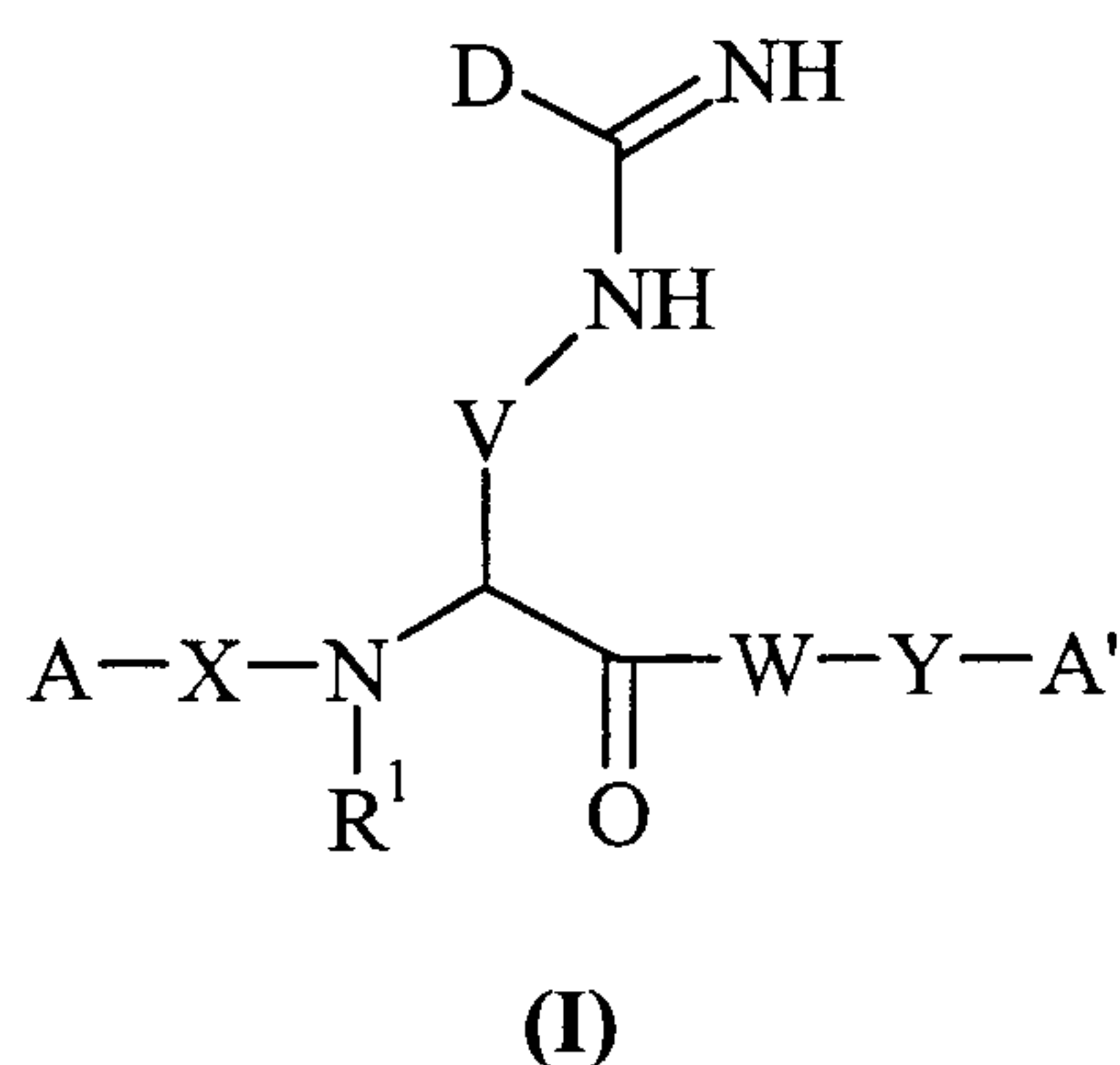
- troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires comprenant par exemple l'athérosclérose, la migraine, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus
- 25 cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragiques, les ischémies et les thromboses ;
- troubles du système nerveux central 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, l'ataxie de Freiderich, 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...) ;
- 5
- 10 • 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,
- 15 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
- 20 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 ;
- 25 • 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
- 30 monoxyde d'azote et/ou de ROS ou du métabolisme du glutathion et du statut redox 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). Dans ce contexte, les médicaments pouvant inhiber la formation du monoxyde d'azote, piéger les ROS ou rétablir la fonctionnalité biologique des groupements thiols ou du glutathion peuvent apporter des effets bénéfiques.

La demanderesse a déjà décrit dans des demandes de brevet antérieures des composés comportant à la fois des propriétés inhibitrices des NO-synthases et des propriétés de piégeage des ROS (cf. les demandes PCT WO 98/42696, WO 98/58934, WO 00/02860, WO 00/17190 et WO 00/17191). Elle a également décrit plus récemment dans la demande PCT WO 00/59899 des dérivés de l'acide lipoïque présentant à la fois des propriétés inhibitrices des NO-synthases et des propriétés régénératrice d'antioxydants ou d'entités piégeuses des ROS et d'une façon plus générale une influence dans le statut rédox des groupement thiols.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

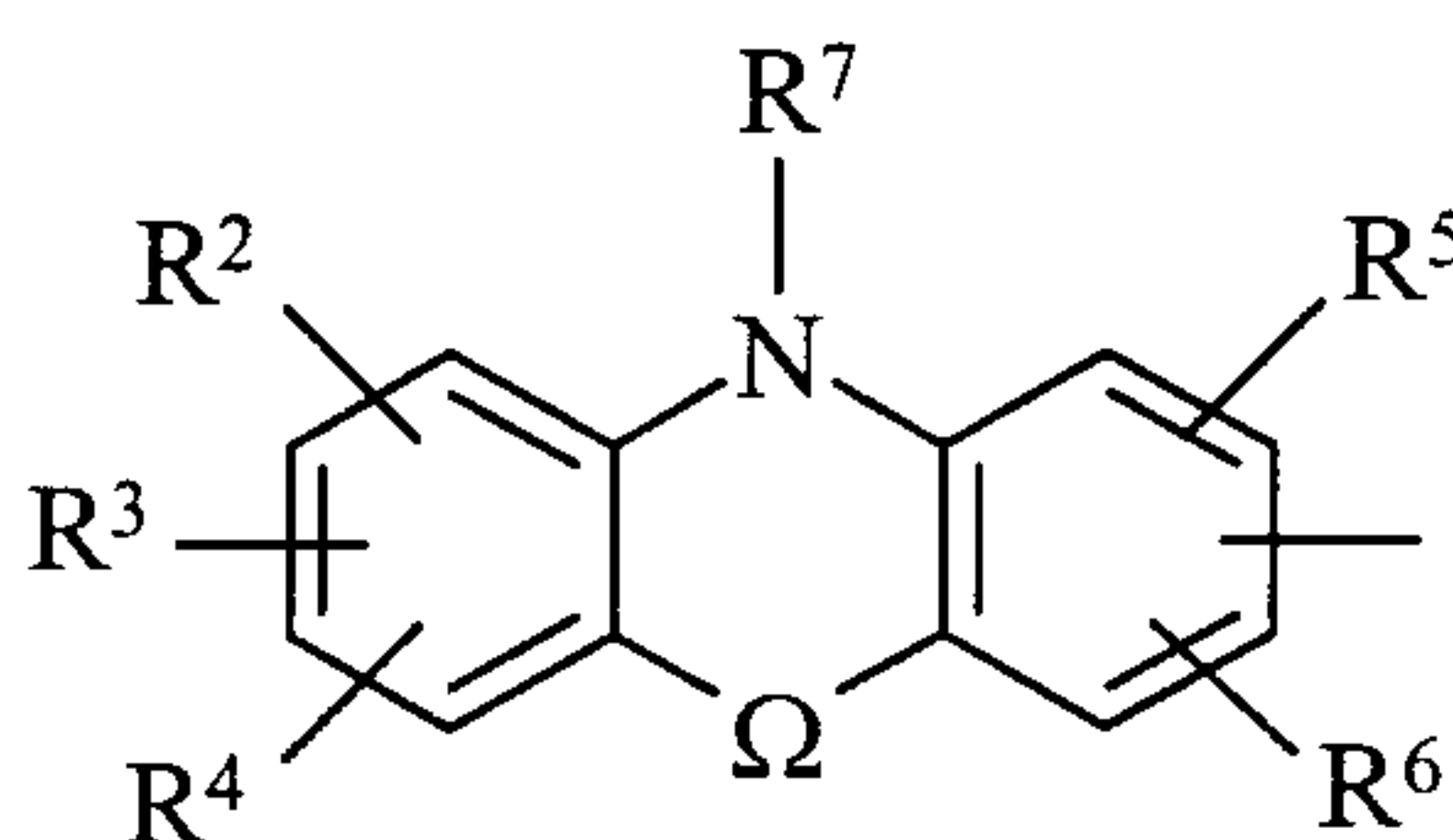


dans laquelle

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

A et A' représentent un atome d'hydrogène ou l'un des radicaux suivants :

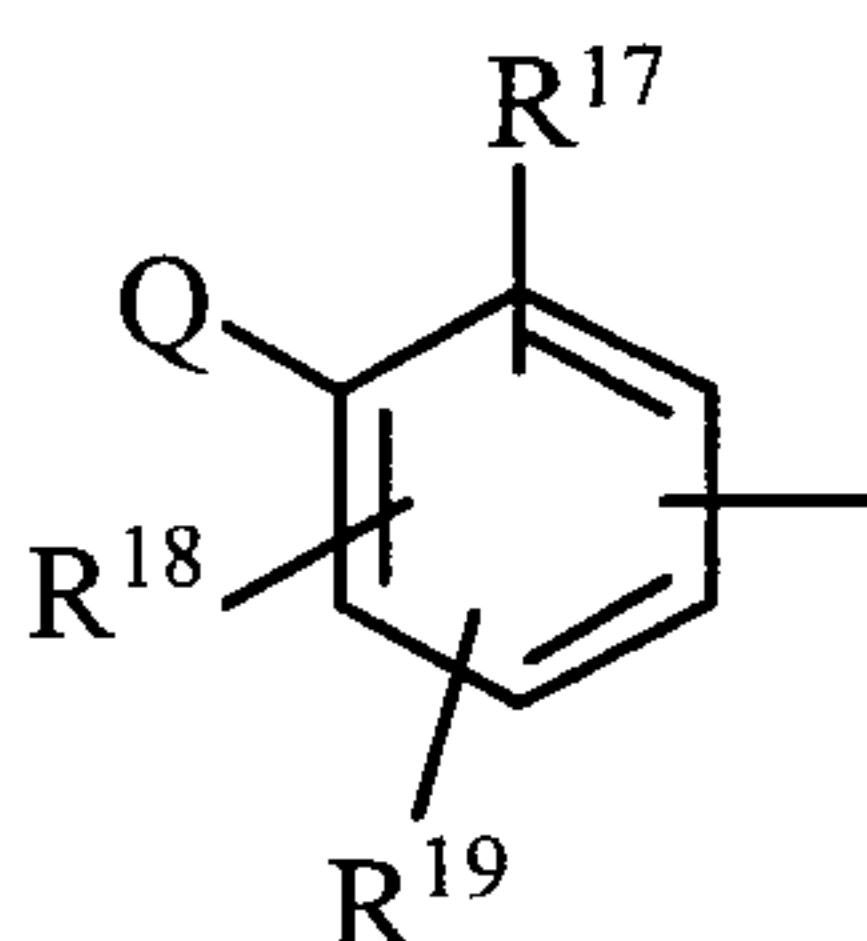
- un radical



dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR^8R^9 , R^8 et R^9 représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{10}$,

- 5 ou bien R^8 et R^9 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 10 R^{10} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{11}R^{12}$, R^{11} et R^{12} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{11} et R^{12} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 15 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R^7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{13}$, R^{13} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou $NR^{14}R^{15}$,
- 20 R^{14} et R^{15} représentant indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{14} et R^{15} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine,
- 25 pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et Ω n'existe pas, ou représente une liaison, O ou S ou encore un radical NR^{16} , dans lequel R^{16} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

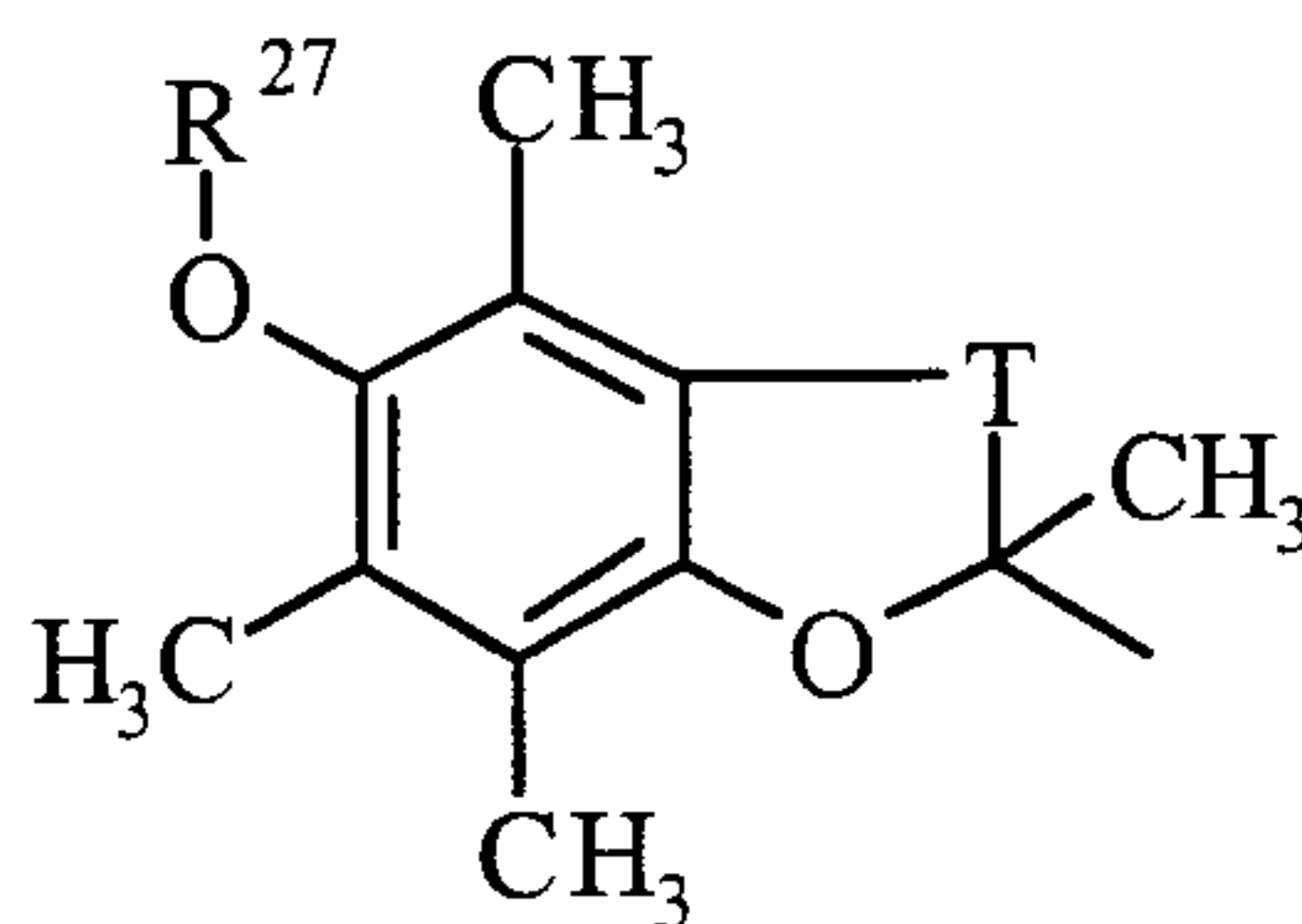
- ou un radical



- dans lequel R^{17} , R^{18} et R^{19} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène,
- 30 le groupe OH ou SR^{20} ou un radical alkyle, alkényle ou alkoxy ou un radical $NR^{21}R^{22}$, R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R²¹ et R²² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²³,
ou bien R²¹ et R²² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant
5 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
R²³ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR²⁴R²⁵
10 R²⁴ et R²⁵ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R²⁴ et R²⁵ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant
15 par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
et Q représente -OR²⁶, -SR²⁶ ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR⁸R⁹,
20 R²⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
R⁸ et R⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁰,
ou bien R⁸ et R⁹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote
25 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
R¹⁰ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR¹¹R¹²,
R¹¹ et R¹² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
30 ou bien R¹¹ et R¹² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou
35 thiomorpholine,

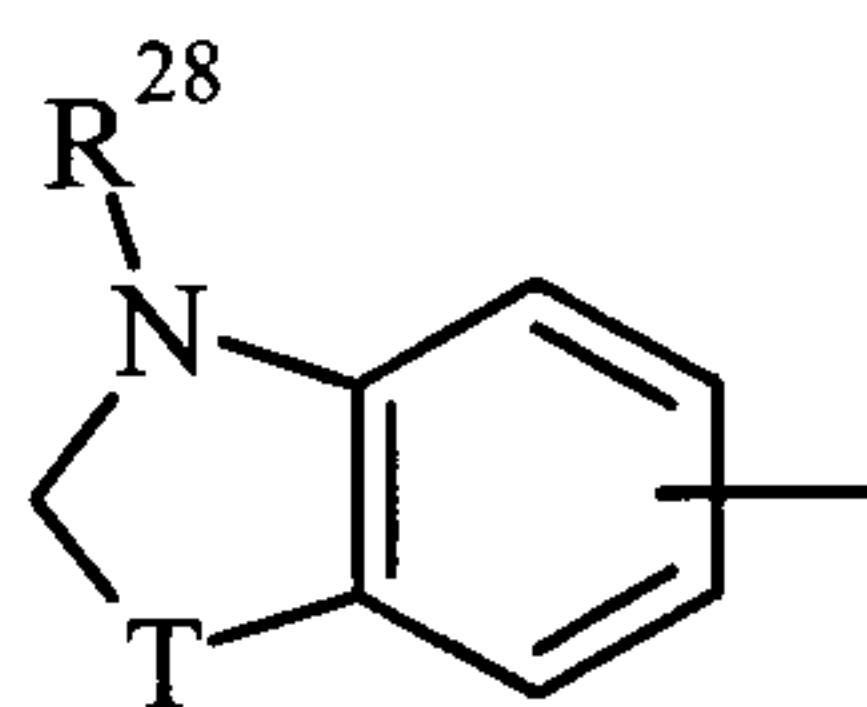
- ou un radical



dans lequel R^{27} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle,

T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

5 - ou un radical



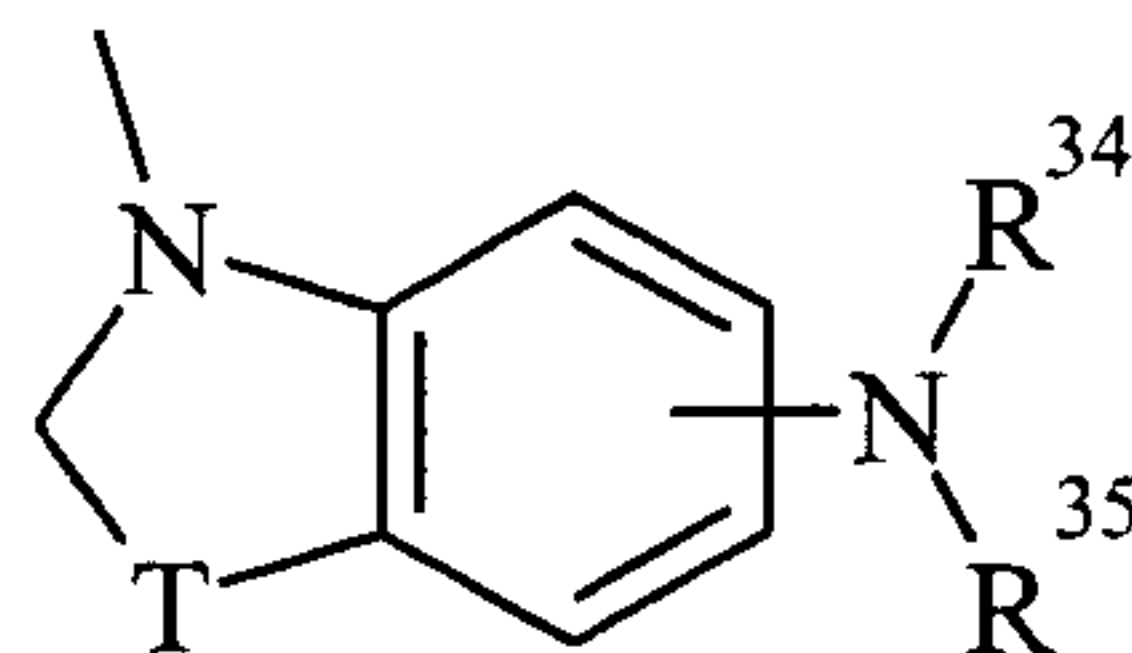
dans lequel R^{28} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi le groupe OH, un atome halogène, un radical alkyle, alkoxy, nitro ou $-NR^{29}R^{30}$, dans
 10 lequel R^{29} et R^{30} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{31}$, ou bien R^{29} et R^{30} forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit
 15 hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R^{31} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou $NR^{32}R^{33}$,
 R^{32} et R^{33} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 ou bien R^{32} et R^{33} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle
 20 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

