

QF.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21 EXPEDIENTE No

04-42470

54. TITULO Derivados de 2-amino-4-heterocetil
triazolina y su uso como inhibidores de
no-sintasa inducible"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C-07D 417/06 , A61K 31/427

71 SOLICITANTE Aventis Pharma S A

DOMICILIO Antony, Francia

74. APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

22. BOGOTA, D C , 7 de mayo de 2004

QF

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE RENOVACION DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Antony, Francia
Lugar de Constitución: Francia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BACQUE, Eric**

Dirección: 123 Allée de la Clairière,

Nacionalidad o Domicilio: F-91190 Gif sur Yvette, Francia

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/03809

Fecha: Noviembre 7 de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/040142 A1

Fecha: Mayo 15 de 2003

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 2-AMINO-4-HETEROARILETIL TIAZOLINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE NO-SINTASA INDUCTIBLE".

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 417/06 ; A61K 31/427

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Francia
Estados Unidos

(32) Fecha

Noviembre 9, 2001
Enero 30, 2002

(31) Numero de Solicitud

01/14509
60/352.977

⑧

Comprobante de pago No. 04-36.220

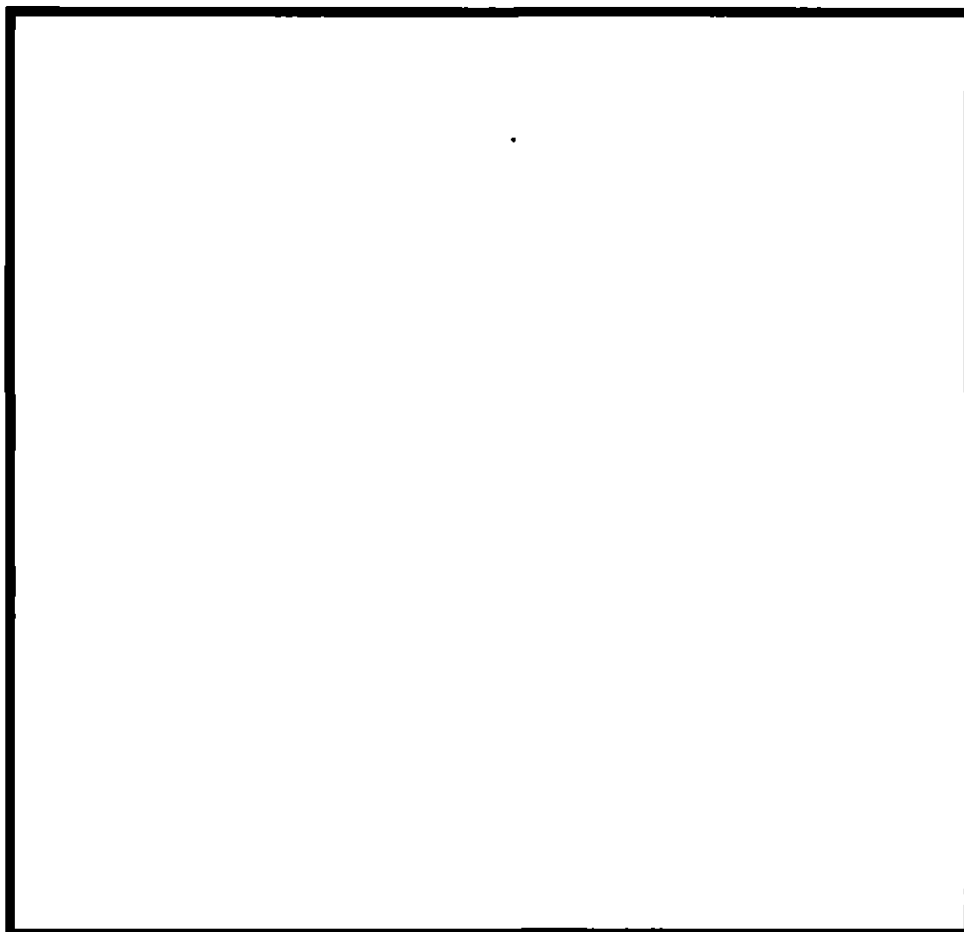
Fecha Mayo 6/2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

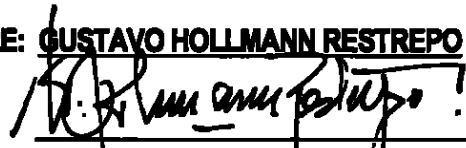
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
BIGOT, Antony	8 rue Jean Rostand,	F-91300 Massy, Francia
CARRY, Jean-Christophe	41 rue du Dauphiné,	F-94100 Saint Maur des Fosses, Francia.
MIGNANI, Serge	14 Avenue de Robinson,	F-92290 Chatenay-Malabry, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia de la solicitud internacional.

Opinión escrita (Forma PCT/IPEA/408).

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04042470 00000000 Folios: 80
Fecha (MD): 2004-05-07 17:23:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 36,220
FECHA : MAYO 6 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

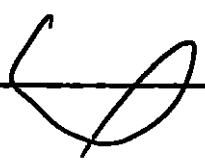
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	4991234	06/05/2004	7,003,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 55662

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned, acting on behalf of and representing of **Aventis Pharma S.A.** domiciled in, avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY, FRANCIA, hereby appoint(s) **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or **LUIS PATIÑO LEYVA**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in *Antony* on this *26th* day of *May* of *2003*.