25 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

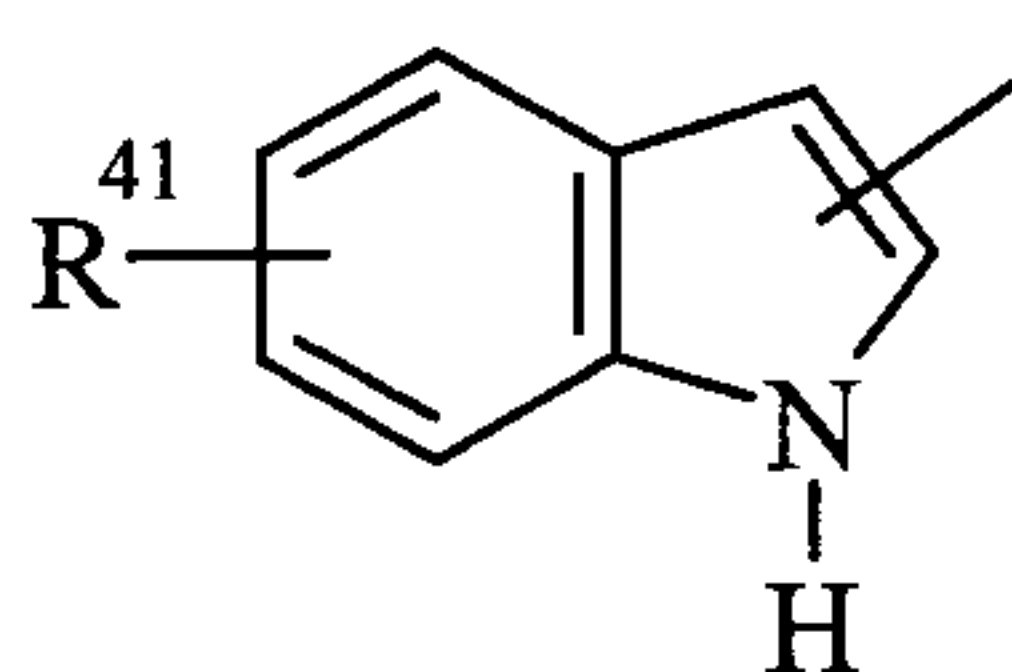
- 7 -

- ou un radical



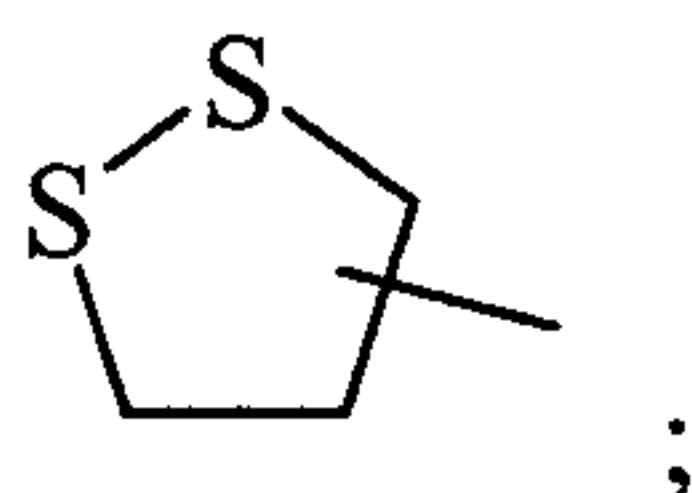
- dans lequel R³⁴ et R³⁵ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants tels que le groupe OH, les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou -NR³⁶R³⁷, dans lequel R³⁶ et R³⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR³⁸, ou bien R³⁶ et R³⁷ forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, R³⁸ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR³⁹R⁴⁰, R³⁹ et R⁴⁰ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³⁹ et R⁴⁰ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle étant par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 20 T représentant un radical -(CH₂)_m- avec m = 1 ou 2 ;

- ou un radical



dans lequel R⁴¹ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkyle ou alkoxy ;

- ou enfin un radical



D 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 et N (et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole), ledit radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique étant
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou D représente un radical $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, dans lequel R^{42} et R^{43} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle
10 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cyano, nitro ou amino, ou R^{42} et R^{43} 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 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$;

ou encore D représente un radical $-\text{SR}^{44}$, dans lequel R^{44} représente un radical alkyle
15 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un groupe choisi parmi : $-\text{OH}$, halogène, amino, cyano et aralkyle ;

X représente un radical $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$,
n étant un entier de 0 à 6
20 et p étant un entier de 1 à 6 ;

W représente $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^{45}-$,
et R^{45} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

Y représente un radical choisi parmi $-(\text{CH}_2)_t-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-S-}$ et $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{46}-$
et R^{46} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
25 t étant un entier de 0 à 6
et q étant un entier de 2 à 6 ;

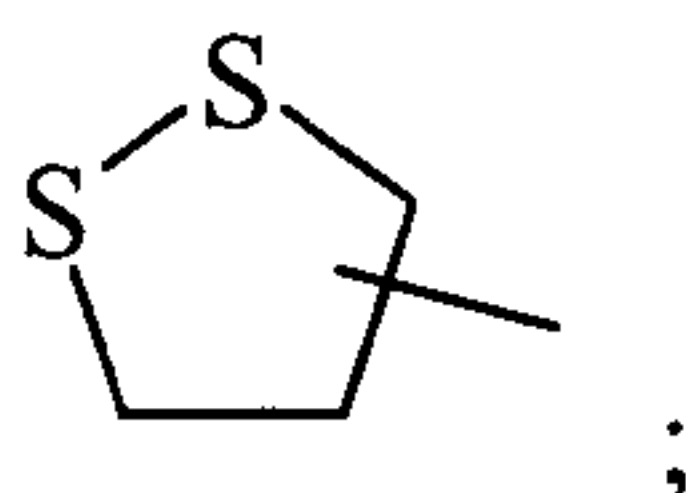
V représente un radical choisi parmi les radicaux $-(\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-S}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-S(O)}-(\text{CH}_2)_s-$ et $-(\text{CH}_2)_r\text{-S(O)}_2-(\text{CH}_2)_s-$
r étant un entier de 1 à 6,
30 s étant un entier de 2 à 6 ;

étant entendu que l'un de A et A' représente un atome d'hydrogène et l'autre ne représente pas un atome d'hydrogène ;

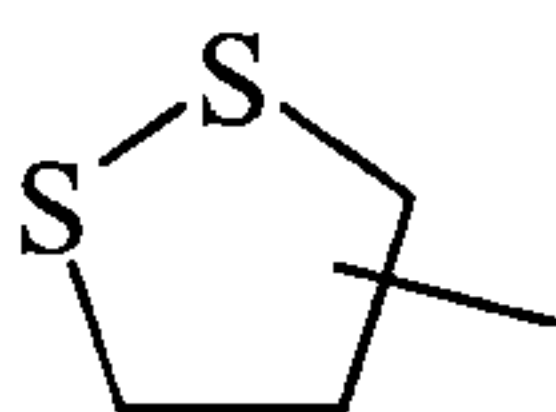
ou sont des sels des composés de formule générale (I) telle qu'elle est définie ci-dessus.

Ces composés présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou (au choix) :

- soit une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*") lorsqu'aucun de A et de A' ne représente le radical



- 5 - soit une activité régénératrice d'antioxydants ou d'entités piégeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*") et d'une façon plus générale une influence dans le statut rédox des groupement thiols, ceci dans le cas particulier où l'un de A ou A' représente le radical



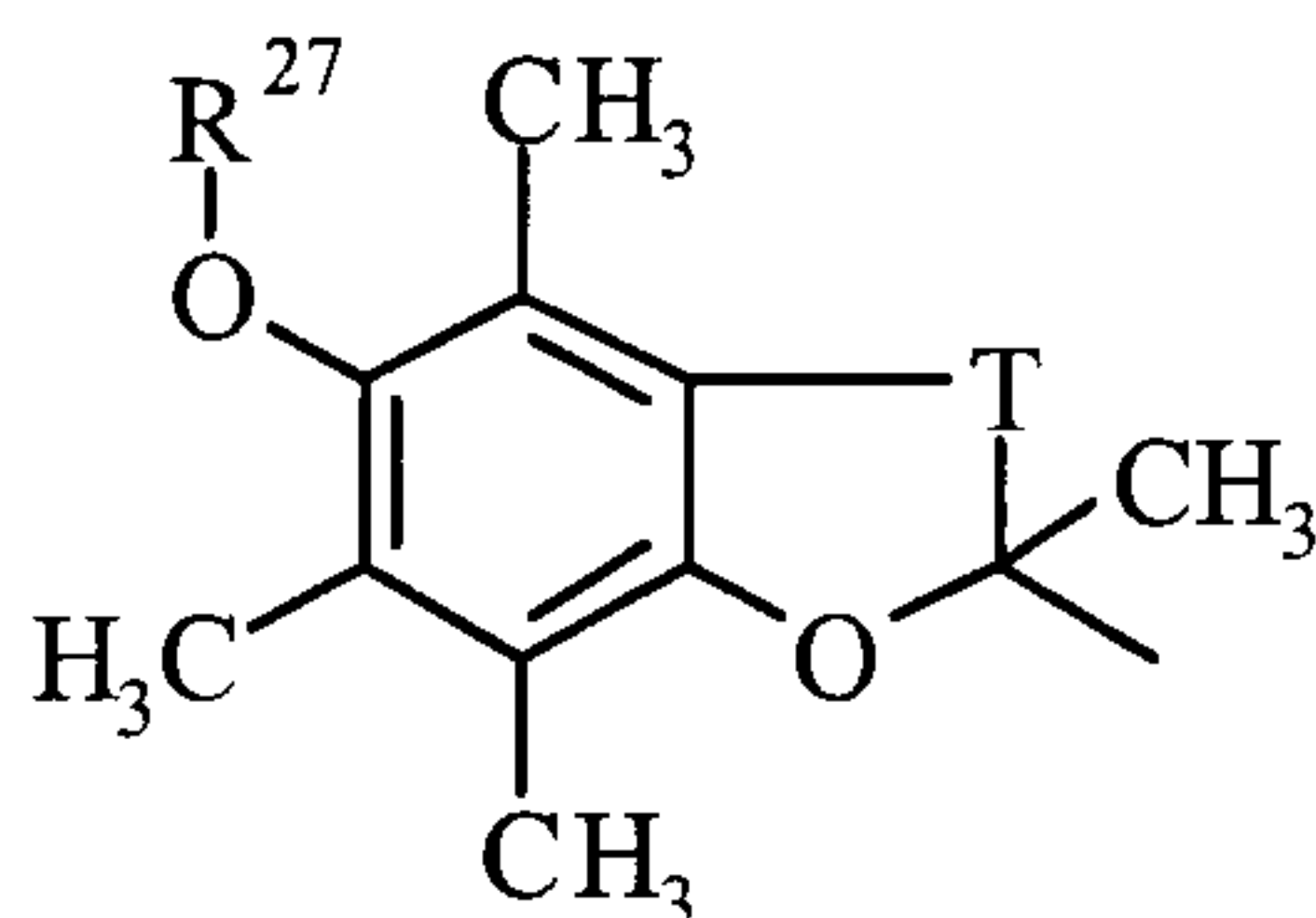
- 10 Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence de 1 à 6 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes
- 15 de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par aryle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical aryle carbocyclique. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un
- 20 hétéroatome (O, N ou S). Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

- Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle dont le radical alkyle a la
- 25 signification indiquée précédemment.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

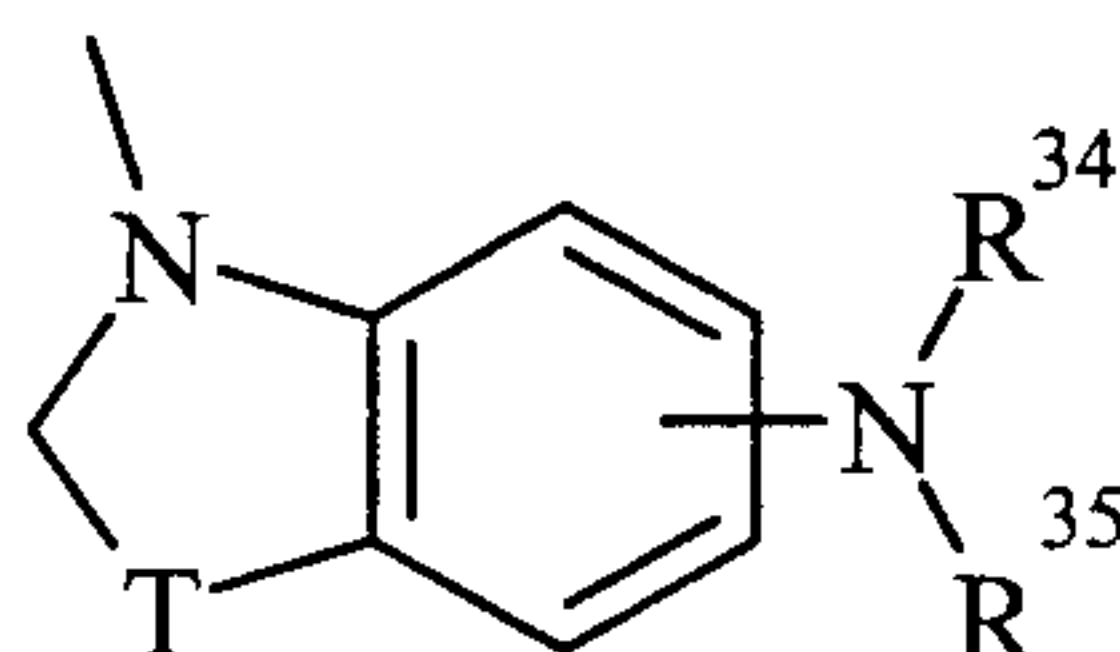
Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons
 5 de ces formes, y compris les mélanges racémiques "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.

Dans la formule générale (I), lorsque A ou A' représente le radical



R^{27} représentera de préférence un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et T
 10 représentera de préférence le radical $-(CH_2)_2-$.

De plus, lorsque A ou A' représente le radical

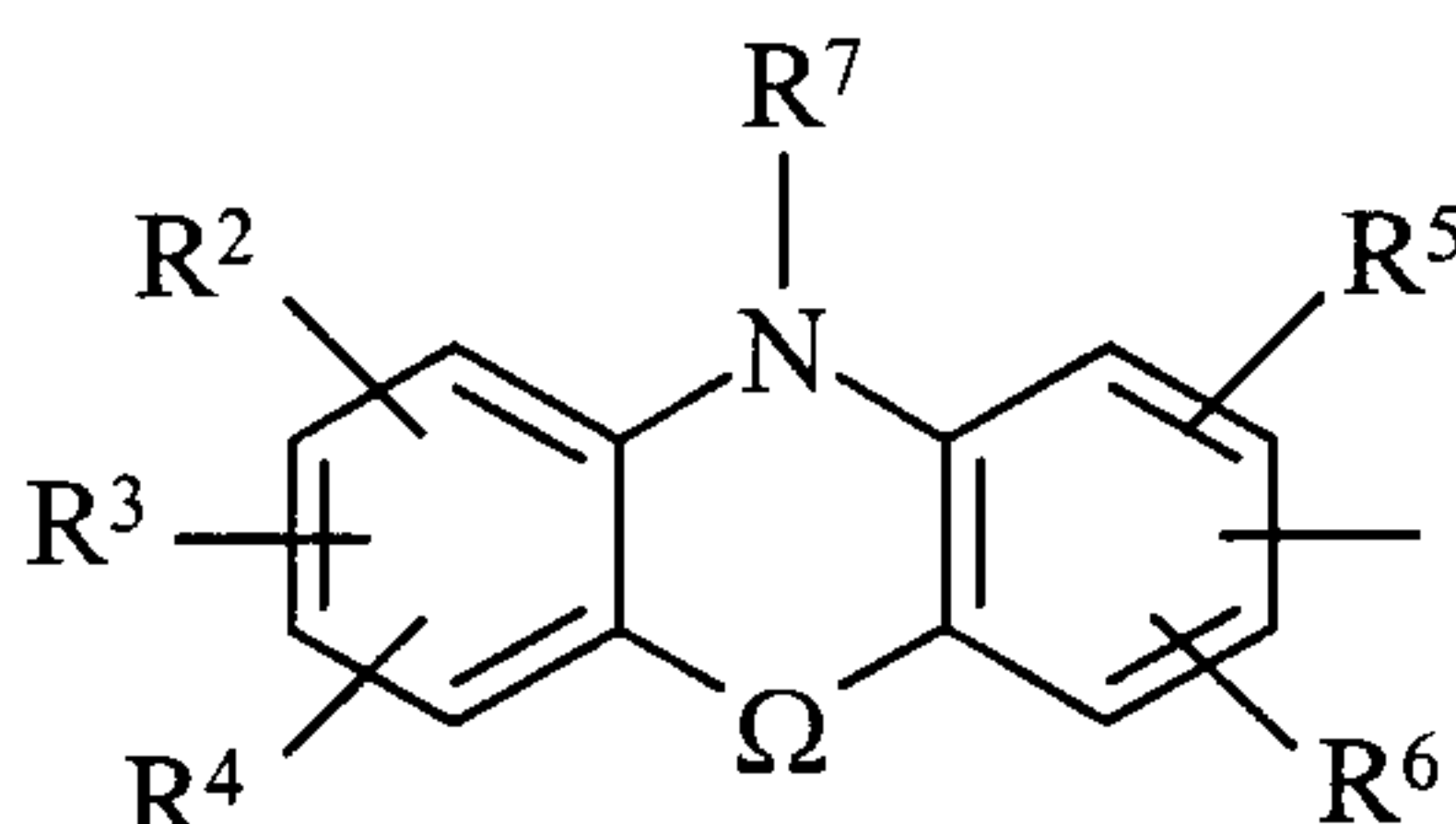


R^{34} et R^{35} représenteront de préférence des radicaux choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle et T représentera de préférence le radical $-(CH_2)-$.