François DAVID
FONDE DE POUVOIR

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** y/o **LUIS PATIÑO LEYVA**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseras comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de

**CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS BOBIGNY LE**

2003 27 MAI 2003

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. = République Française

Le présent acte public

2. = a été signé par ... *Ch. ...* ...

3. = agissant en qualité de ... *Ch. ...* ...

4. = est revêtu du sceau de ... *Ch. ...* ...

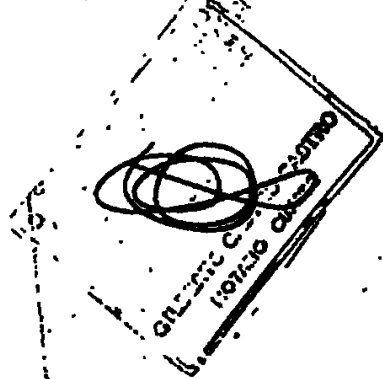
ATTESTE

5. = à Paris ... le 2... *juin*... 53

7. = Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

de Paris le 10 24...

Le ... signature



CH. ...

A.2 ...

**CERTIFICATION
COMPANIES**

The undersigned _____ certifies: that the preceding signature(s) reading _____ is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____ of _____; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of _____.

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

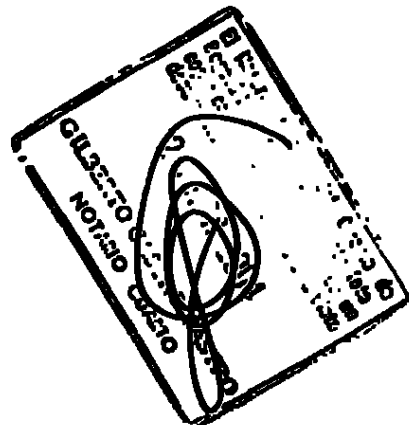
Signed in _____ on this _____ day of _____ of _____.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.



SELO DE CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE PARIS

001206

MAYO 27 DE 2003

CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y
VERDADERA.

POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE

PARIS. FIRMA (ILEGIBLE)

FEDERIC MOROT

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
463067
Cuya firma aparece en el
documento en lengua
original y en las
funciones indicadas

CERTIFICA

5 EN PARIS

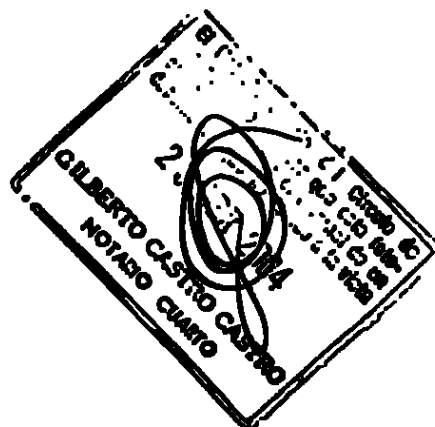
EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JUN 14 P 12:54
FEE LEGALIZACIONES
CORTE DE APELACIONES
DE BORDEAUX



Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RFE, 1911, JUBILADA 1984 de 1978

8

TRADUCCION OFICIAL NO. 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial según Resolución No. 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia.

Cámara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

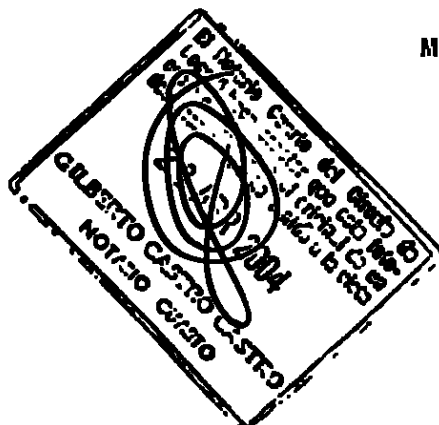
MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES
Extracto al 31 de marzo de 2003

IDENTIFICACION

Razón Social:	AVENTIS PHARMA S.A
Número de Identificación:	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1982 B 00155
Fecha de matrícula:	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

<i>Forma jurídica:</i>	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
<i>Con capital de:</i>	899.602.128,48 Euros
<i>Dirección de la sede:</i>	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
<i>Duración de la sociedad:</i>	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
<i>Fecha de cierre de cuentas:</i>	31 de diciembre
<i>Constitución-Registro de la</i>	
<i>Escritura de Constitución:</i>	<i>En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974</i>
<i>Publicación:</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de:</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura:</i>	<i>En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162</i>
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede:</i>	<i>Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981</i>



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 1982
del Ministerio de Justicia

ADMINISTRACION

Presidente de la Junta Directiva
MALABRY

Señor BRISSON GILLES
nacido el 08/01/1952 en CHATENAY
92290
de nacionalidad francesa
residente en el 11 RUE DE LA
CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Presidente y miembro del consejo de
Vigilancia

Señor SOURSAC THIERRY
nacido el 22/04/1957 en HANNOGNE ST
MARTIN 08160
de nacionalidad francesa
residente PO BOX 669 -
RIEGELSVILLE, PA 18077 ESTADOS
UNIDOS

Vice-presidente de la junta directiva
Y director general

Señor JACQUESSON OLIVIER
nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016
de nacionalidad francesa
residente en 104 RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Vice-presidente y miembro del
Consejo de vigilancia

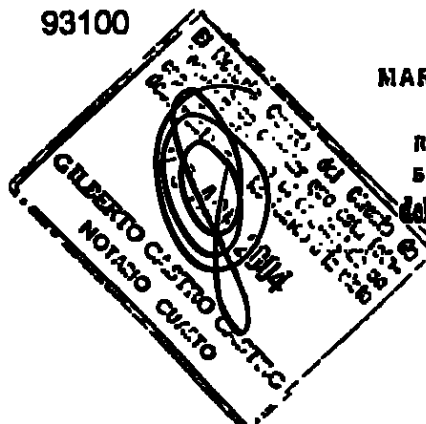
Señor DUBOIS BERNARD
nacido el 25/01/1945 en CONDE SUR L
ESCAUT 59163
de nacionalidad francesa
residente en FUCHSHOHL 1191D-60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)

Director General - miembro de la
Junta directiva

Señor CHEVALIER ALAIN
nacido el 21/06/1953 en ARGEL
(ARGELIA)
de nacionalidad francesa
residente en 140 RUE DE VERSAILLES
78150 LE CHESNAY

Director general -miembro de la
Junta directiva

Señor EVEN DOMINIQUE
nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL
93100



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 115.4110 DEL
5 DE SEP. 1993
del Ministerio de Justicia

	<i>de nacionalidad francesa residente en 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON</i>
Director general – miembro de la Junta directiva	Señor WESS GUNTHER <i>nacido el 15/07/1955 en ROCKINGEN 99 (ALEMANIA) de nacionalidad alemana residente en LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ELERNSEE</i>
Miembro del consejo de vigilancia	Señor FINANCE MICHEL <i>nacido el 23/09/1957 en EPINAL 88000 De nacionalidad francesa residente en ROTBRONSTRASSE 21 61440 OBERURSEL, ALEMANIA</i>
Miembro del consejo de vigilancia	Señor PEYRE PHILIPPE <i>nacido el 30/03/1951 en CARPENTRAS 84200 de nacionalidad francesa residente en 3 BD DE SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE</i>
Revisor fiscal titular	COOPERS LYGRAND AUDIT <i>residentes en 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>
Revisor fiscal suplente	Señor NICOLAS YVES <i>nacido el 21/03/1955 en LA VOULTE SUR RHONE 07800 de nacionalidad francesa Residente en 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS</i>

INFORMACION SOBRE LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad	esta sociedad, ya constituida transfiere su sede del 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS
Origen del establecimiento Comercial:	creación de un establecimiento comercial
Actividad:	Fabricación, tratamiento, procesamiento, investigación, experimentación y venta, bien sea

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1112 DEL
5 DE SEPT.
del Ministerio de Justicia



de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal; bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, farmacovigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes.

Dirección de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización negocio comercial dado en arriendo-administración a RHONE POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a.G.e. Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

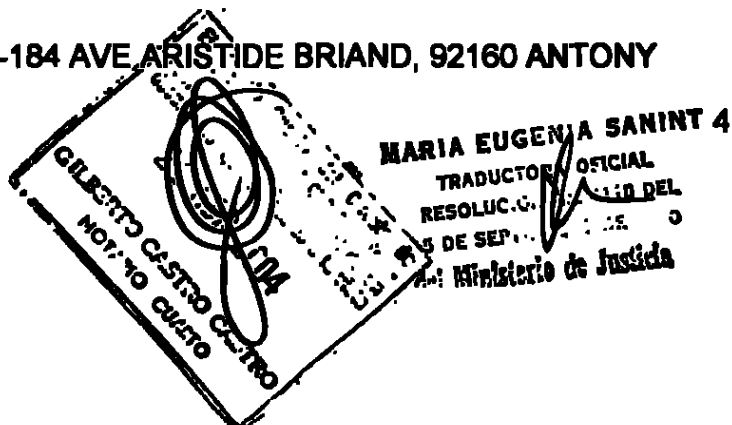
Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedaph (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001

ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección: 182-184 AVE. ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY



Actividad: Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1983

Clase de comercialización: comercialización directa

Dirección: 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad: Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1987

Origen del negocio

comercial: negocio comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior:

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

Número de identificación B6520577928

Diario Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización : comercialización directa

Dirección : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

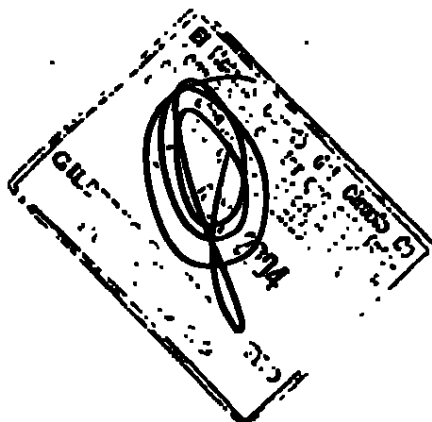
Inicio del negocio: 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial: establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior: INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE
POULENC – I.B.P., RHONE POULENC

Modo de comercialización directa

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 118 DEL
6 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia



ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escribania de COMPIEGNE (6002) Número de trámite 2001 B 00071
Establecimiento Secundario

Escribania de THIERS (6306) Número de trámite 2001 B 00028
Establecimiento Secundario

Escribania de BOBIGNY (9301) Número de trámite 2001 B 00793
Establecimiento Secundario

Escribania de CRETEIL (9401) Número de trámite 2001 B 23655
Establecimiento Secundario

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas útiles

El Secretario de la Cámara

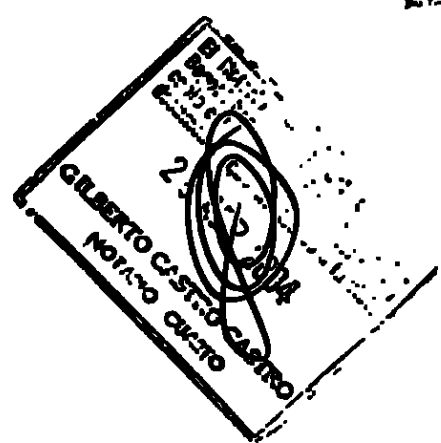
(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa COLOMBIA
 El presente Documento Público
2. Fue firmado por: Doucede
3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO
4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



CARLA EUGENIA SANJIN
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRO 2.413 DEL
5 DE SEP 1960
del Ministerio de Justicia

24
14

Certifica

5. En VERSALLES

6. El 2 de julio de 2003

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 11234/03

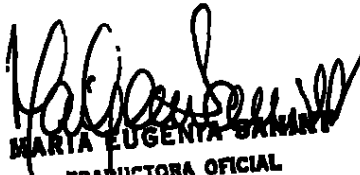
9. Sello/Estampilla:

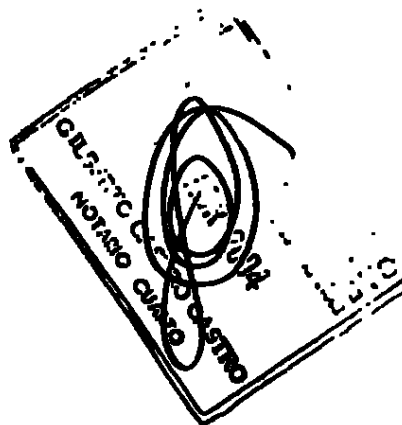
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 11 de julio de 2003


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4118 DEL
J DE SEPTIEMBRE DE 1980
del Ministerio de Justicia





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation :

fonds donné en location-gérance à : RHONE POULENC CHIMIE A
COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718

Mise en harmonie des statuts (a.G.e Dui 27 juin 1985) -

05 Février 2001 , numéro 63690

Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre
b 552081473) à compter du 31/12/2000

20 Juillet 2001 , numéro 70501

Montant exact du capital : 620 541 846,87 euros -

16 Avril 2002 , numéro 82584

Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph
(334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet
rétroactif au 1er janvier 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :

182-184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY

Activité :

Recherche, expérimentation, développement de tous produits
chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans
le domaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

Début d'exploitation :

01 Janvier 1983

Mode d'exploitation :

exploitation directe

Adresse :

101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité :

Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits
chimiques pour l'industrie et pharmacie

Début d'exploitation :

01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce :

fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant :

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

n° d'identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation :

exploitation directe

Adresse :

18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité :

Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise
au point de nouveaux médicaments - conduite d'essais de recherche
thérapeutique préparation d'Echantillons

Début d'exploitation :

01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce :

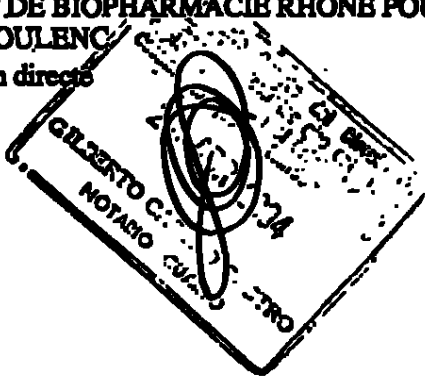
fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant :

INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC - I.B.P.

RHONE POULENC

exploitation directe





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au : 31 Mars 2003

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : AVENTIS PHARMA S.A.
Numéro d'identification : 304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion : 1982 B 00155
Date d'immatriculation : 26 Janvier 1982

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de : 899.602.128,48 Euros
Adresse du siège : 20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société : Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêt des comptes : 31 Décembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS
le 28 Août 1974
Publication : Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de : PARIS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Petites affiches du 20 Novembre 1981

ADMINISTRATION

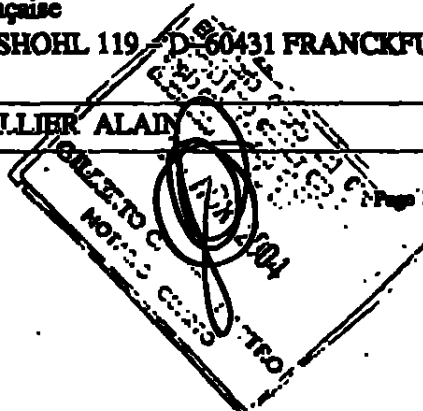
Président du directoire Monsieur BRISSON GILLES
né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290
de nationalité Française
demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Président et membre du conseil de surveillance Monsieur SOURSAC THIERRY
né(e) le 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160
de nationalité Française
demeurant P O BOX 669 - RIEGELSVILLE, PA 18077 USA