15 De préférence également, les composés de formule générale (I) selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

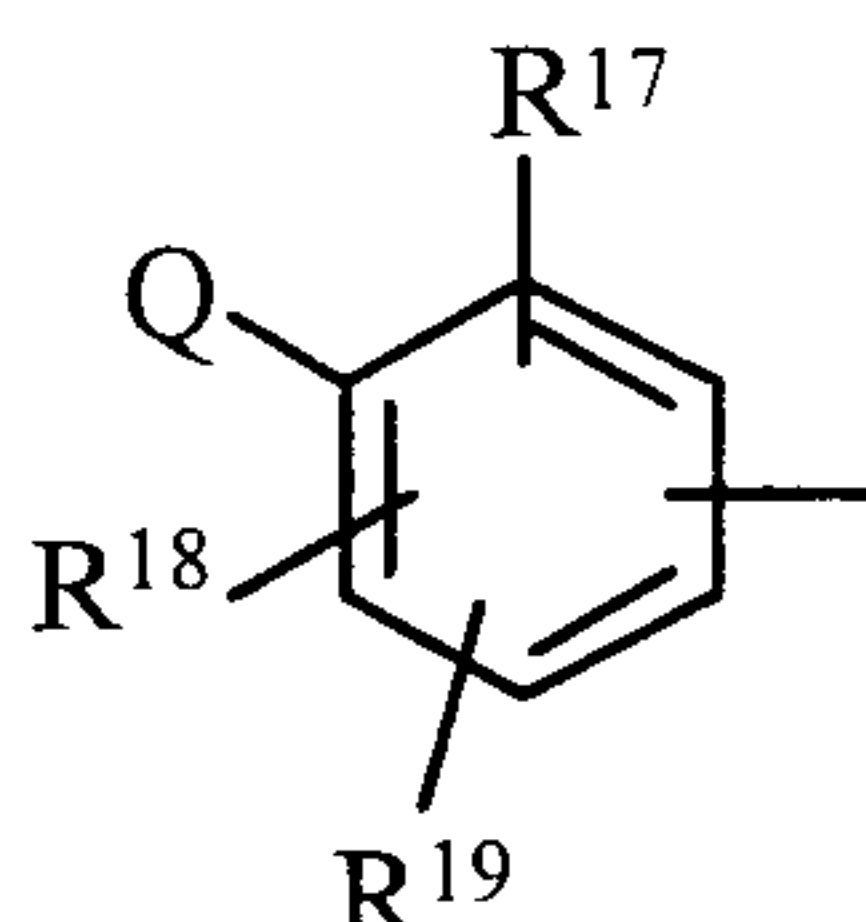
- un groupe A ou A' représentant l'un des radicaux suivants :

- soit le radical



dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, R^7 représente un atome d'hydrogène et Ω n'existe pas ou représente une liaison ou S ;

- soit le radical



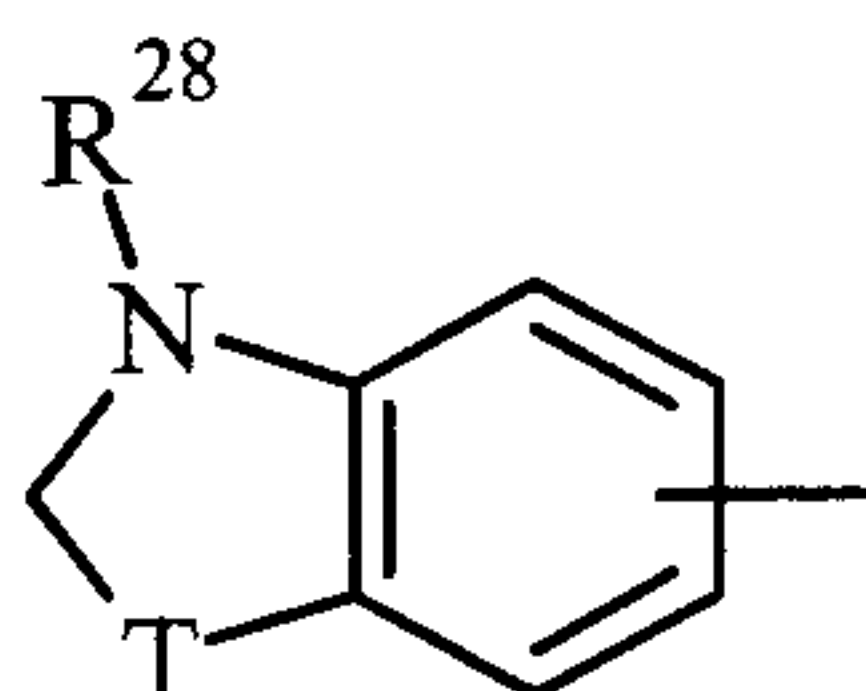
5 dans lequel Q représente $-OR^{26}$ ou $-SR^{26}$ et R^{17} , R^{18} et R^{19} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, le groupe OH, SR^{20} ou $NR^{21}R^{22}$ ou un radical alkyle ou alkoxy,

R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

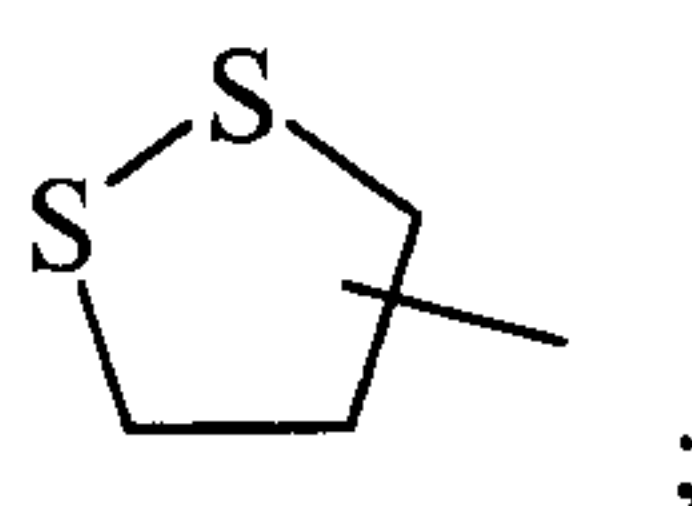
10 et R^{21} et R^{22} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- soit le radical



dans lequel R^{28} représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment
15 parmi un radical alkyle et le radical $-NR^{29}R^{30}$ dans lequel R^{29} et R^{30} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

- soit enfin le radical



20 • D représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, ledit radical aryle

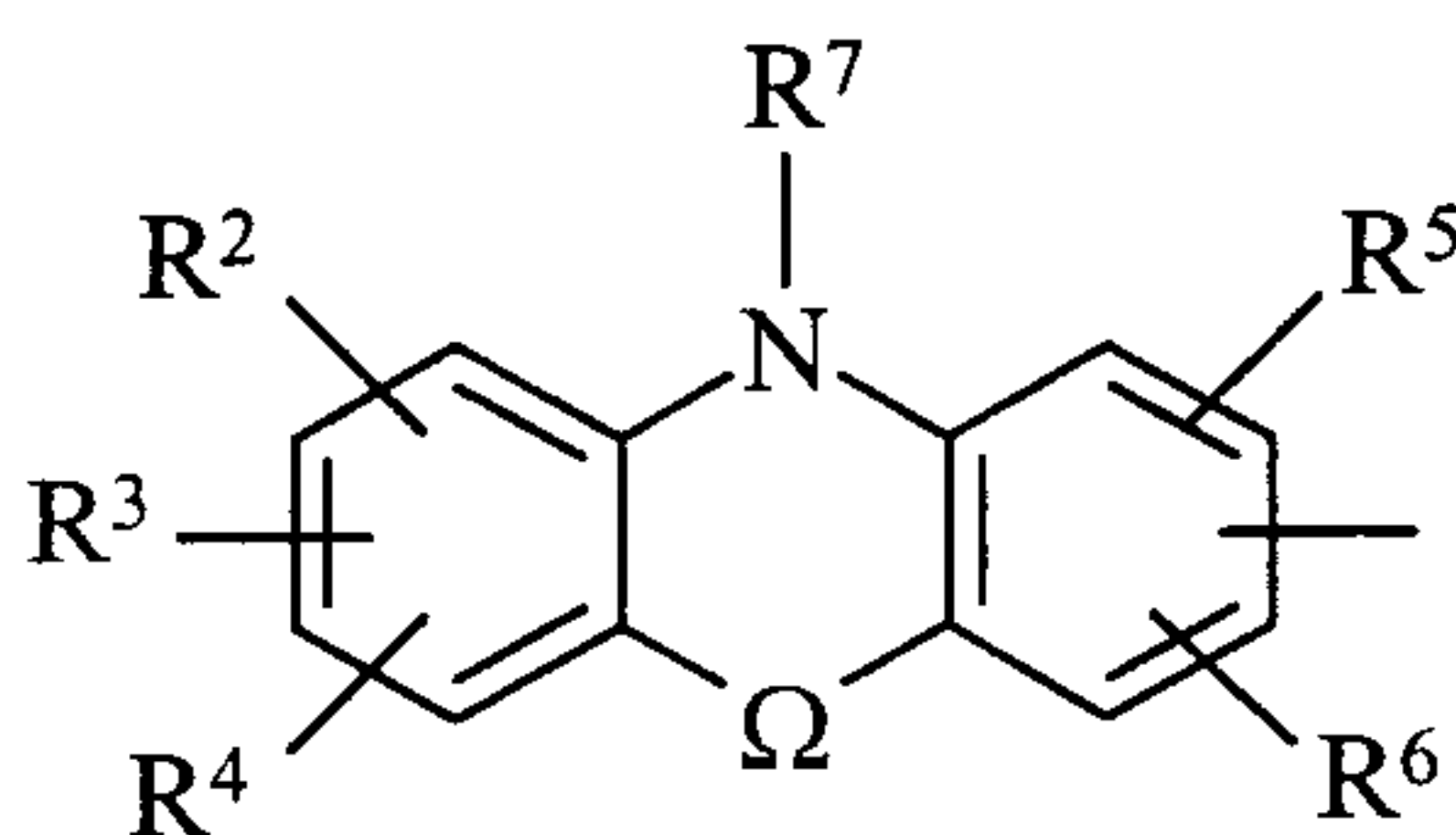
carbocyclique ou hétérocyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou encore D représentant un radical $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, dans lequel R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cyano, nitro ou amino, ou R^{42} et R^{43} 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 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$;

- 10 • V représentant un radical $-(\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$ ou $-(\text{CH}_2)_r-\text{S}-(\text{CH}_2)_s-$, r étant un entier de 1 à 6 et s un entier de 2 à 6 ;
- W représentant $-\text{O}-$ ou $-\text{NH}-$;
- X représentant un radical $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ ou $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p-$, n étant un entier de 0 à 6 et p un entier de 1 à 6 ;
- 15 • Y représentant un radical choisi parmi $-(\text{CH}_2)_t-$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ et $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{46}-$, R^{46} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, t représentant un entier de 0 à 6 et q un entier de 2 à 6.

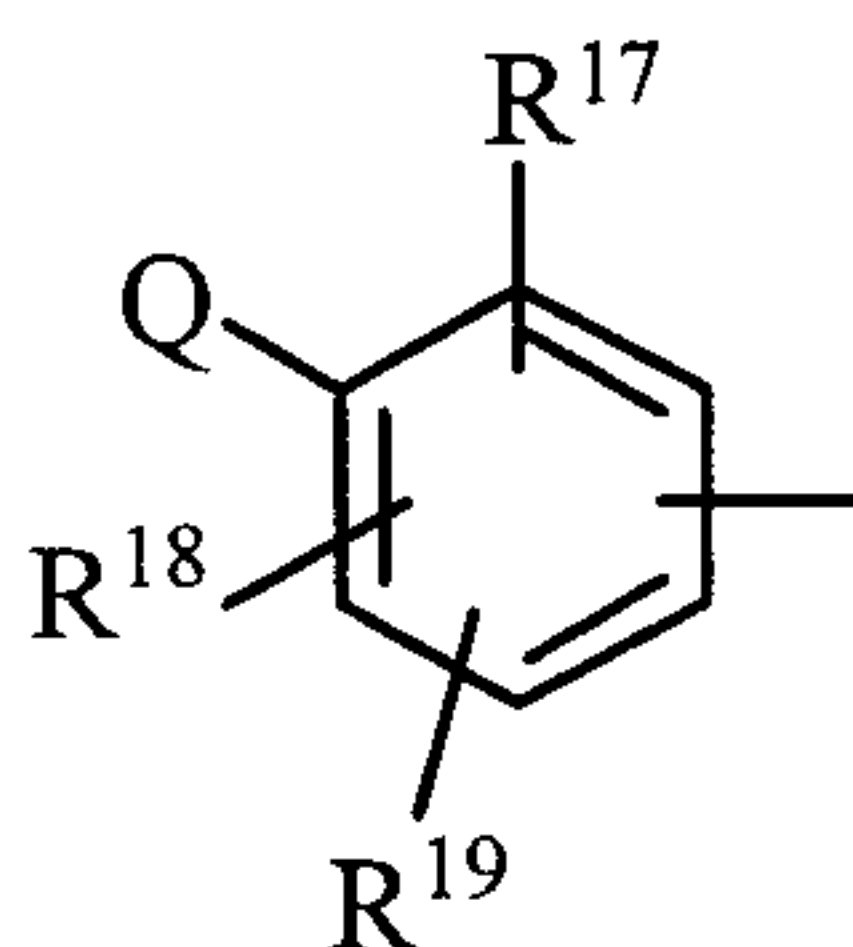
Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 20 • un groupe A ou A' représentant l'un des radicaux suivants :
 - soit le radical



dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, R^7 représente un atome d'hydrogène et Ω n'existe pas ou représente une liaison ou S ;

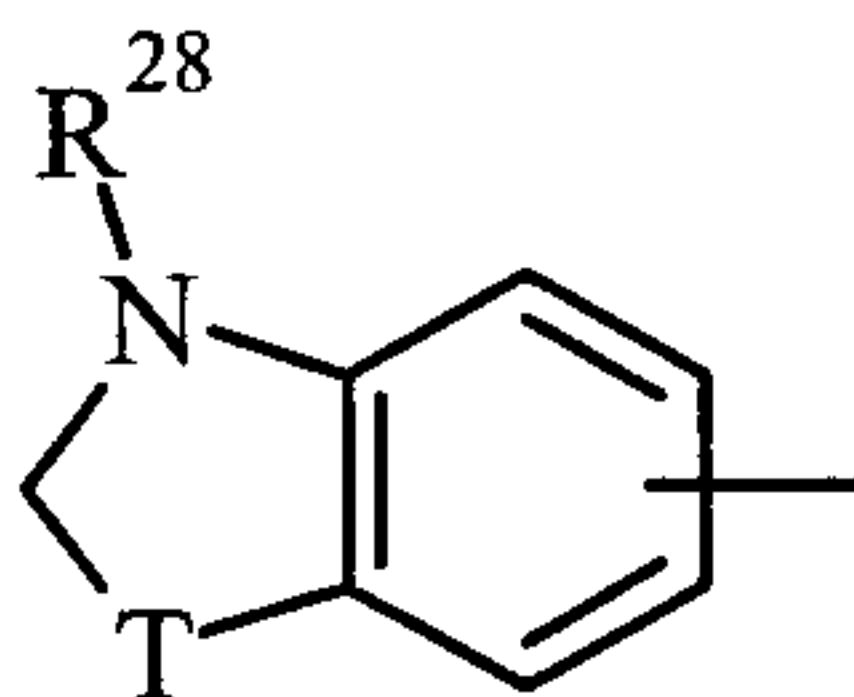
- soit le radical



dans lequel Q représente OH et R¹⁷, R¹⁸ et R¹⁹ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, le groupe OH, SR²⁰ ou NR²¹R²² ou un radical alkyle ou alkoxy, R²⁰ représentant un radical alkyle,

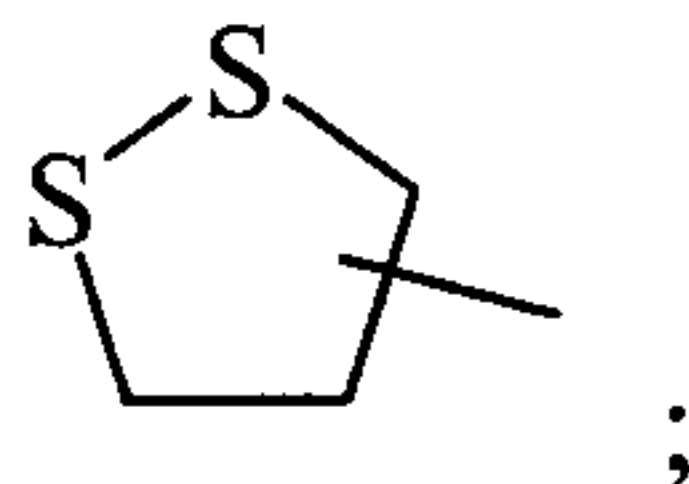
5 R²¹ et R²² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- soit le radical



dans lequel R²⁸ représentent un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle ou aralkyle ;

10 - soit enfin le radical



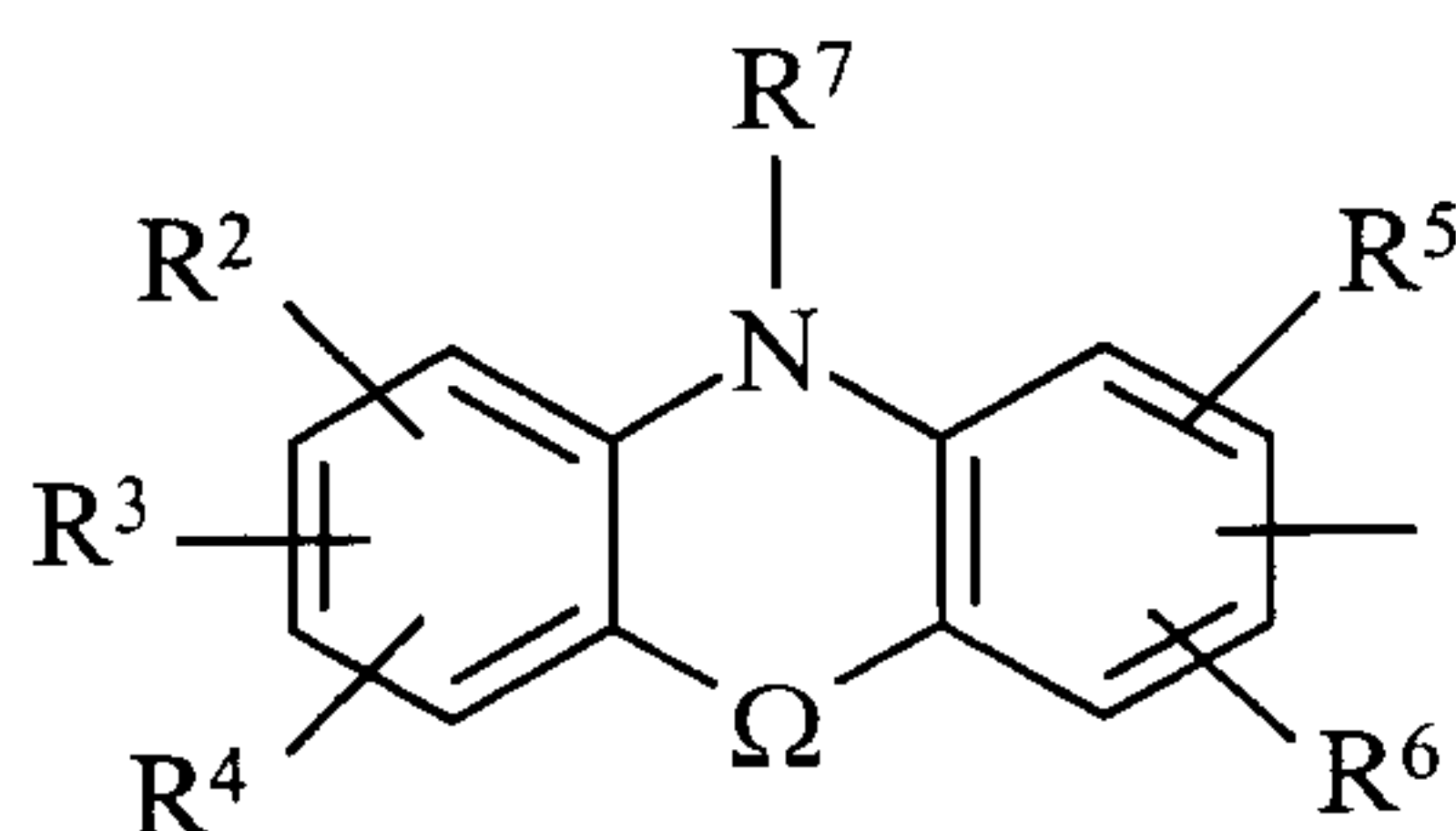
- D représentant un radical aryle hétérocyclique à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N,
ou encore D représentant un radical NR⁴²R⁴³, dans lequel R⁴² et R⁴³ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical nitro, ou R⁴² et R⁴³ 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 -CH₂-, -NH-, -O- ou -S- ;
- 15
- V représentant un radical -(CH₂)_r-, r étant un entier de 1 à 6 ;
- W représentant -NH- ;

- X représentant un radical $-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_n-CO-$, n étant un entier de 0 à 6 ;
- Y représentant un radical choisi parmi $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_q-O-$ et $-(CH_2)_q-NH-$, t représentant un entier de 0 à 6 et q un entier de 2 à 6.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) selon l'invention
5 incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