Vice président du directoire et directeur général Monsieur JACQUESSON OLIVIER
né(e) le 18/10/1949 à PARIS 75016
de nationalité Française
demeurant 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE
BILLANCOURT

Vice président et membre du conseil de surveillance Monsieur DUBOIS BERNARD
né(e) le 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59163
de nationalité Française
demeurant FUCHSHOHL 119 - D-60431 FRANCKFURT
(ALLEMAGNE)

Directeur général - membre du directoire Monsieur CHEVALLIER ALAIN



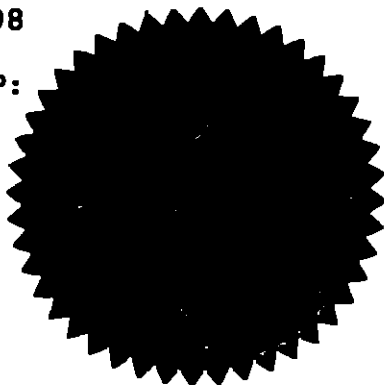
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NANCY J INGRAM
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NANCY J INGRAM, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF APRIL 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A195398
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

18

NOTARIAL TRUE COPY

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

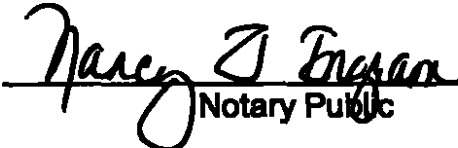
I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the Seal under the Oath of my Office

At Bridgewater, New Jersey, United States of America

this 31st day of March, 2004.

SEAL


Notary Public

Nancy J. Ingram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2004

Notary Signature

Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, if any, Title or
Jurisdiction Area

Docket No. ST01032



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

JANUARY 31, 2003

PTAS

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
JAMES W. BOLCSAK
ROUTE 202-206/P.O. BOX 6800
BRIDGEWATER, NJ 08807-0800

700023369A***700023369A***

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 01/29/2003

REEL/FRAME: 013394/0708

NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:

BACQUE, ERIC

DOC DATE: 01/06/2003

ASSIGNOR:

BIGOT, ANTHONY

DOC DATE: 12/20/2002

ASSIGNOR:

CARRY, JEAN-CHRISTOPHE

DOC DATE: 12/20/2002

ASSIGNOR:

MIGNANI, SERGE

DOC DATE: 12/20/2002

ASSIGNEE:

AVENTIS PHARMA S.A.
20 AVENUE RAYMOND ARON
ANTONY CEDEX, FRANCE 92165

SERIAL NUMBER: 10291110

FILING DATE: 11/08/2002

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

• 013394/0708 PAGE 2

SHARON LATIMER, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

21
22

ST01032 US NP

Signed at Vitry-sur-Seine, France on this 20 day of December, 2002.
(City, State and Nation)

Signature: Antony BIGOT
Inventor's Name: Antony Bigot
Residential Address: 8 rue Jean Rostand
91300 Massy (France)

Signed at Vitry-sur-Seine (France) on this 20 day of December, 2002.
(City, State and Nation)

Signature: Jean-Christophe Carry
Inventor's Name: Jean-Christophe Carry
Residential Address: 41 rue du Dauphine
94100 Saint Maur Des Fosses (France)

Signed at Vitry-sur-Seine, France on this 20 day of December, 2002.
(City, State and Nation)

Signature: Serge Mignani
Inventor's Name: Serge Mignani
Residential Address: 14 avenue de Robinson
92290 Chatenay-Malabry (France)

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2002.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: _____
Residential Address: _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Aventis Pharma S.A. (Assignee), 20, Avenue Raymond Aron, Antony, 92165 Cedex, France, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for United States Letters Patent therefor, assigned Attorney Docket No. ST01032 US and (if filed prior to the execution hereof) filed on November 8, 2002, as Serial No. 10/291,110, entitled

**Use of 2-Amino-4-Heteroarylethyl-Thiazoline Derivatives as
Inhibitors of Inducible No-Synthase**

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefor, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at ROMAINVILLE on this 6 day of January, 2002
(City, State and Nation)

Signature: Eric Bacque
Inventor's Name: Eric Bacque
Residential Address: 123 allée de la Clairière
91190 Gif Sur Yvette (France)

(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 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/040142 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 417/06, 277/28, A61K 31/427, 31/426, 31/4439,
31/506, A61P 25/16, C07D 333/20, 413/06

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03809

(22) Date de dépôt international :
7 novembre 2002 (07.11.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/14509 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR
60/352,977 30 janvier 2002 (30.01.2002) US

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BACQUE,
Eric [FR/FR]; 123 Allée de la Clétrie, F-91190 Gif sur
Yvette (FR). BIGOT, Antony [FR/FR]; 8 rue Jean Ro-
stand, F-91300 Mussy (FR). CARRY, Jean-Christophe
[FR/FR]; 41 rue de Dauphiné, F-94100 Saint Maurice des Fos-
ses (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14 Avenue de Robin-
son, F-92290 Chateaufort Malabry (FR).