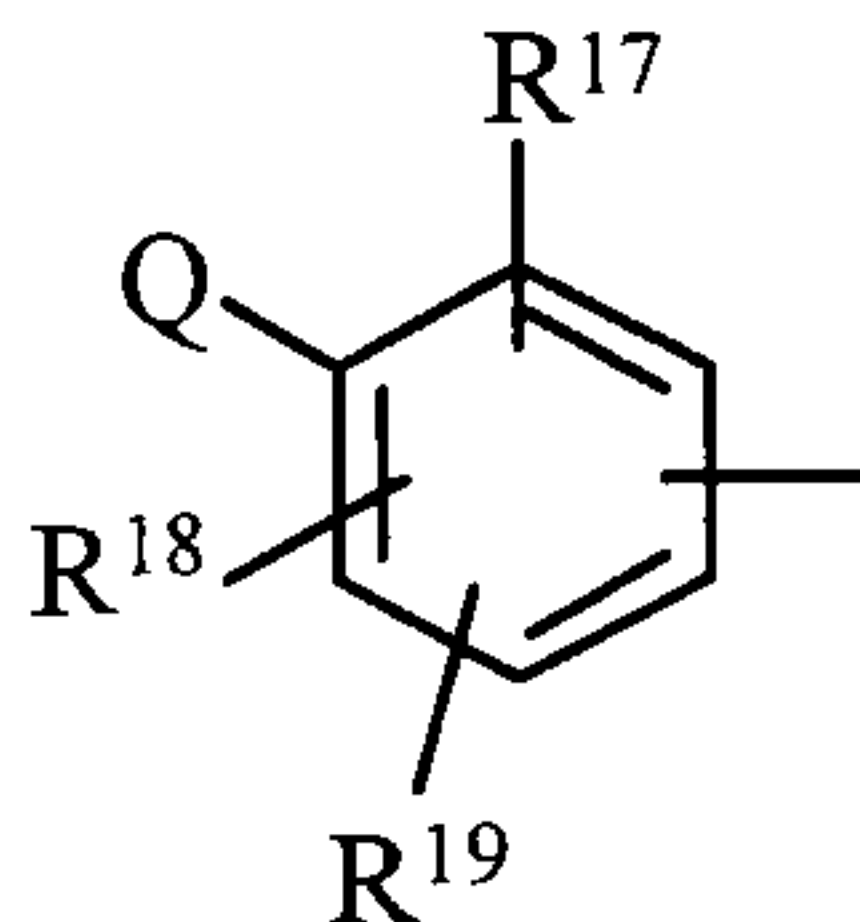
- un groupe A ou A' représentant l'un des radicaux suivants :

- soit le radical



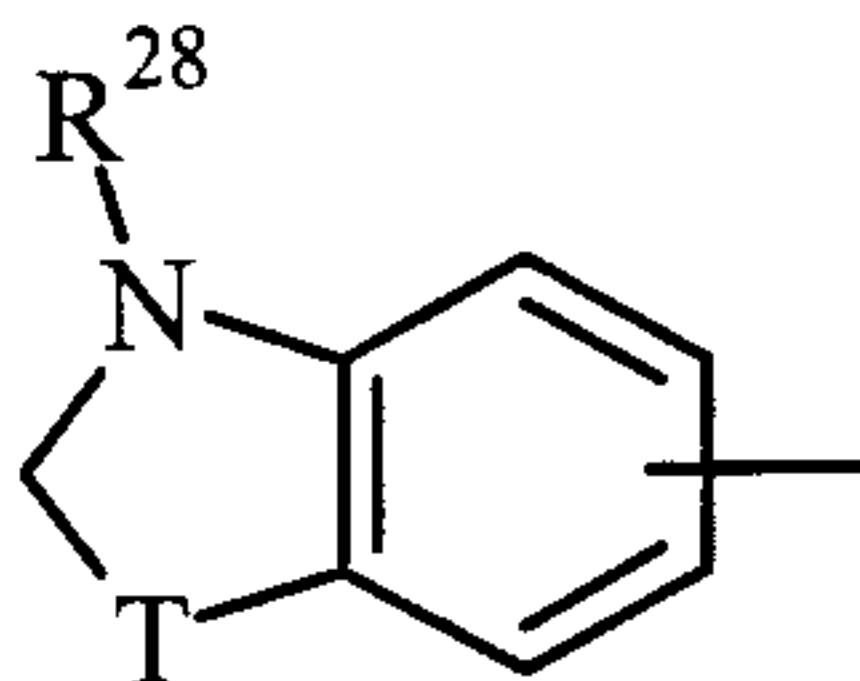
dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 représentent, indépendamment, un atome
10 d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, R^7 représente un atome d'hydrogène et
 Ω n'existe pas ou représente une liaison ou S ;

- soit le radical



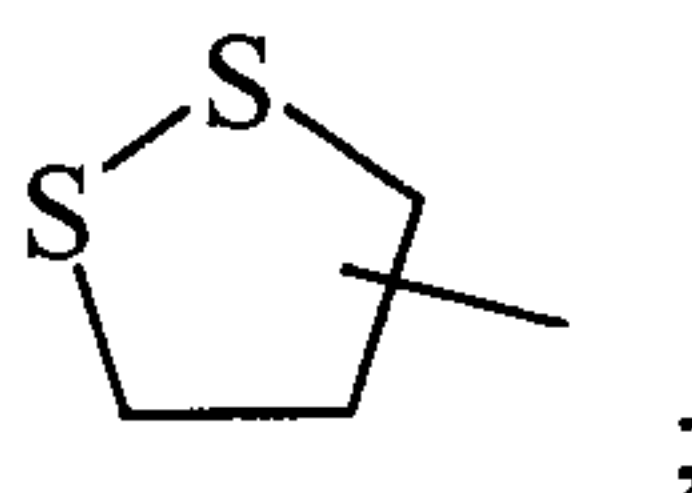
dans lequel Q représente OH et deux de R^{17} , R^{18} et R^{19} représentent des radicaux
alkyle, le troisième étant choisi parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle,
alkoxy ou alkylthio ;

15 - soit le radical



dans lequel R^{28} représentent un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou
dialkylaminoalkyle ;

- soit enfin le radical



- D représentant le radical -NH-NO₂.
- V représentant un radical -(CH₂)_r-, r étant un entier de 1 à 5 et de préférence un entier de 2 à 4 ;
- 5 • Y représentant un radical -(CH₂)_t-, t représentant un entier de 0 à 6.

En particulier, l'invention a pour objet les composés suivants décrits dans les exemples :

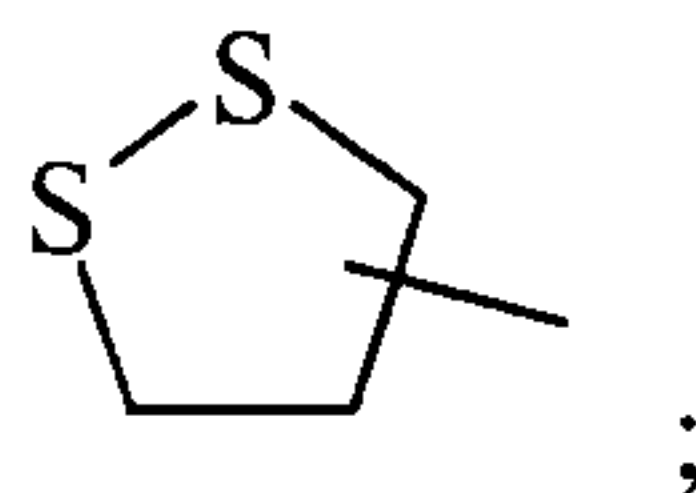
- (2*S*)-2-amino-*N*-(4-anilinophényl)-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanamide ;
- 10 - (2*S*)-2-amino-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)pentanamide ;
- acide (2*S*)-2-[(3,5-*di**tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)amino]-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoïque ;
- (2*S*)-2-{[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyl]amino}-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoate de méthyle ;
- 15 - acide (2*S*)-2-{[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyl]amino}-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoïque ;

ainsi que leurs sels.

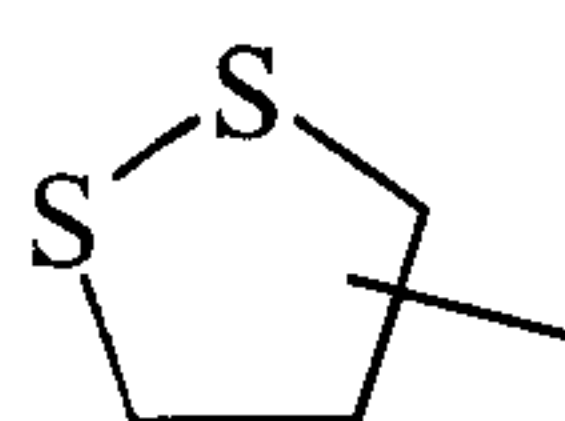
L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, avec un ou des excipients pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne encore l'utilisation de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer des médicaments destinés :

- 25 1) à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible ; à inhiber la peroxydation lipidique ; ou enfin à assurer la double fonction d'inhibition de la

NO synthase et d'inhibition de la peroxydation lipidique, ceci lorsqu'aucun de A et de A' ne représente le radical



2) à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible ; à régénérer les antioxydants ou les entités piégeuses des ROS et d'une façon plus générale à intervenir dans le statut rédox des groupement thiols ; ou enfin à assurer la double fonction d'inhibition de la NO synthase et de régénération des antioxydants ou des entités piégeuses des ROS et d'une façon plus générale d'intervention dans le statut rédox des groupement thiols, ceci lorsque l'un de A et de A' représente le radical



De préférence, les composés de formule générale (I) précédemment définie ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires ou les troubles du système nerveux central ou périphérique.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition 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 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 sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

La composition pharmaceutique peut 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, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone 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,

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.

- 5 La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise 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 décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale (I) :

- 10 Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon différentes stratégies de synthèse qui sont décrites dans les schémas suivants :

A)

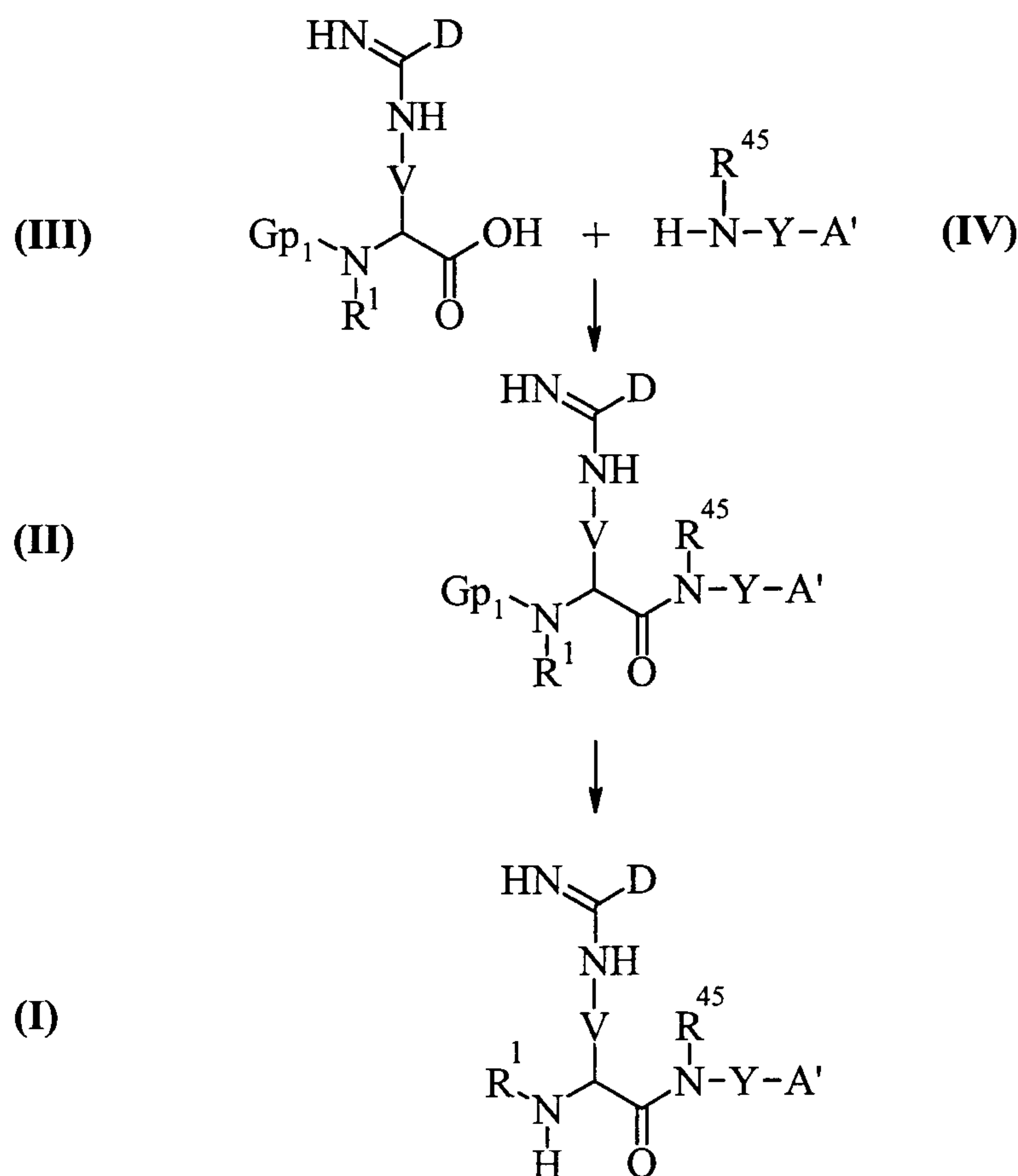
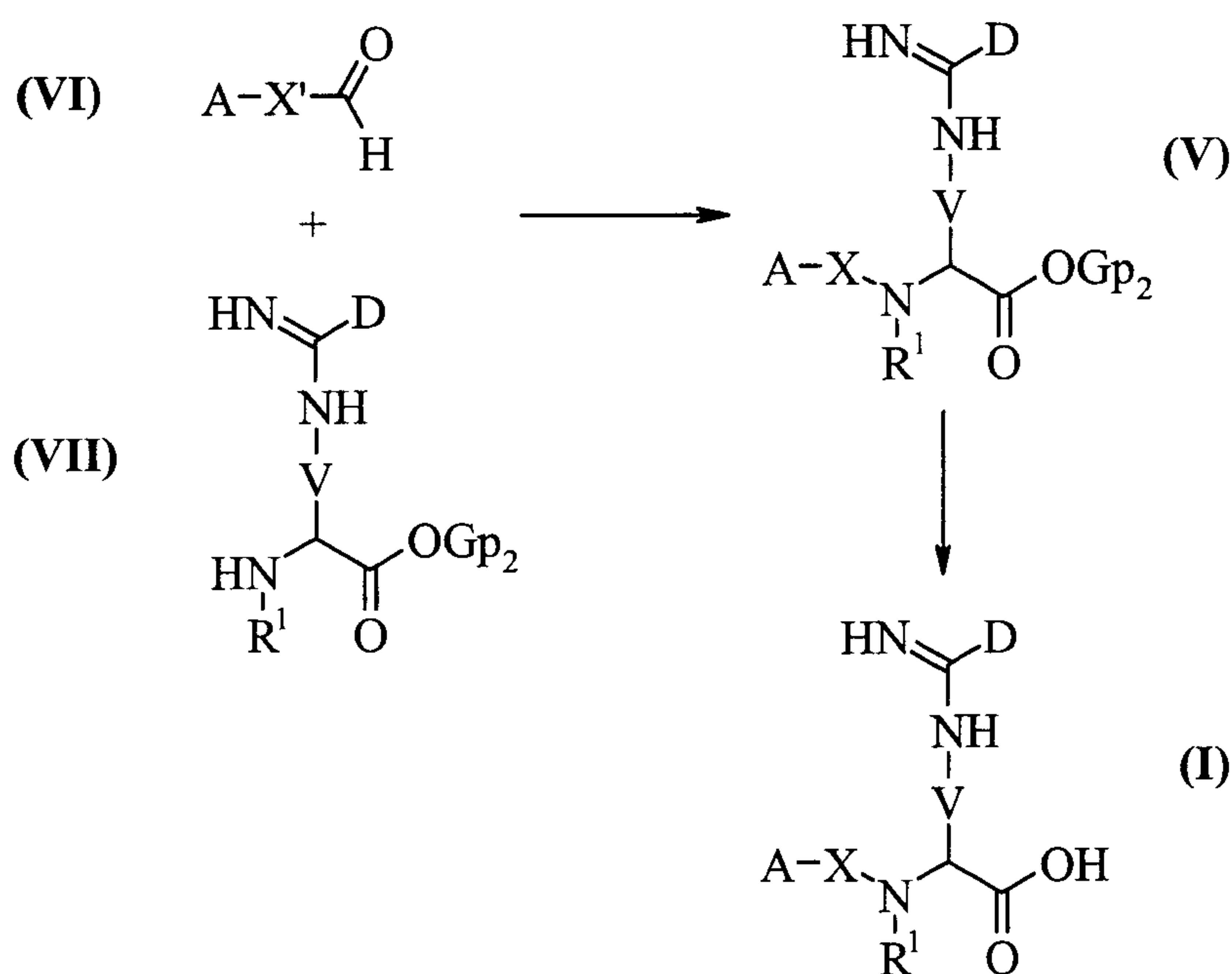


Schéma 1

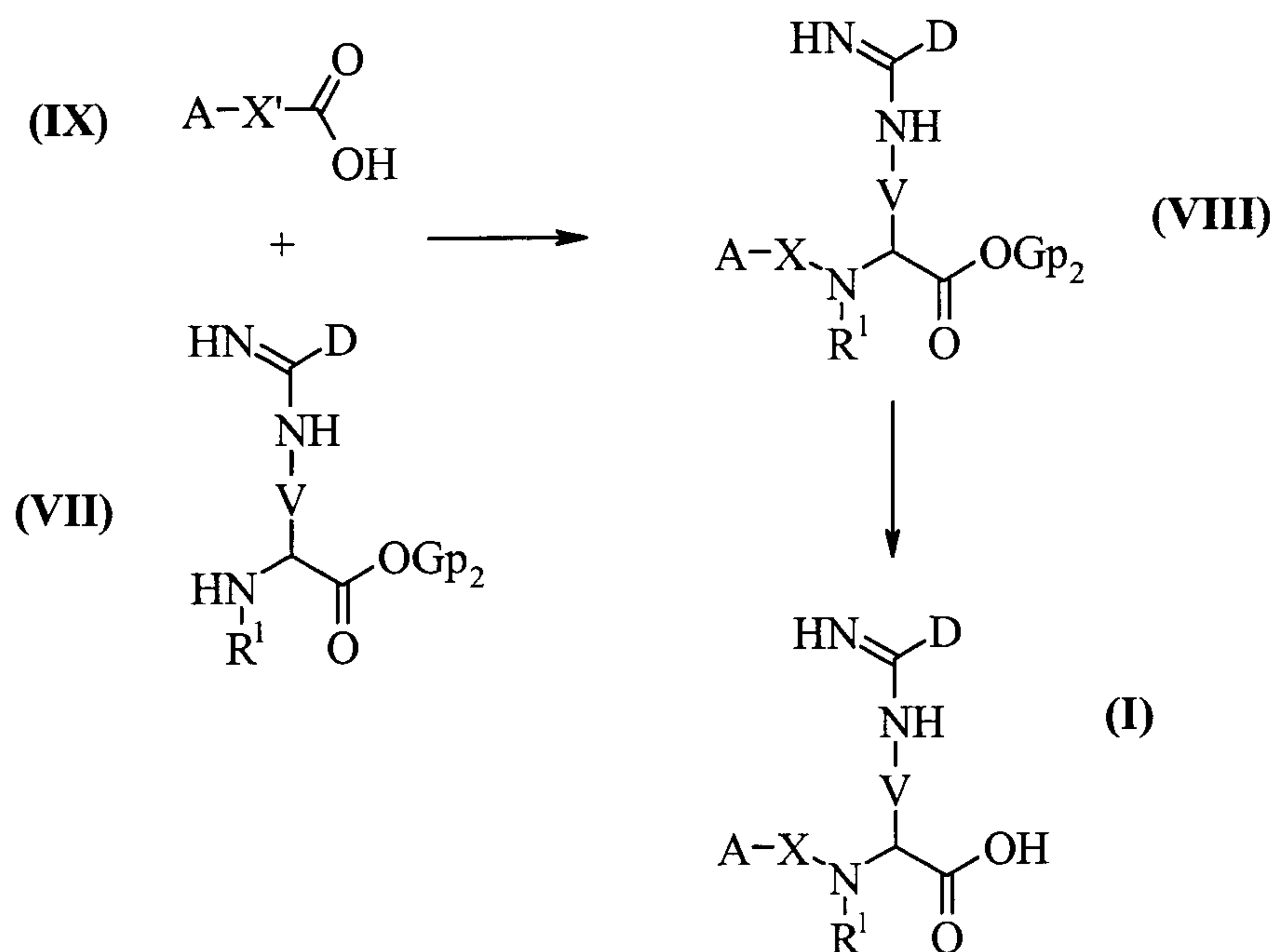
Les aminocarboxamides de formule générale **(I)**, schéma 1, dans lesquels A', D, V, Y et R¹ sont tels que définis ci-dessus avec, en particulier, A représentant un atome d'hydrogène, X une liaison $-(CH_2)_n-$ avec $n = 0$ et $W = -NR^{45}-$ sont préparés en deux étapes, à partir des aminoacides protégés (Gp₁ étant un groupe protecteur de type carbamate) de formule générale **(III)** et des amines de formule générale **(IV)**. Leur condensation est effectuée dans les conditions classiques de la synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane, la pyridine 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)) pour conduire aux carboxamides de formule générale **(II)**. La coupure du groupe protecteur Gp₁ est ensuite effectuée classiquement, par exemple en présence d'un acide fort, d'une amine secondaire ou dans des conditions d'hydrogénolyse, selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), pour conduire aux composés finaux de formule générale **(I)**. Les synthèses des composés de formule générale **(III)** et **(IV)**, non commerciaux, sont décrites plus loin.

B) Alternativement les dérivés d'acides aminés de formule générale **(I)** peuvent être préparés selon la stratégie décrite dans le schéma 2, dans lesquels A, D, V et R¹ sont tels que définis ci-dessus avec A' représentant un atome d'hydrogène, $W = -O-$, $Y = -(CH_2)_t-$ ($t = 0$), $X = -(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-S-(CH_2)_p-$ ou $-CH=CH-(CH_2)_p-$ (n étant ici un entier de 1 à 6) et Gp₂ étant un groupe alkyle ou arylalkyle.

**Schéma 2**

Les dérivés d'aminoesters de formule générale (V) sont accessibles, au cours d'une étape d'amination réductrice, par la condensation des aldéhydes de formule générale (VI) et des α-aminoesters de formule générale (VII). Cette condensation est classiquement effectuée à 20 °C dans un solvant alcoolique tel que le méthanol en présence d'un agent déshydratant, comme les tamis moléculaires, et d'un agent réducteur tel que, par exemple, NaBH₃CN. Cette étape conduit au produit de mono-alkylation de formule générale (V). La déprotection de la fonction acide est ensuite classiquement effectuée en fonction de la nature de Gp₂, par exemple, par saponification à l'aide de LiOH ou bien selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), pour conduire aux aminoacides de formule générale (I). Les synthèses des composés de formule générale (VI) et (VII), non commerciaux, sont décrites plus loin.

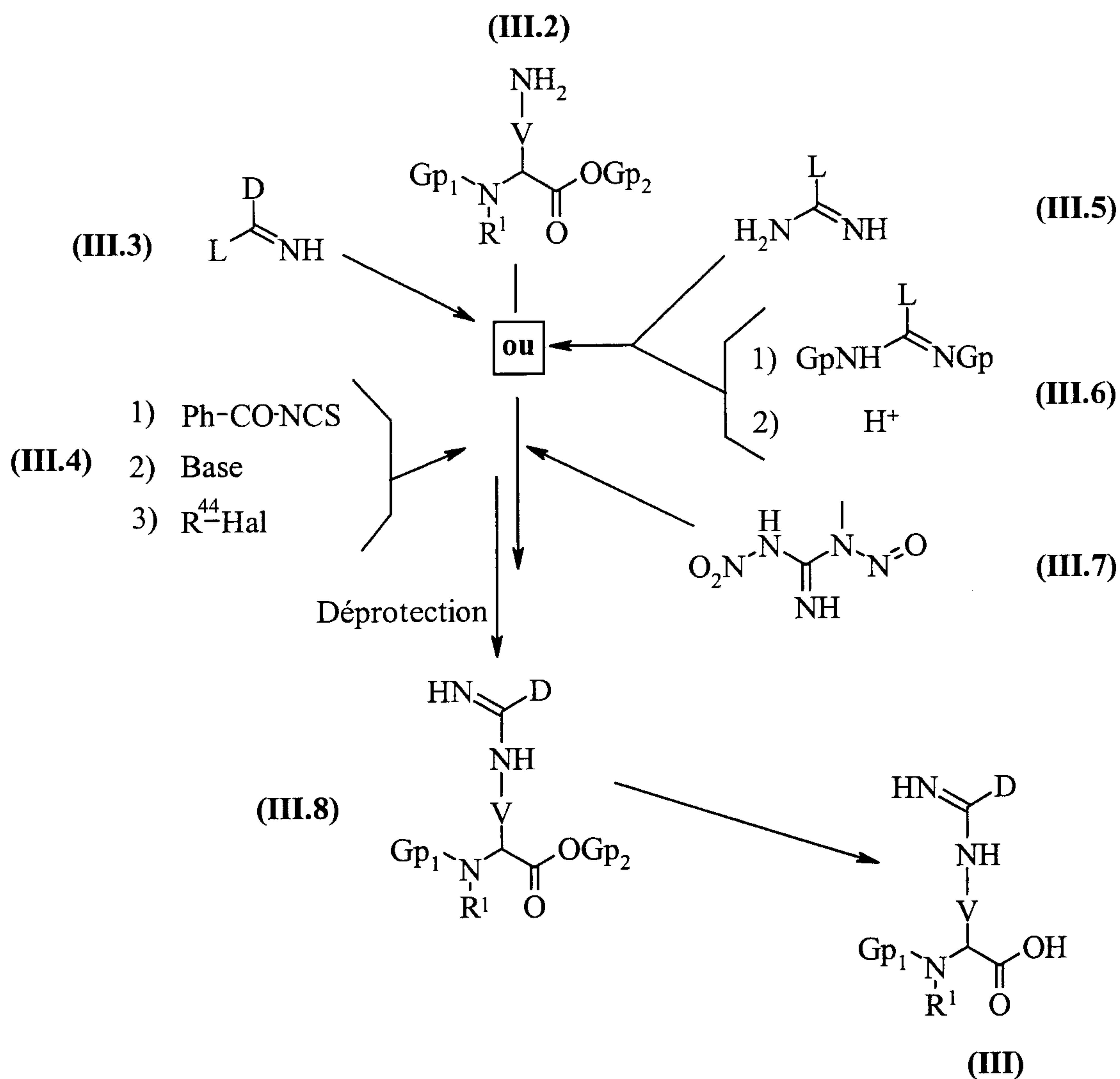
C) Par ailleurs, les carboxamides de formule générale (I) peuvent aussi être préparés selon la stratégie décrite dans le schéma 3, dans lesquels A, D, V et R¹ sont tels que définis ci-dessus avec A' représentant un atome d'hydrogène, W = -O-, Y = -(CH₂)_t- (t = 0), X = -(CH₂)_n-CO- ou -CH=CH-(CH₂)_n-CO- (n étant un entier de 0 à 6) et Gp₂ étant un groupe alkyle ou arylalkyle.

**Schéma 3**

La condensation des acides carboxyliques de formule générale (IX) avec les α -aminoesters de formule générale (VII) est effectuée dans les conditions classiques de la synthèse peptidique comme précédemment décrites. Le carboxamido-ester de formule générale (VIII) intermédiairement obtenu est ensuite déprotégé selon un protocole décrit dans le schéma 2 pour conduire aux carboxamido-acides de formule générale (I). Les synthèses des composés de formule générale (IX), non commerciaux, sont décrites plus loin.

10 Préparation des intermédiaires de formule générale (III) :

Les composés de formule générale (III) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (III.2) selon le schéma 1.1 où D, V et R^1 sont tels que définis ci-dessus, Gp_1 étant un groupe protecteur de type carbamate et Gp_2 est un groupement alkyle ou arylalkyle.

**Schéma 1.1**

Les amines de formule générale (III.2) peuvent être condensées sur des composés de formule générale (III.3), dans lesquels L représente un groupe partant (un radical alkoxy, alkylthio, aralkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo), par chauffage dans un alcool (par exemple dans du méthanol ou de l'isopropanol), éventuellement en présence de DMF, à une température comprise entre 20 et 100 °C pour une durée généralement comprise entre quelques heures et une nuit, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (III.8).

Dans les cas où D est une amine, les intermédiaires de formule générale (III) sont des guanidines. Celles-ci peuvent être préparées, par exemple, par la condensation des amines de formule générale (III.2) avec les dérivés de formule générale (III.5) ou (III.6). Les réactifs de formule générale (III.5) dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole sont condensés sur les amines de formule générale (III.2) selon les

conditions décrites dans la littérature (*J. Org. Chem.* (1992) **57**, 2497-2502) de même pour les réactifs de formule générale **(III.6)** dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole et Gp le groupement Boc (*Tetrahedron Lett.* (1993) **34** (21), 3389-3392) ou bien lorsque L représente le groupement -N-SO₂-CF₃ et Gp le groupement Boc
5 (*J. Org. Chem.* (1998) **63**, 3804-3805). La déprotection de la fonction guanidine peut ensuite être effectuée, par exemple, en présence d'un acide fort tel que par exemple l'acide trifluoroacétique pour conduire aux intermédiaires de formule générale **(III.8)**.

Dans les cas où D = -NHNO₂, les intermédiaires de formule générale **(III.8)** peuvent être préparés, par exemple, par la condensation des amines de formule générale **(III.2)**
10 avec le réactif de formule générale **(III.7)** (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) selon les conditions décrites dans la littérature (*J. Amer. Chem. Soc.* (1947), **69**, 3028-3030).

Dans les cas où D est un radical -SR⁴⁴, les dérivés isothiourées de formule générale **(III.8)**, sont préparés en 3 étapes à partir de l'amine primaire de formule générale **(III.2)**. La réaction du benzoylisothiocyanate sur l'amine de formule générale **(III.2)**
15 dans un solvant tel que, par exemple, l'acétone, conduit aux intermédiaires benzoylthiourées qui sont ensuite classiquement hydrolysés par chauffage en milieu basique. Les thiourées ainsi obtenues sont ensuite alkylés par un dérivé halogéné R⁴⁴-Hal, par chauffage dans un solvant inerte, pour conduire aux isothiourées de formule générale
20 **(III.8)**.

La déprotection de la fonction acide des intermédiaires de formule générale **(III.8)** est ensuite classiquement effectuée en fonction de la nature de Gp₂, par exemple, par saponification à l'aide de LiOH ou bien selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition
25 (Wiley-Interscience, 1991)).

Préparation des intermédiaires de formule générale (IV) :

A) Lorsque A' est tel que défini ci-dessus, $W = -NR^{45}-$ et $Y = -(CH_2)_t-$ ($t = 0$), les amines de formule générale (IV) sont préparées selon les stratégies de synthèse suivantes :

- 5 Les anilines de formule générale (IV), non commerciales, dérivés d'indoline ou de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, schéma 2.1, dans lesquelles T et R^{28} sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparées à partir des dérivés nitro correspondants de formule générale (IV.1). La 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline est décrite dans *Can. J. Chem.* (1952), **30**, 720-722. L'alkylation de l'amine est classiquement effectuée
- 10 par une base forte telle que, par exemple, NaH, dans un solvant aprotique polaire tel que, par exemple, le DMF en présence d'un dérivé halogéné $R^{28}-Hal$, tels que par exemple, le chlorure de 3-diméthylaminopropane ou le bromure de benzyle. Le dérivé nitro de formule générale (IV.2) intermédiairement obtenu est ensuite réduit, par exemple, par le Nickel de Raney en présence d'hydrate d'hydrazine pour conduire aux
- 15 anilines de formule générale (IV).

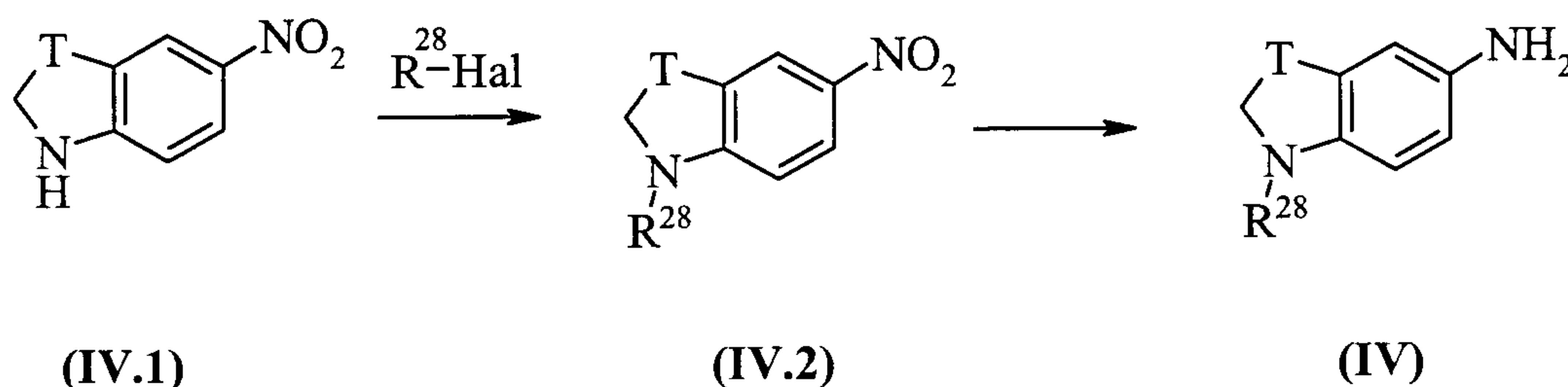


Schéma 2.1

Dans le cas particulier des dérivés phénoliques, les anilines de formule générale (IV) sont obtenues par hydrogénation, en présence de Pd/C, des dérivés nitrophénols précurseurs. Les dérivés nitrés des di-alkylphénols sont accessibles selon une méthode

20 décrite dans *J. Org. Chem.* (1968) **33** (1), 223-226.

Les intermédiaires de formule générale (IV) dans lesquels A' est une diphenylamine, sont accessibles à partir des méthodes décrites dans la littérature (*Synthesis* (1990) 430 ; *Indian J. Chem.* (1981) **20B**, 611-613 ; *J. Med. Chem.* (1975) **18**(4), 386-391) qui passent par la réduction d'un intermédiaire nitrodiphenylamine. La réduction de la

25 fonction nitro est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C pour accéder aux aminodiphenylamines de formule générale (IV).

Lorsque A' est un dérivé carbazole (Ω représente alors une liaison directe), les méthodes de préparation des aminocarbazoles de formule générale (IV) passent par la synthèse d'un intermédiaire nitrocarbazole. Ces méthodes sont décrites dans *Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820 ; *Synth. Commun.* (1994) **24(1)**, 1-10 ; *J. Org. Chem.* (1980) **45**,
5 1493-1496 ; *J. Org. Chem.* (1964) **29(8)**, 2474-2476 ; *Org. Prep. Proced. Int.* (1981) **13(6)**, 419-421 ou *J. Org. Chem.* (1963) **28**, 884. La réduction de la fonction nitro des intermédiaires nitrocarbazoles est, dans ce cas, effectuée de préférence à l'aide d'hydrate d'hydrazine en présence de nickel de Raney.

Les intermédiaires de formule générale (IV) dans lesquels A' est un dérivé phénothiazine (Ω représente un atome de soufre), sont accessibles à partir de méthodes
10 de la littérature qui passent par la synthèse d'un dérivé nitrophénothiazine. En particulier la 3-nitrophénothiazine est décrite dans *J. Org. Chem.* (1972) **37**, 2691. La réduction de la fonction nitro pour accéder aux aminophénothiazines de formule générale (IV) est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de
15 Pd/C dans un solvant tel que l'éthanol.

B) Alternativement lorsque $Y = -(CH_2)_q-O-$ et $W = -NR^{45}-$, les amines de formule générale (IV), schéma 2.2 (dans lequel Alk représente un radical alkyle), peuvent être préparées à partir des hydroquinones de formule générale (IV.3) obtenues selon la littérature (*J. Chem. Soc. Perkin 1* (1981) 303-306). La condensation sur des
20 halogénoesters commerciaux de formule générale (IV.4) est effectuée en présence d'une base telle que, par exemple K_2CO_3 , en chauffant dans un solvant polaire comme, par exemple, le THF pendant au moins 5 heures. Les esters de formule générale (IV.5) intermédiairement obtenus sont ensuite déprotégés (en milieu acide dans le cas des esters de *tert*-butyle) pour conduire aux acides de formule générale (IV.6). Les
25 carboxamides primaires de formule générale (IV.7) sont préparés à l'aide d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque, de DCC et HOBt dans un solvant tel que le DMF. L'étape de réduction est effectuée en milieu anhydre, par chauffage à 70-80 °C, en présence d'un réactif sélectif des carboxamides tel que, par exemple, le $BH_3.THF$, dans un solvant tel que, par exemple, le THF pour conduire aux amines de formule générale
30 (IV).

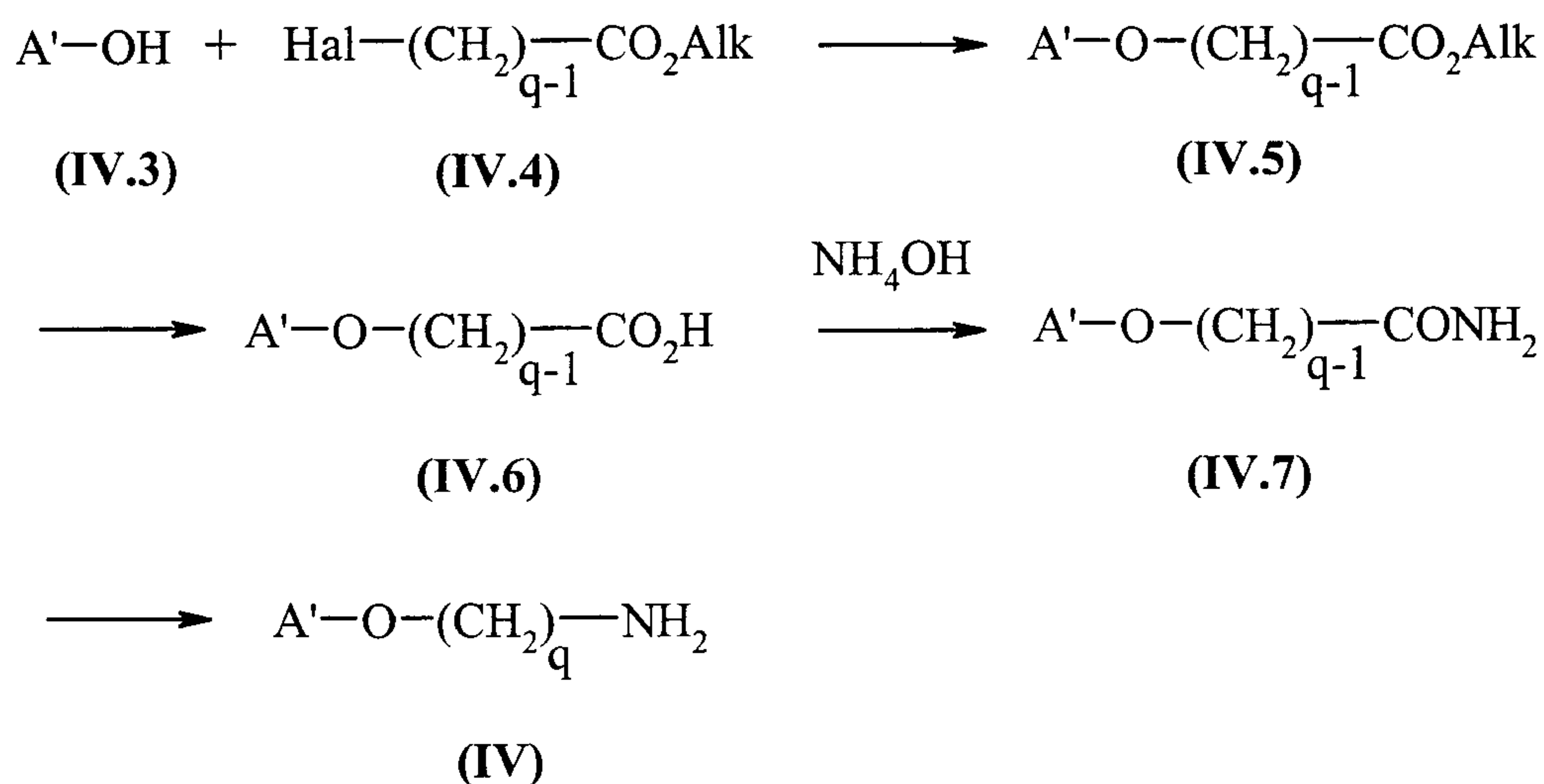


Schéma 2.2

C) Par ailleurs, lorsque $Y = \text{-(CH}_2\text{)}_t\text{-}$ (avec $t \neq 0$) et $W = \text{-NR}^{45}\text{-}$, les amines de formule générale (IV), schéma 2.3, sont également accessibles, par exemple, en deux étapes à partir des acides carboxyliques de formule générale (IV.8) selon une stratégie analogue à celle décrite au schéma 2.2 pour l'intermédiaire (IV.6). Les synthèses des acides carboxyliques de formule générale (IV.8), non commerciaux, sont décrites au chapitre Préparation des intermédiaires de formule générale (IX).