(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.

(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).

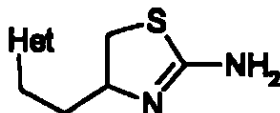
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

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) Titre : 2-AMINO-4-HETEROARYLETHYL THIAZOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS INHIBITORS OF IN-
DUCIBLE NO-SYNTASE

(54) Titre : DERIVES DE 2-AMINO-4-HETEROARYLETHYL THIAZOLINE ET LEUR UTILISATION COMME
INHIBITEURS DE NO-SYNTASE INDUCIBLE



(57) Abstract: The invention concerns the use of 2-amino-4-heteroarylethyl thiazo-
line derivatives of formula (I), wherein: Het represents a thienyl, pyrimidyl, pyridyl
or thiazolyl radical or their pharmaceutically acceptable salts and their use inhibitors
of inducible no-synthase

(I)

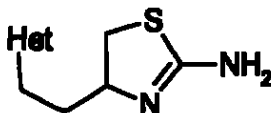
(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation de dérivés 2-amino-4-hé-
téroaryléthyl- thiazoline de formule (I) dans laquelle Het représente un radical thiényle, pyrimidy-
le, pyridyle ou thiazolyloeu leurs
sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase inducible.

WO 03/040142 A1

29
24

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

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



(I)

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

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

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

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

- une NOS neuronale (NOS-1 ou nNOS) a été isolée et clonée à l'origine à partir de tissu nerveux où c'est une enzyme constitutive. La NOS-1 produit du NO en réponse à divers stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires selon un mécanisme dépendant du calcium et de la calmoduline.
- 5 - une NOS inductible (NOS-2 ou iNOS) peut être induite en réponse à des stimuli immunologiques tels que par exemple des cytokines ou des antigènes bactériens dans différentes cellules tels que par exemple les macrophages, les cellules endothéliales, les hépatocytes, les cellules gliales, ainsi qu'un grand nombre d'autres types de cellules. L'activité de cette isoforme n'est pas régulée par le calcium. C'est pourquoi
- 10 une fois induite elle produit de grandes quantités de NO sur des durées prolongées.
- une NOS endothéliale (NOS-3 ou eNOS) est constitutive et calcium/calmoduline dépendante. Elle a été identifiée à l'origine dans les cellules de l'endothélium vasculaire où elle génère du NO en réponse à des stimuli physiologiques tels que l'activation de récepteurs membranaires.
- 15 Le NO produit par les isoformes constitutives neuronales et endothéliales (NOS-1 et NOS-3) est généralement impliqué dans des fonctions de signalisation intercellulaire. Par exemple, les cellules endothéliales qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins induisent la relaxation des cellules musculaires lisses sous-jacentes *via* la production de NO. Il contribue ainsi à la régulation de la pression artérielle.
- 20 Le NO produit en grande quantité par l'isoforme inductible NOS-2 est, entre autre, impliqué dans les phénomènes pathologiques associés aux processus inflammatoires aigus et chroniques dans une grande variété de tissu et d'organes.
- Une production excessive de NO par induction de NOS-2 participe ainsi de pathologies dégénératives du système nerveux comme par exemple la sclérose en
- 25 plaques, l'ischémie cérébrale focale ou globale, les traumatismes cérébraux ou spinaux, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la migraine, la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, l'épilepsie. De même, en dehors du système nerveux central, l'induction de

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

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

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

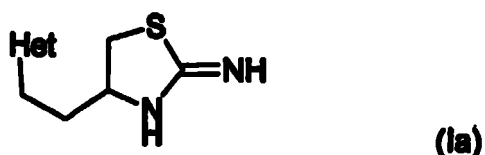
25 La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de 2-amino-4-hétéroaryléthyl-thiazoline de formule (I) dans laquelle :

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

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

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

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



10 Ces tautomères font également partie de l'invention.

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

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

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

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

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

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

et plus particulièrement les composés suivants

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

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

32
28

5

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

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

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

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

5 le composé suivant

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

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

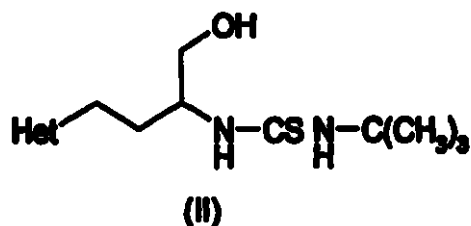
et plus particulièrement le composé suivant

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

ses tautomères ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel Het représente un radical 2-thiényle, 3-thiényle, 2-pyrimidyle, 5-pyrimidyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle, 15 2-thiazolyloyle, 4-thiazolyloyle ou 5-thiazolyloyle ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ses tautomères et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

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



20

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

38
28

5

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

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

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

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

5 le composé suivant

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

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

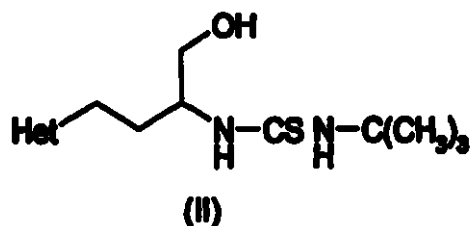
et plus particulièrement le composé suivant