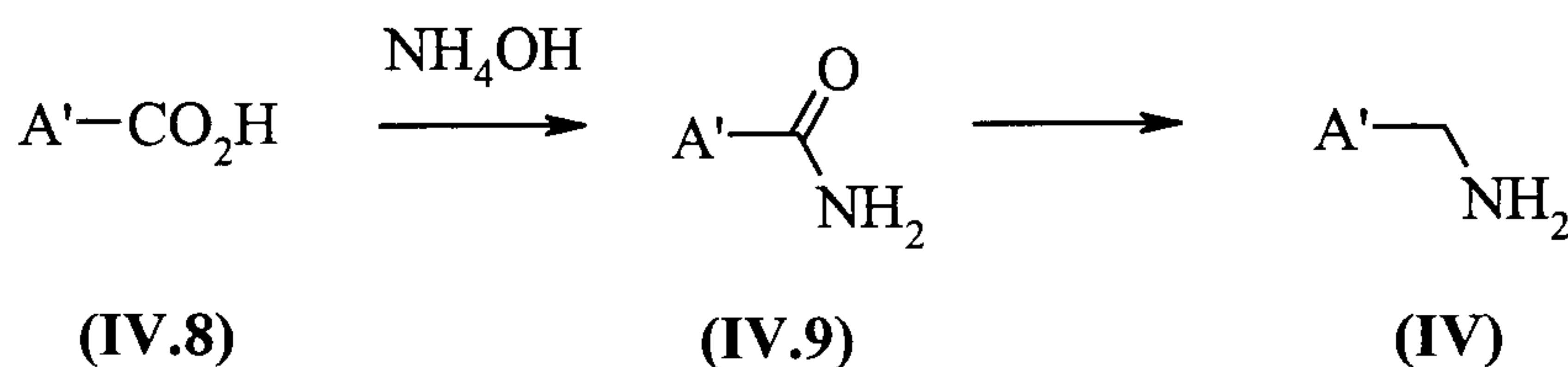
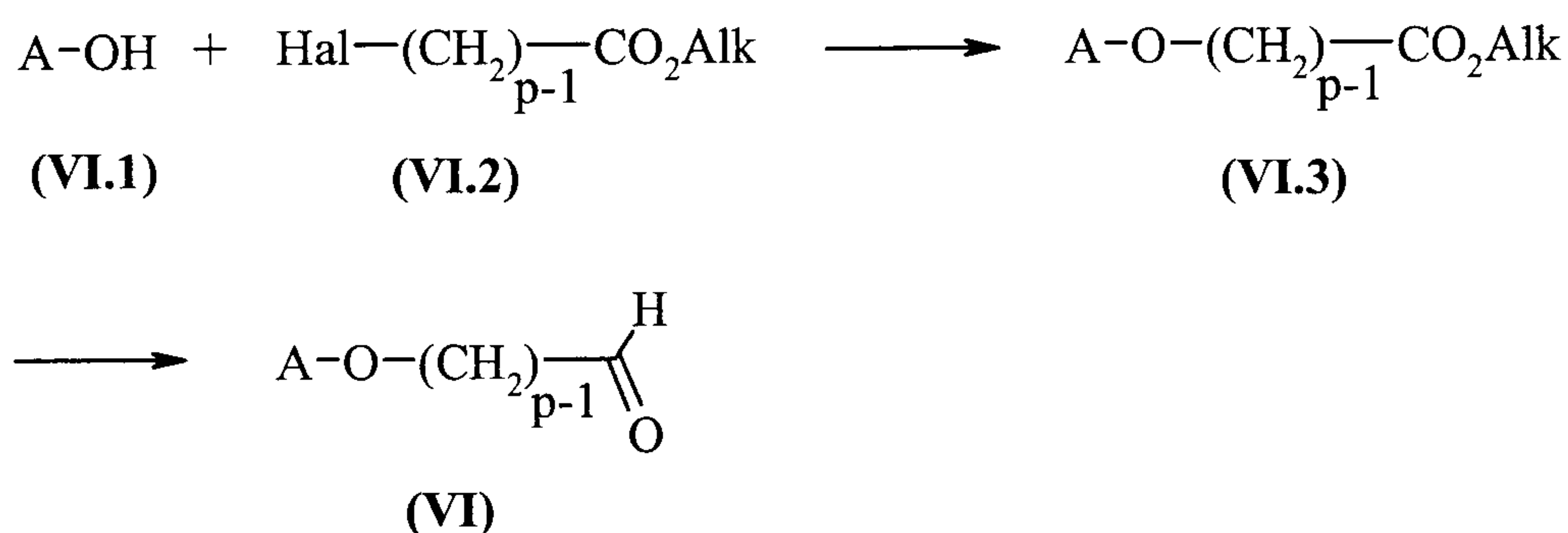


Schéma 2.3

Préparation des intermédiaires de formule générale (VI) :

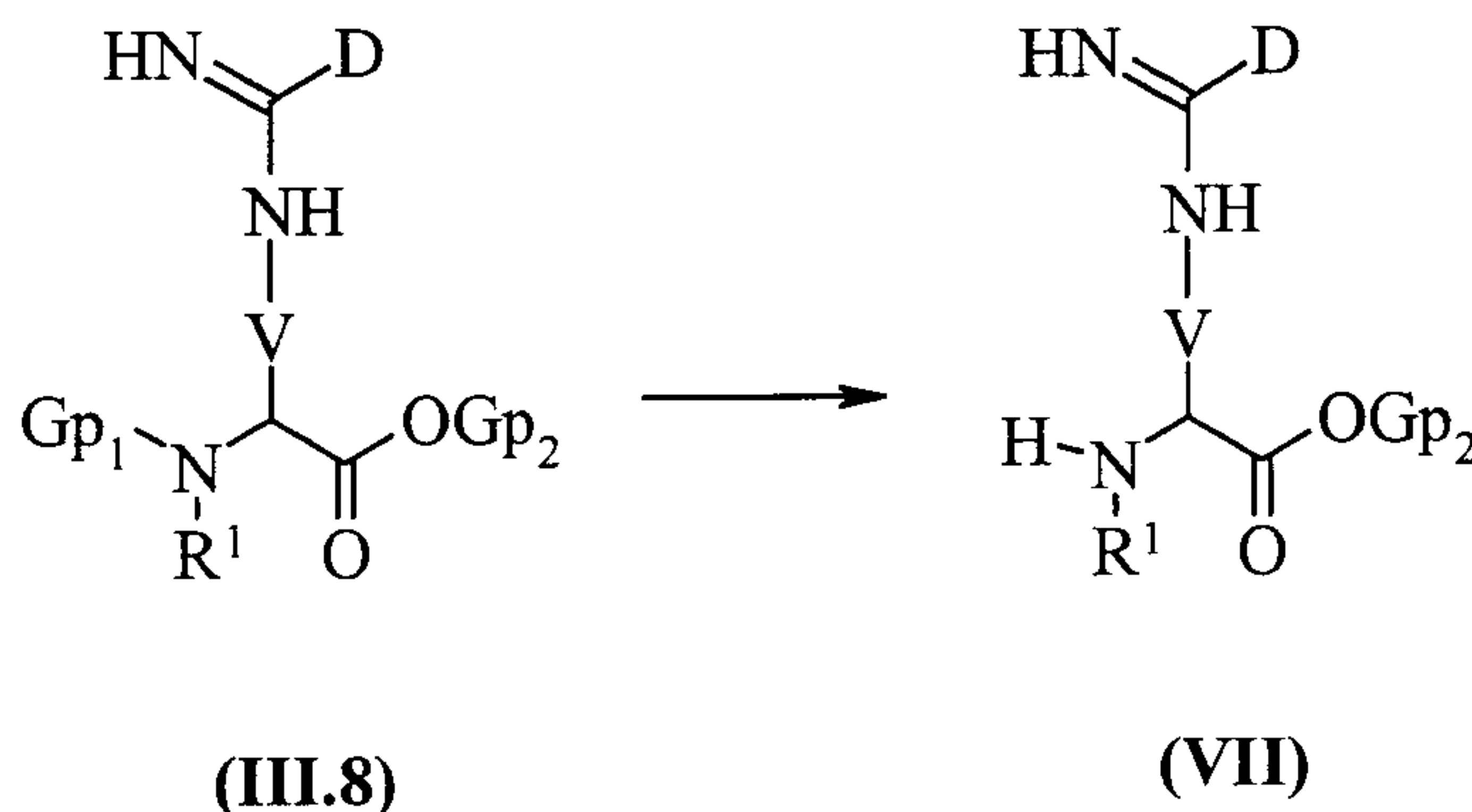
A) Lorsque A est tel que défini ci-dessus et $X = \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ ou $X = \text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$ avec $n=1$ ou $p = 1$, les aldéhydes de formule générale (VI) peuvent être préparés à partir des nitriles ou des esters carboxyliques correspondants lors d'une étape de réduction en présence, par exemple, de DIBAL ou d'un autre dérivé du Bore, dans un solvant anhydre tel que, par exemple, le THF ou le dichlorométhane, à une température variant de -78°C à 20°C . Certains aldéhydes sont également accessibles à partir de méthodes décrites dans la littérature : *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1978) **51** (8), 2433-2434, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) **8**, 3453-3458.

B) Alternativement, lorsque A est tel que défini ci-dessus et $X = -O-(CH_2)_p-$, les aldéhydes de formule générale (VI), schéma 3.1 (dans lequel Alk représente un radical alkyle), peuvent être préparés à partir des hydroquinones de formule générale (VI.1) obtenues selon la littérature (*J. Chem. Soc. Perkin 1* (1981) 303-306). La condensation sur des halogénoesters commerciaux de formule générale (VI.2) est effectuée dans les conditions précédemment décrites (schéma 2.2) ainsi que la réduction de l'ester en aldéhyde (paragraphe A).

Schéma 3.1

10 Préparation des intermédiaires de formule générale (VII) :

Les composés de formule générale (VII), schéma 4.1, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (III.8), décrits dans le schéma 1.1, où D, V et R¹ sont tels que définis ci-dessus, Gp₁ étant un groupe protecteur de type carbamate et Gp₂ est un groupement alkyle ou arylalkyle. La déprotection de la fonction amine est classiquement effectuée en fonction de la nature de Gp₁, par exemple, à l'aide d'un acide fort, tel que par exemple HCl 4N dans le dioxane, ou bien selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

**Schéma 4.1**

Préparation des intermédiaires de formule générale (IX) :

Les acides de formule générale (IX), non commerciaux, sont accessibles à partir de méthodes de la littérature. Par exemple, l'acide trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl) acétique] est obtenu en 5 étapes selon un protocole expérimental décrit dans *Tetrahedron Letters*.(1997), **38** (33), 5785-5788. Les synthèses des acides dérivés de la phénothiazine sont notamment décrites dans *J. Med. Chem.* (1998), **41**(2), 148-156 ou *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1960), 1049-1066.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

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 : (2S)-2-amino-N-(4-anilinophényl)-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanamide :**

1.1) *tert-butyl (1S)-1-[(4-anilinoanilino)carbonyl]-4-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}butylcarbamate :*

On ajoute 1,03 g (5 mmol) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide à une solution de 1,6 g (5 mmol) de N-*tert*-butoxycarbonyl-L-nitroarginine et de 0,92 g (5 mmol) N¹-phényl-1,4-benzènediamine dans 50 ml de DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures et finalement concentré sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par 50 ml d'AcOEt et filtré pour éliminer le précipité. Le filtrat est ensuite lavé par 2 fois 50 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt : 3/7 à 0/10). On obtient 0,8 g d'une poudre beige. Point de fusion : 93-94°C.

1.2) *(2S)-2-amino-N-(4-anilinophényl)-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanamide :*

A une solution de 0,4 g (0,8 mmol) de l'intermédiaire 1.1 dans 10 ml de méthanol, refroidi à 0 °C, on ajoute 2 ml (8 mmol) d'une solution 4N de HCl dans le 1,4-dioxane. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 4 heures à 23 °C. A la fin de la réaction, l'ensemble est concentré sous vide pour conduire à une poudre beige qui est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (éluant CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1 à 8/2). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre gris clair. Point de fusion : 68-72 °C.

Exemple 2 : (2S)-2-amino-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}-N-(1-méthyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)pentanamide :

2.1) *1-méthyl-5-nitroindoline :*

Dans un tricol de 150 ml, sous atmosphère inerte, on introduit 25 ml de DMF anhydre suivi de 0,84 g (21 mmol) de NaH à 60%. Le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain de glace avant l'addition goutte-à-goutte d'une solution de 3,28 g (20 mmol) de 5-nitroindoline dans 5 ml de DMF anhydre. A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue 1 heure à 23 °C, avant d'introduire goutte-à-goutte une solution de 1,31 ml (21 mmol) de MeI dans 5 ml de DMF anhydre. L'agitation est poursuivie pendant 15

heures à 23 °C. La réaction est finalement neutralisée, à 0 °C, par 20 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 20 ml d'eau et 50 ml d'AcOEt. Après décantation, la phase organique est lavée successivement par 20 ml d'eau, 20 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une poudre jaune foncée.

2.2) 1-méthyl-5-aminoindoline :

A un mélange de 2,84 g (15,9 mmol) de 1-méthyl-5-nitroindoline et de 4 ml (80 mmol) d'hydrate d'hydrazine dans 60 ml d'éthanol absolu, on ajoute environ 400 mg de nickel de Raney. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à 23 °C, on ajoute un peu de silice dans le ballon et on évapore le solvant sous vide. Le résidu d'évaporation est placé directement au sommet d'une colonne de chromatographie. Le produit attendu est élué à l'aide d'un mélange heptane/AcOEt (3/7). On obtient une poudre violette (65%) qui est investie directement dans l'étape suivante.

2.3) (2S)-2-amino-5-{{imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl}amino}-N-(1-méthyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'Exemple 1, l'intermédiaire 2.2 remplaçant la N¹-phényl-1,4-benzènediamine. Après purification sur une colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/ EtOH : 10/1), on obtient un solide blanc cassé. Point de fusion : 140-142 °C.

Exemple 3 : acide (2S)-2-[(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzyl)amino]-5-{{imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl}amino}pentanoïque :

3.1) (2S)-2-[(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzyl)amino]-5-{{imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl}amino}pentanoate de méthyle :

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, contenant 3 g de tamis moléculaire 3Å pulvérulent, préalablement activé, en suspension dans 50 ml de MeOH anhydre, on introduit successivement 1,17 g (5 mmol) de 3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde, 1,35 g (5 mmol) de l'ester méthylique de la L-nitroarginine suivi de 0,7 ml (5 mmol) de Et₃N. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures, à 23 °C, avant l'addition, à 0 °C, de 0,35 g (5,5 mmol) de cyanoborohydrure de sodium. L'agitation est maintenue pendant 4 heures supplémentaires à 23 °C. La suspension est ensuite filtrée sur Büchner et le filtrat est dilué par 150 ml d'AcOEt et 50 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par 50 ml de saumure. La solution organique est ensuite

séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est ensuite purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt 1/9). On obtient une poudre saumon clair avec un rendement de 31%. Point de fusion : 55-56 °C.

- 5 3.2) *acide (2S)-2-[(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzyl)amino]-5-[[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoïque :*

On ajoute, à 0 °C, une solution de 90 mg (2,1 mmol) de LiOH dans 10 ml d'eau à une solution de 0,45 g (1 mmol) de l'intermédiaire 3.1 dans 10 ml de THF. Le mélange est agité pendant 1 heure à 23 °C avant dilution par 25 ml d'AcOEt. Après agitation,
10 l'ensemble est décanté et la phase aqueuse, basique, est à nouveau lavée par 25 ml d'AcOEt. La solution basique est ensuite neutralisée, à 0 °C, par HCl 1N. Le précipité apparu est ensuite filtré et lavé successivement par 25 ml d'eau et 25 ml d'AcOEt. Après séchage, on obtient une poudre blanche avec un rendement de 35%. Point de fusion : 196-197 °C.

- 15 **Exemple 4 : (2S)-2-[[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyl]amino]-5-[[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoate de méthyle :**

A une solution de 1,03 g (5 mmol) d'acide (DL)-thioctique dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 1,35 g (5 mmol) du chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-nitroarginine, de la triéthylamine (2,1 ml), 0,676 g (5 mmol)
20 d'hydroxybenzotriazole et 0,956 g (5 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide. Après avoir agité le mélange réactionnel une nuit à 25 °C, on dilue l'ensemble avec 400 ml d'eau et l'agitation est maintenue 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 200 ml de dichlorométhane. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée
25 et concentrée sous vide. Le solide obtenu est purifié par recristillation dans un mélange d'acétate d'isopropyle et de dichlorométhane (80/20), filtré et rincé à l'éther diéthylique pour obtenir, après séchage, 1,77 g d'un solide jaune avec un rendement de 84 %. Point de fusion : 96,6-97 °C.

Exemple 5 : acide (2S)-2-{[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyl]amino}-5-{[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoïque :

A une solution de 0,632g (1,50 mmol) du composé 4 dans 10mls de THF, on ajoute goutte à goutte 2,3 ml d'une solution (1M dans H₂O) d'hydroxyde de lithium et on laisse
5 agiter à température ambiante pendant une heure. Le pH est ajusté à 5-6 avec HCl (1M) puis l'on extrait à l'éther diéthylique. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol filtré et rincé à l'éther diéthylique pour obtenir, après séchage, 0,370 g d'un solide jaune pâle avec un rendement de 61 %. Point de fusion :
10 140-143.1 °C.

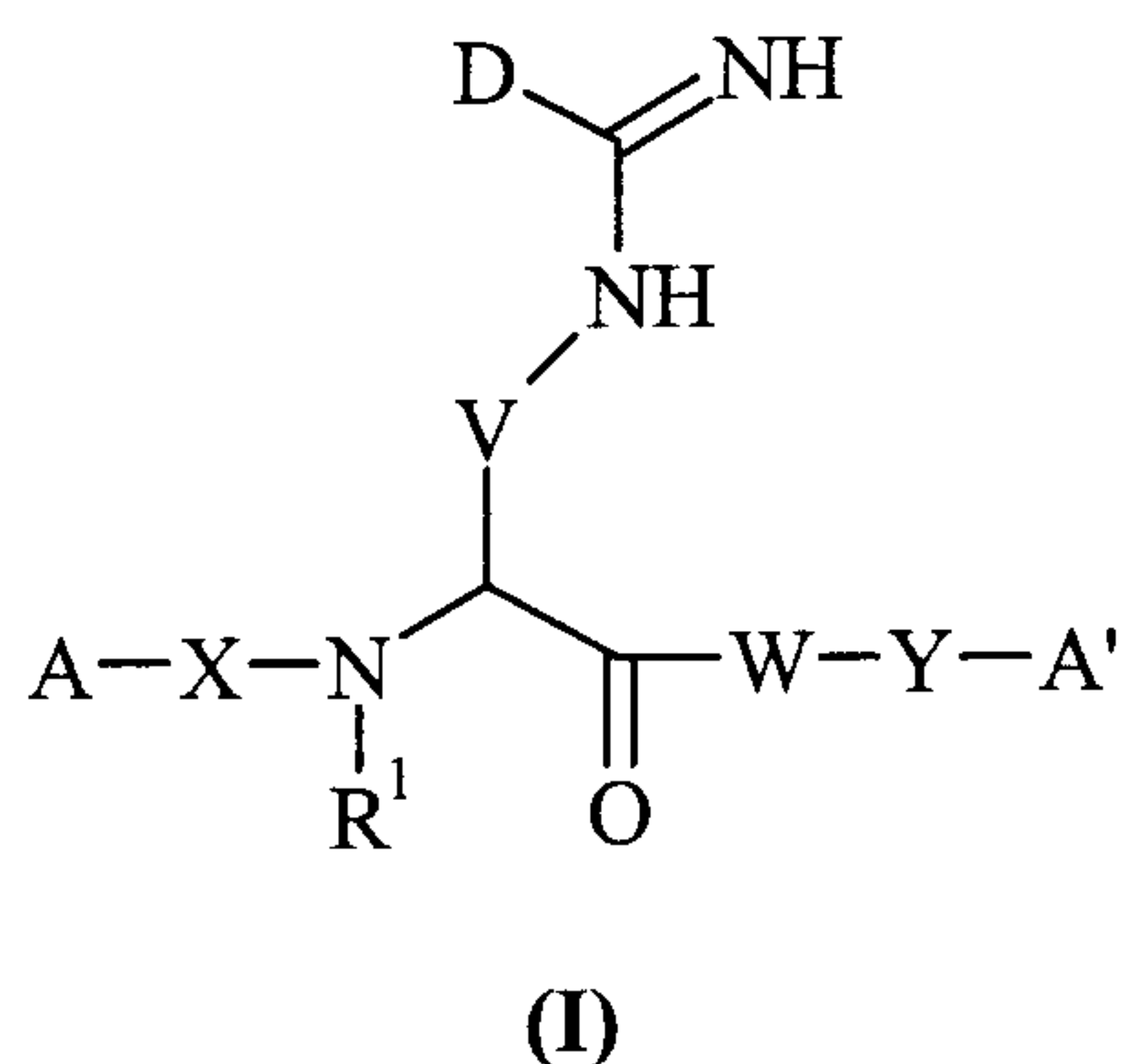
Etude pharmacologique des produits de l'invention

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
15 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.
20 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 CaCl₂, 2 mM de dithiothréitol, 2 mM de NADPH réduit et 10 µg/ml de calmoduline. On ajoute 25 µl d'une solution contenant 100 nM de [³H]L-arginine (Activité spécifique : 56.4 Ci/mme, Amersham) et 40 µM de L-arginine non radioactive. La réaction est
25 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. Les composés des exemples 1 et 2
30 décrits ci-dessus présentent une CI₅₀ inférieure à 10 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 (Demerlé-Pallardy, C. et coll., *J. Neurochem.* (2000) **74**, 2079-2086 ;
5 Murphy, T.H. et coll., *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*
10 (1989), **119**, 203-210). La capacité des composés à protéger les cellules de l'action toxique du glutamate est estimée en CE₅₀, calculée par rapport à la viabilité de cellules non soumises à l'action du glutamate considérée comme viabilité 100%. Les composés des exemples 1 et 2 décrits ci-dessus présentent une CE₅₀ inférieure à 25 µM.

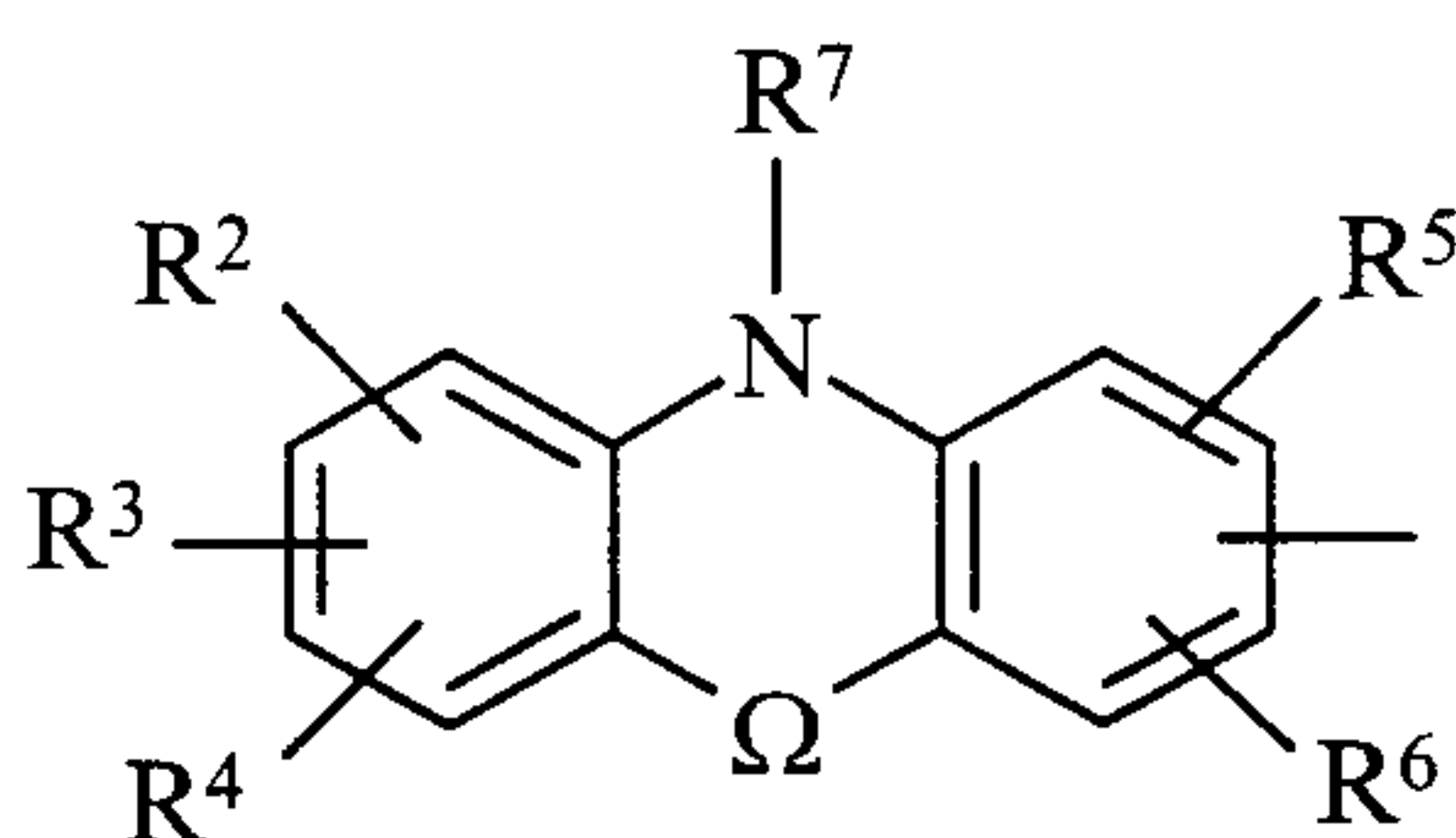
Revendications :**1. Composé de formule générale (I)**

dans laquelle

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

5 A et A' représentent un atome d'hydrogène ou l'un des radicaux suivants :

- un radical



dans lequel R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR⁸R⁹,

R⁸ et R⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un
10 groupe -COR¹⁰,

ou bien R⁸ et R⁹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

15 R¹⁰ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR¹¹R¹²,

R¹¹ et R¹² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹¹ et R¹² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant

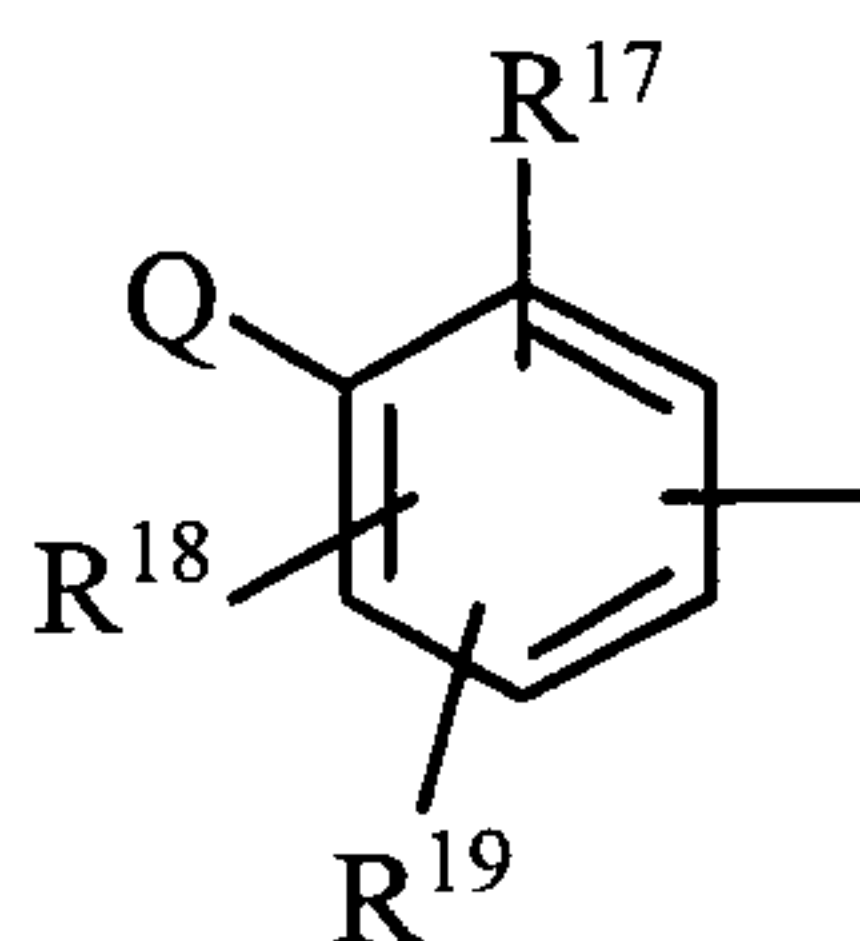
l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

R^7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{13}$,

R^{13} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou $NR^{14}R^{15}$,

- 5 R^{14} et R^{15} représentant indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{14} et R^{15} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
- 10 et Ω n'existe pas, ou représente une liaison, O ou S ou encore un radical NR^{16} , dans lequel R^{16} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- ou un radical



dans lequel R^{17} , R^{18} et R^{19} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{20} ou un radical alkyle, alkényle ou alkoxy ou un radical $NR^{21}R^{22}$,

- 15 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{21} et R^{22} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{23}$,

ou bien R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant

- 20 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

R^{23} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $NR^{24}R^{25}$

R^{24} et R^{25} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- ou bien R^{24} et R^{25} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

- et Q représente $-OR^{26}$, $-SR^{26}$ ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR^8R^9 ,

30 R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

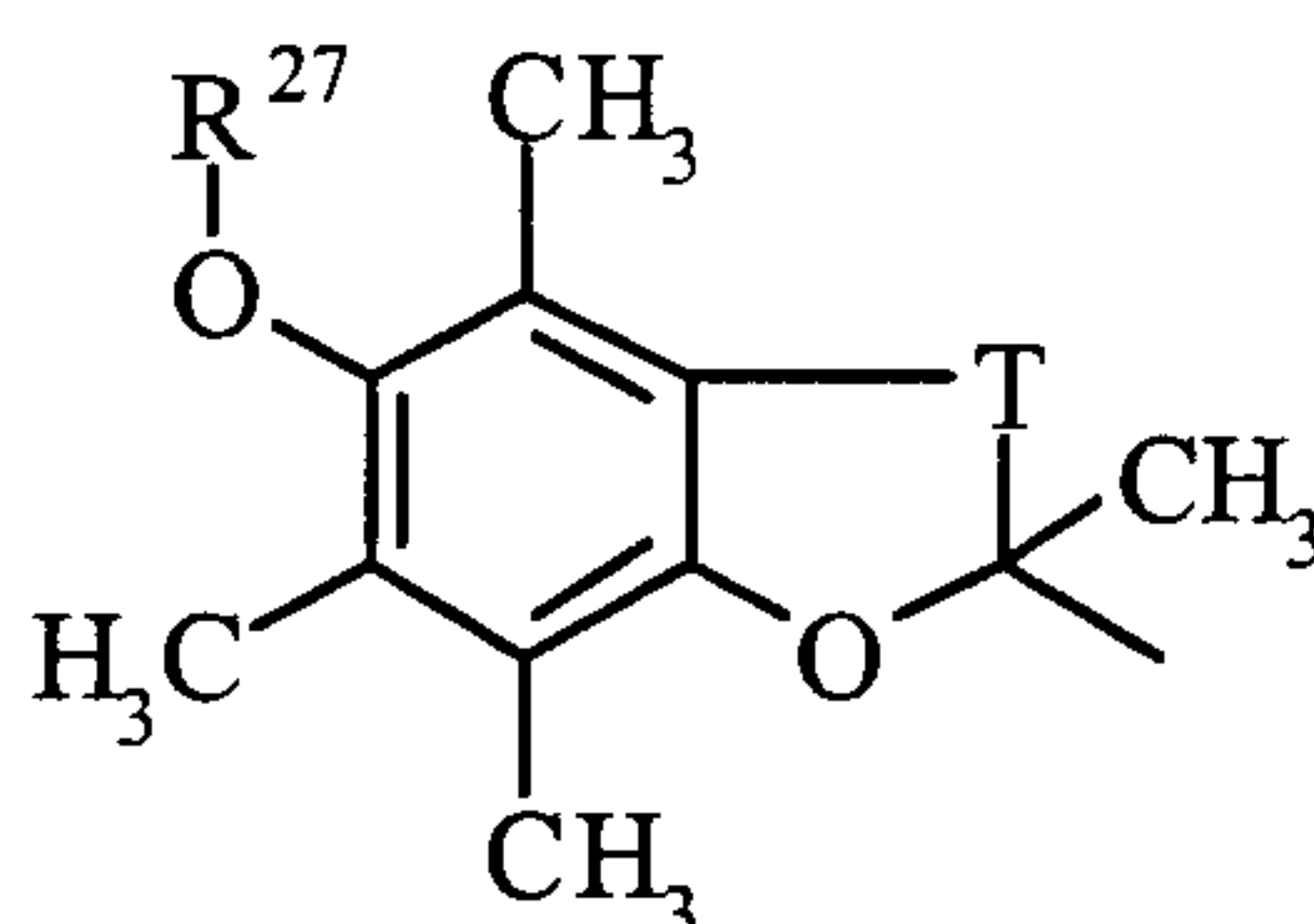
R⁸ et R⁹ représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁰,

ou bien R⁸ et R⁹ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

R¹⁰ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou NR¹¹R¹²,

R¹¹ et R¹² représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹¹ et R¹² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S ;

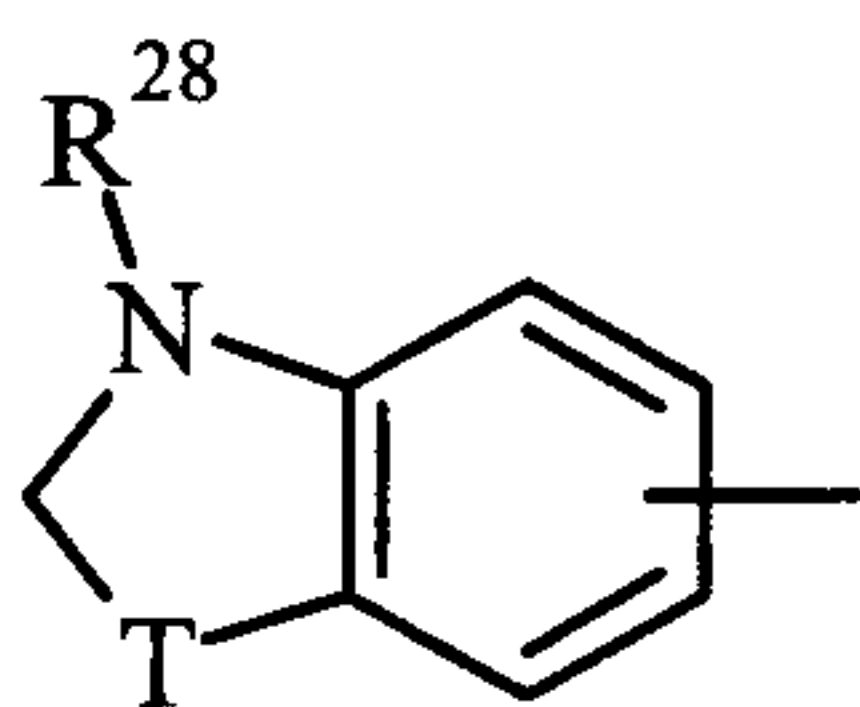
- ou un radical



dans lequel R²⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle,

T représentant un radical -(CH₂)_m- avec m = 1 ou 2 ;

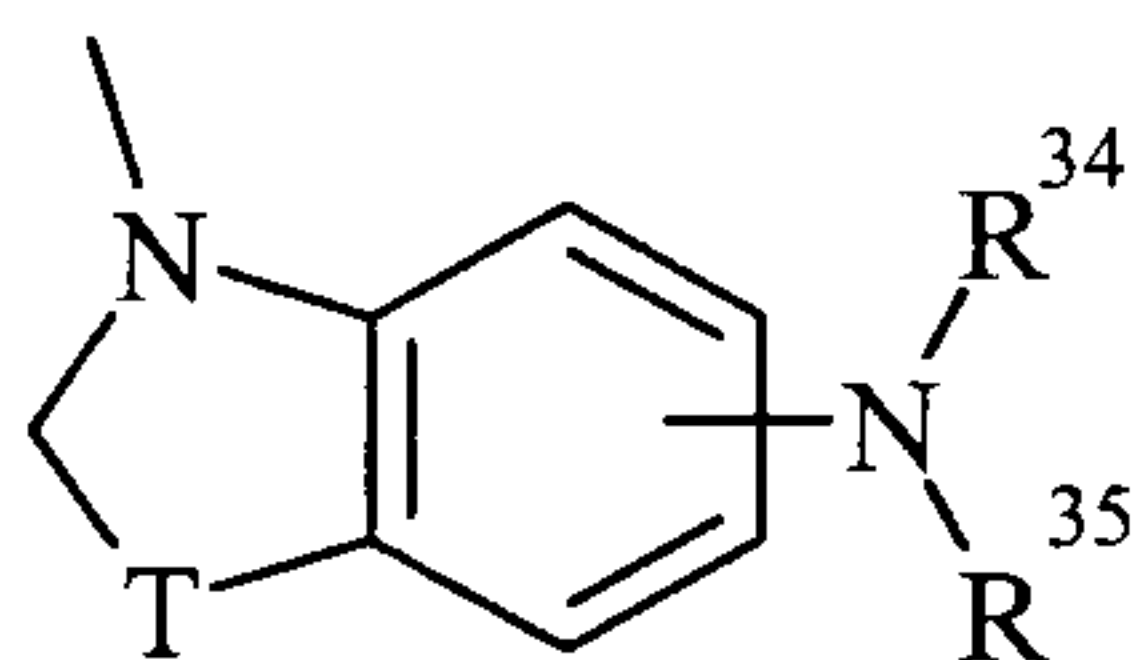
- ou un radical



dans lequel R²⁸ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi le groupe OH, un atome halogène, un radical alkyle, alkoxy, nitro ou -NR²⁹R³⁰, dans lequel R²⁹ et R³⁰ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR³¹, ou bien R²⁹ et R³⁰ forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

R^{31} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou $NR^{32}R^{33}$,
 R^{32} et R^{33} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 ou bien R^{32} et R^{33} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle
 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant
 5 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