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

ses tautomères ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel Het représente un radical 2-thiényle, 3-thiényle, 2-pyrimidyle, 5-pyrimidyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle, 15 2-thiazolylo, 4-thiazolylo ou 5-thiazolylo ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ses tautomères et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

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

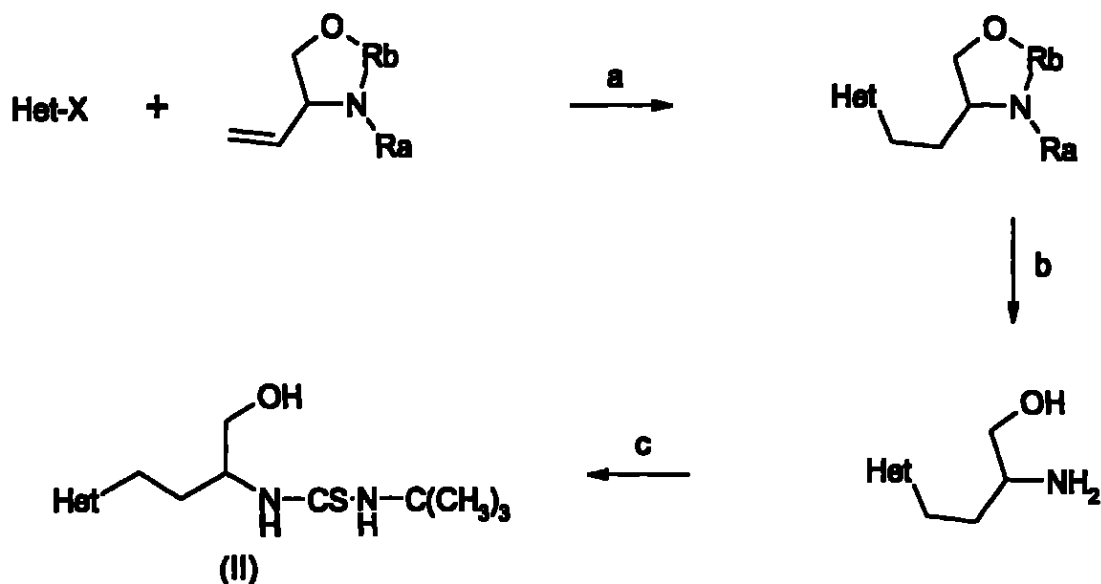


20

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

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

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



dans ces formules Het a les mêmes significations que dans la formule (I), Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) et Rb est un groupe protecteur de la fonction β -amino alcool tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence le groupe protecteur de la fonction amine est un radical acétyle ou *tert*-butyloxycarbonyl, et le groupe protecteur de la fonction β -amino alcool est un radical isopropylidène ou benzylidène. X représente un atome d'halogène, de préférence brome ou iode, ou bien un radical perfluoroalkylsulfonate.

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

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

La réaction de déprotection b s'effectue avec un agent de déprotection pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine et Rb est un groupe protecteur de la fonction β -amino alcool par toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups
10 in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur de la fonction amine est un radical *tert*-butyloxycarbonyl, et le groupe protecteur de la fonction β -amino alcool est un radical isopropylidène ou benzylidène, cette réaction s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température voisine de 25° C. On utilise en
15 général l'acide chlorhydrique 6N. Lorsque le groupe protecteur de la fonction amine est un radical acétyle, et le groupe protecteur de la fonction β -amino alcool est un radical isopropylidène ou benzylidène, cette réaction s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température proche du point d'ébullition du milieu réactionnel. On utilise en général l'acide chlorhydrique 6N.

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

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes
25 connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

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

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

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

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

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

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

Les composés ont été incubés pendant 20 à 30 minutes à 37°C en présence de 5 µM (pour activité NOS-2) ou 10 µM (pour activité NOS-3) de [³H]-L-arginine, 1 mM de NADPH, 15 µM de tétrahydrobiopterine, 1 µM de FAD, 0.1 mM de DTT dans un tampon HEPES (50 mM, pH 6,7) contenant 10 µg/ml de calmoduline et 1.25 mM de CaCl₂ lorsque l'activité NOS-3 a été mesurée. L'incubation a été arrêtée par addition de tampon HEPES froid (100 mM, pH 5,5) contenant 10 mM d'EGTA et 500 mg d'une résine cationique échangeuse d'ion (AG50W-X8, contre-ion : Na⁺) pour séparer la [³H]-L-arginine de la [³H]-L-citrulline. Après 5 min de décantation, la radioactivité restant dans la phase liquide a été mesurée dans un compteur à scintillation en présence d'un liquide scintillant approprié. Le rendement de la récupération de la L-[³H]citrulline formée a pu être estimée en utilisant de la L-[ureido-¹⁴C]-citrulline comme standard externe.

L'activité NOS-2 ou NOS-3 a été exprimée en picomole(s) de [³H]-L-citrulline formée par minute et par milligramme de protéine contenu dans le milieu réactionnel.

Dans ce test sur l'enzyme NOS-2, la CI₅₀ des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 10 µM.