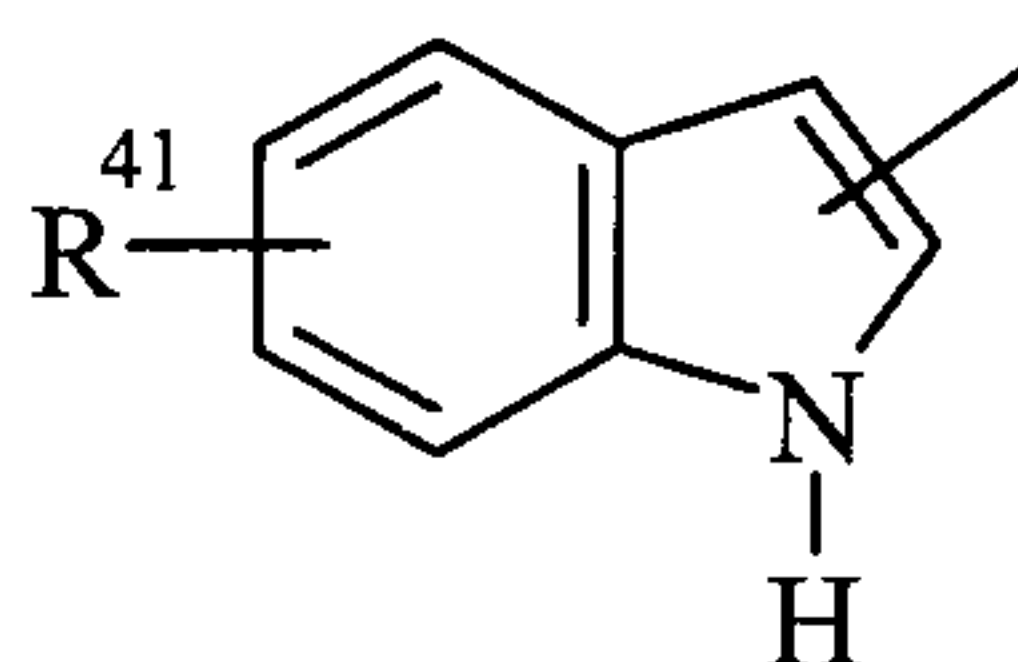
- ou un radical



dans lequel R^{34} et R^{35} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un
 10 radical alkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un
 ou plusieurs substituants tels que le groupe OH, les radicaux alkyle, halogène, nitro,
 alkoxy ou $-NR^{36}R^{37}$, dans lequel R^{36} et R^{37} représentent, indépendamment, un atome
 d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{38}$, ou bien R^{36} et R^{37} forment
 ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à
 15 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les
 hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué
 des atomes O, N et S,

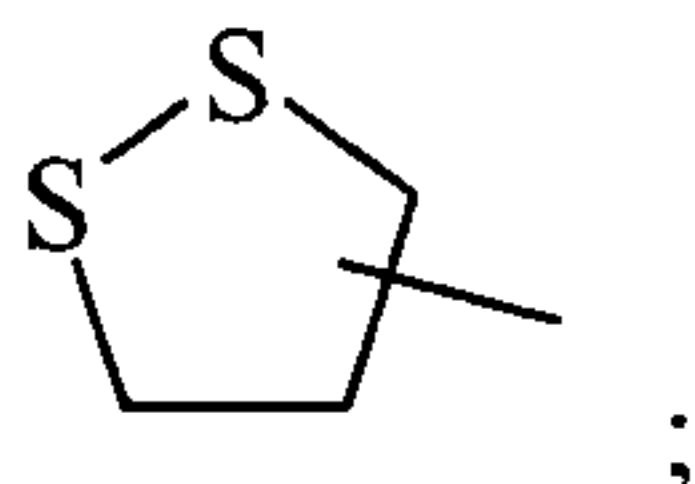
R^{38} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou $NR^{39}R^{40}$,
 R^{39} et R^{40} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 20 ou bien R^{39} et R^{40} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle
 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant
 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

25 - ou un radical



dans lequel R^{41} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkyle ou
 alkoxy ;

- ou enfin un radical



D 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 et N, le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou D représente un radical $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, dans lequel R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cyano, nitro ou amino, ou R^{42} et R^{43} 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 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$;

ou encore D représente un radical $-\text{SR}^{44}$, dans lequel R^{44} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un groupe choisi parmi : $-\text{OH}$, halogène, amino, cyano et aralkyle ;

X représente un radical $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$,

n étant un entier de 0 à 6

et p étant un entier de 1 à 6 ;

W représente $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^{45}-$,

et R^{45} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

Y représente un radical choisi parmi $-(\text{CH}_2)_t-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{S}-$ et $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{46}-$ et R^{46} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

t étant un entier de 0 à 6

et q étant un entier de 2 à 6 ;

V représente un radical choisi parmi les radicaux $-(\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$ et $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_s-$ r étant un entier de 1 à 6,

s étant un entier de 2 à 6 ;

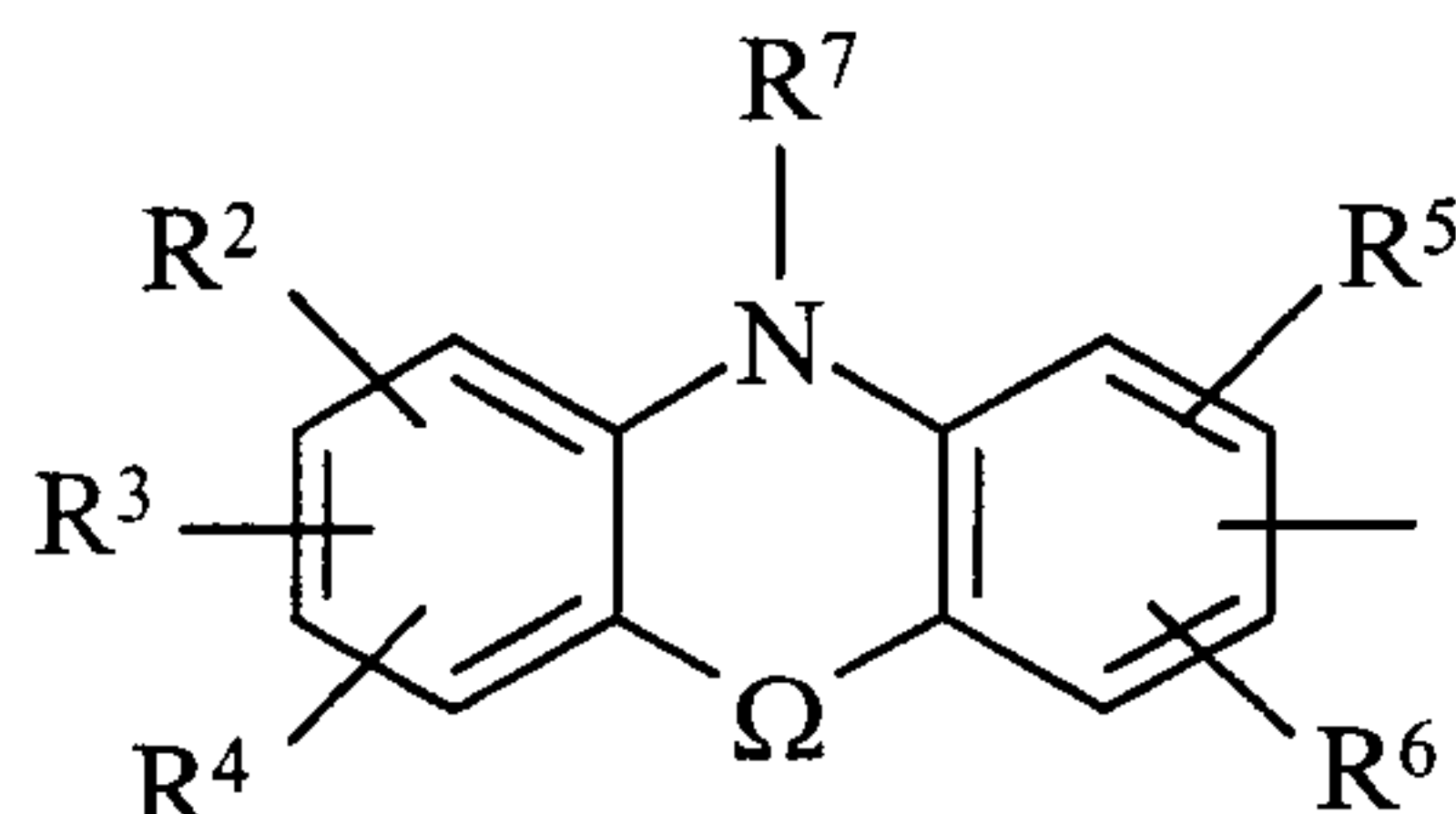
étant entendu que l'un de A et A' représente un atome d'hydrogène et l'autre ne représente pas un atome d'hydrogène ;

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

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

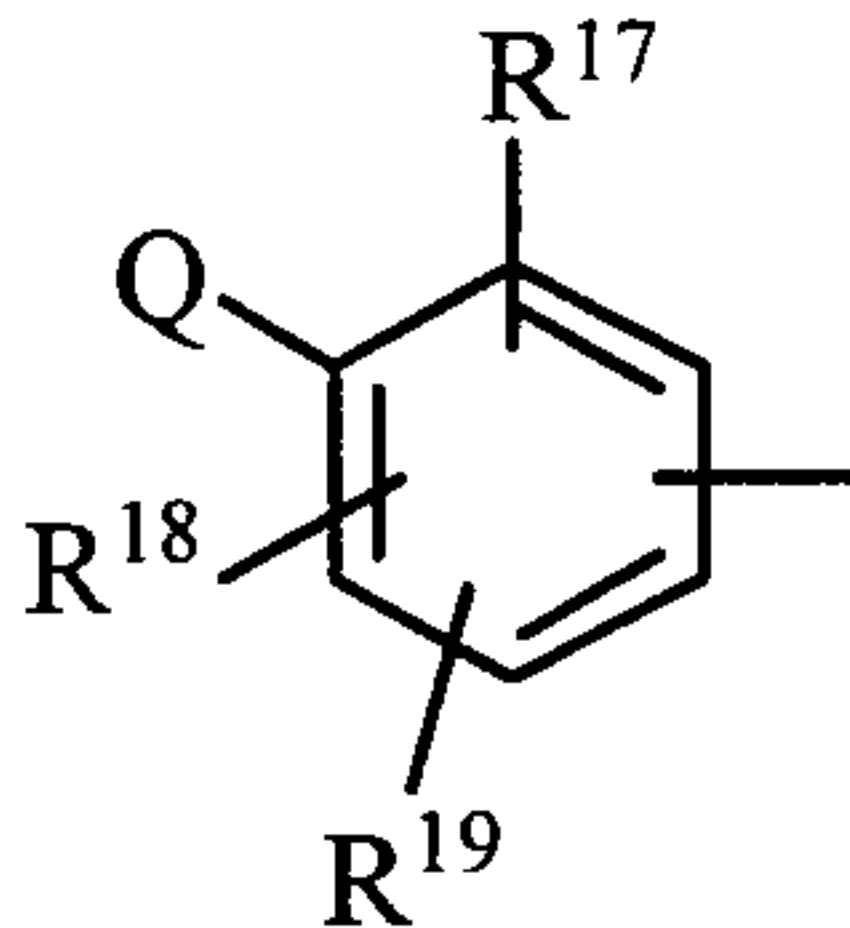
♦ A ou A' représente l'un des radicaux suivants :

5 - soit le radical



dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, R^7 représente un atome d'hydrogène et Ω n'existe pas ou représente une liaison ou S ;

- soit le radical



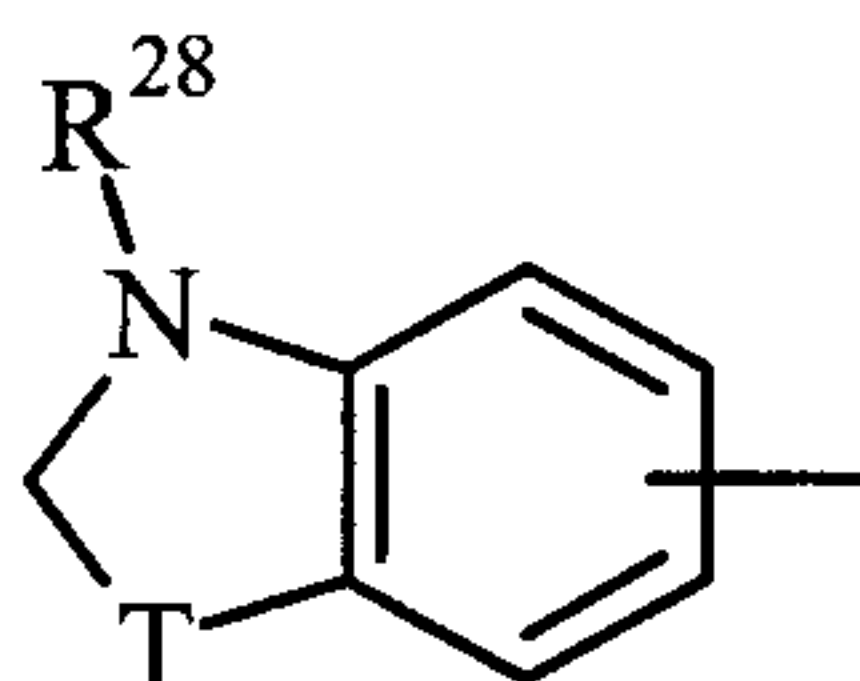
10 dans lequel Q représente $-OR^{26}$ ou $-SR^{26}$ et R^{17} , R^{18} et R^{19} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, le groupe OH, SR^{20} ou $NR^{21}R^{22}$ ou un radical alkyle ou alkoxy,

R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

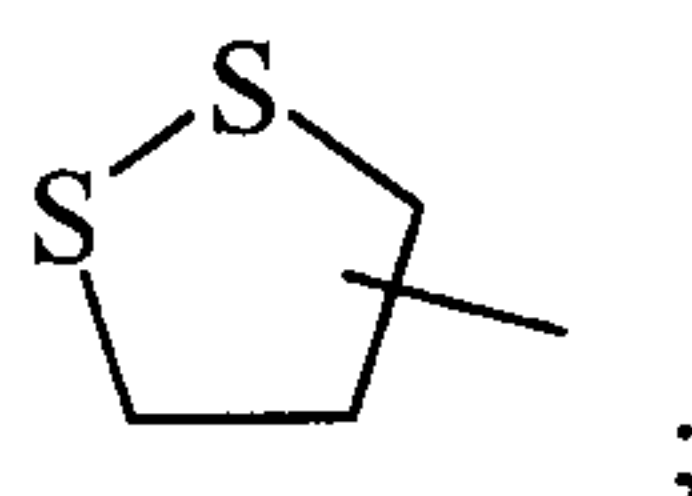
15 et R^{21} et R^{22} représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- soit le radical



dans lequel R^{28} représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle ou aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi un radical alkyle et le radical $-NR^{29}R^{30}$ dans lequel R^{29} et R^{30} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

- soit enfin le radical



- D représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, ledit radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore D représente un radical $NR^{42}R^{43}$, dans lequel R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cyano, nitro ou amino, ou R^{42} et R^{43} 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 $-S-$;
- V représente un radical $-(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$ ou $-(CH_2)_r-S-(CH_2)_s-$, r étant un entier de 1 à 6 et s un entier de 2 à 6 ;
- W représente $-O-$ ou $-NH-$;
- X représente un radical $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-O-(CH_2)_p-$ ou $-S-(CH_2)_p-$, n étant un entier de 0 à 6 et p un entier de 1 à 6 ; et
- Y représente un radical choisi parmi $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_q-O-$ et $-(CH_2)_q-NR^{46}-$, R^{46} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, t représentant un entier de 0 à 6 et q un entier de 2 à 6.

3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que D représente le radical $-NHNO_2$.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'un des composés suivants :

- (2*S*)-2-amino-*N*-(4-anilinophényl)-5- {[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanamide ;
- 5 - (2*S*)-2-amino-5- {[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino} -*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)pentanamide ;
- acide (2*S*)-2-[(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzyl)amino]-5- {[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoïque ;
- (2*S*)-2- {[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyl]amino}-5- {[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoate de méthyle ;
- 10 - acide (2*S*)-2- {[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyl]amino}-5- {[imino(2-oxido-2-oxohydrazino)méthyl]amino}pentanoïque ;

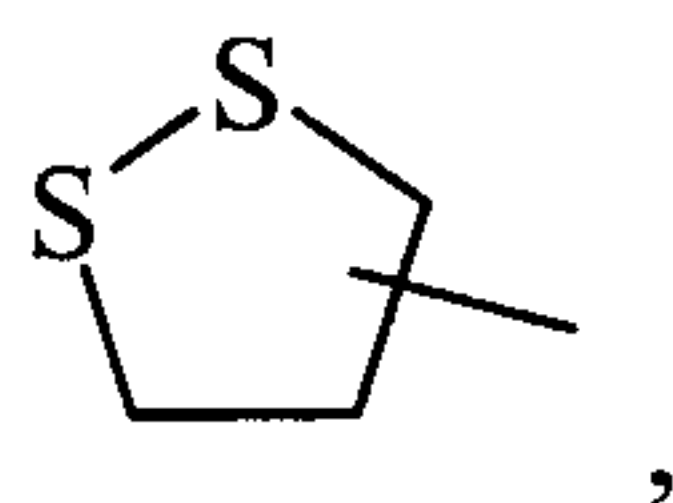
ou d'un sel d'un de ces derniers.

5. A titre de médicament, un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

6. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec un ou des excipients pharmaceutiquement acceptables.

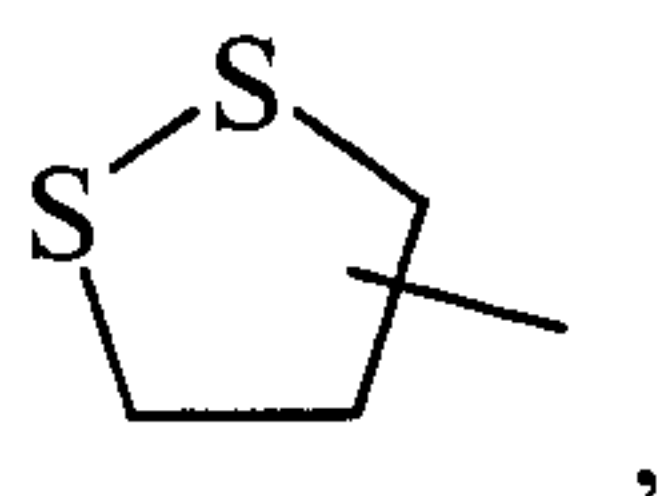
20 7. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier pour préparer un médicament destiné à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible.

8. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle ni A, ni A' ne représente le radical



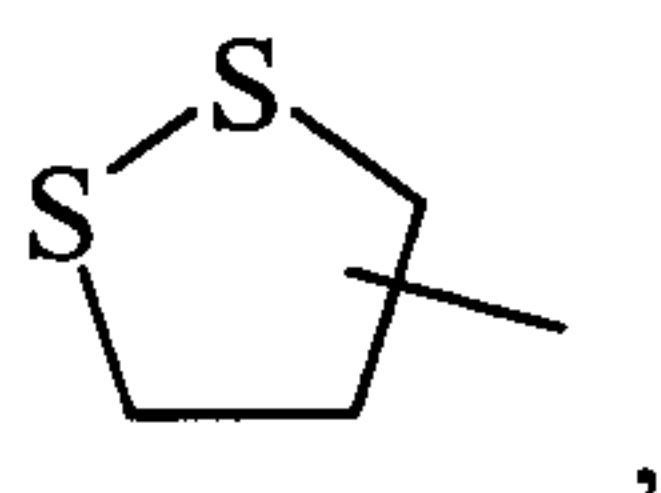
25 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique.

9. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle l'un de A et A' représente le radical



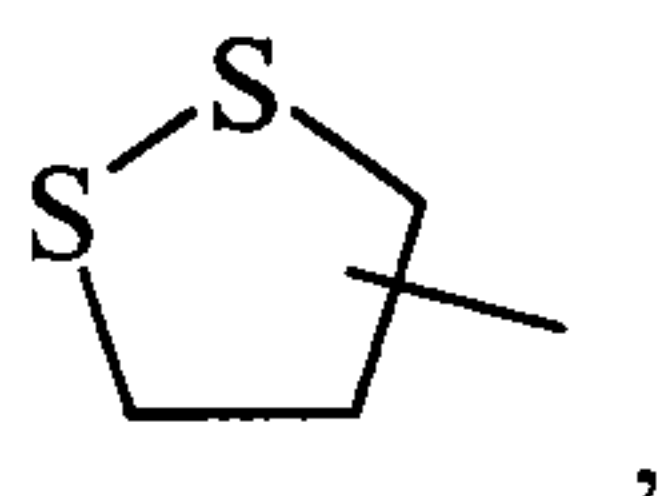
ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, pour préparer un médicament destiné à régénérer les antioxydants ou les entités piégeuses d'espèces réactives de l'oxygène.

10. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle ni A, ni A' ne représente le radical



ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, pour préparer un médicament destiné à inhiber à la fois la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible et la peroxydation lipidique.

11. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle l'un de A et A' représente le radical



ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, pour préparer un médicament destiné à la fois à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible et à régénérer les antioxydants ou les entités piégeuses d'espèces réactives de l'oxygène.

12. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à traiter les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires ou les troubles du systèmes nerveux central ou périphériques.