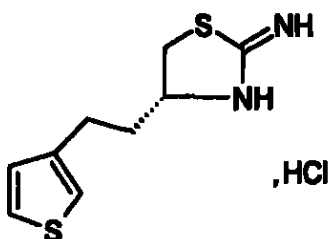
La sélectivité est mesurée par le rapport CI₅₀ NOS-3 / CI₅₀ NOS-2. Cette sélectivité est supérieure à 30.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL₅₀ est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

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

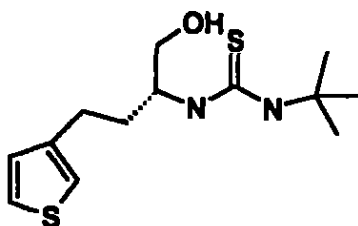
Exemple 1 :

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



Un mélange 0,72 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thién-3-yl-éthyl)éthyl]-thiourée dans 20 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5*N* est chauffé sous agitation magnétique à une température voisine de 100°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu obtenu est repris dans 20 cm³ d'éthanol et de nouveau concentré selon les conditions décrites ci-dessus. Le résidu d'évaporation est trituré dans 5 cm³ d'éthanol, filtré, lavé par 2 fois 2 cm³ d'éthanol et par 2 fois 5 cm³ d'éther diéthylique. Le produit est séché dans l'étuve sous vide (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,28 g de (4*R*)-4-(2-thién-3-yléthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine, chlorhydrate, sous forme d'un solide beige fondant aux environs de 150°C. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,85 à 2,10 (mt : 2H) ; 2,70 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,45 (mt : 1H) ; 3,69 (dd, J = 11 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,21 (mt : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,26 (mt : 1H) ; 7,50 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; 9,10 (mf : 1H) ; 9,61 (mf : 1H) ; 10,27 (s large : 1H).

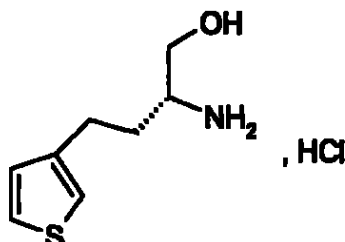
N-(*tert*-Butyl)-*N'*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thién-3-yléthyl)éthyl]-thiourée



Une solution de 1,2 g de (2*R*)-2-amino-4-(3-thiényl)-1-butanol, chlorhydrate dans 40 cm³ d'éthanol, additionnée de 1,1 cm³ de *tert*-butylisothiocyanate et de 1 cm³ de triéthylamine est agitée magnétiquement sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C, puis chauffée pendant 20 heures à une température voisine de 50°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression d'argon (70 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 60-200 μm ; diamètre 3,6 cm ; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite

(2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,73 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-(2-thién-3-yléthyl)éthyl]thiourée, sous forme d'une huile incolore. Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s : 9H) ; de 1,60 à 1,95 (mt : 2H) ; 2,60 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 3,38 (mt : 1H) ; 3,50 (mt : 1H) ; 4,26 (mf : 1H) ; 4,80 (mf : 1H) ; 7,01 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,25 (mt : 2H) ; 7,20 (s : 1H) ; 7,46 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H).

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



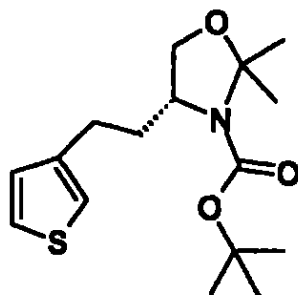
10

Une suspension de 1,8 g de 2,2-diméthyl-4-(2-thién-3-yl-éthyl)-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle dans 5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N et 5 cm³ de dioxanne est agitée à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,3 g de (2*R*)-2-amino-4-(3-thiényl)-1-butanol, chlorhydrate sous forme d'une huile épaisse. Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,70 à 1,95 (mt : 2H) ; 2,70 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 3,05 (mt : 1H) ; 3,50 (dd, J = 11 et 6 Hz : 1H) ; 3,64 (dd, J = 11 et 4 Hz : 1H) ; 7,02 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,23 (d large, J = 3 Hz : 1H) ; 7,49 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H) ; 8,02 (mf : 3H).

20

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

12



- A une suspension de 1,5 g de (4R)-2,2-diméthyl-4-vinyl-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle dans 33 cm³ de toluène, agitée sous atmosphère inerte, on ajoute 26,4 cm³
- 5 d'une solution de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 70°C pendant 30 minutes. Le chauffage est retiré momentanément pour ajouter 5,3 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N dans 2 cm³ d'eau et au bout d'une minute, on ajoute 0,23 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,81 cm³ de 3-bromo-thiophène. Le
- 10 chauffage est ensuite poursuivi pendant 22 heures à une température voisine de 90°C. Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie
- 15 (70 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 60-200 µm ; diamètre 3,6 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,8 g de (4R)-2,2-diméthyl-4-(2-thiényl-éthyl)-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle, sous forme d'une huile
- 20 jaune. Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,45 (s : 9H) ; 1,54 (s : 6H) ; de 1,75 à 2,10 (mt : 2H) ; 2,65 (mt : 2H) ; 3,75 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 3,85 (mt : 1H) ; 3,94 (dd, J = 9 et 6 Hz : 1H) ; 6,99 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,40 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H).

25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

32
38

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

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

10 EXEMPLE B

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

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

EXEMPLE C

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

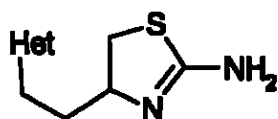
	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg

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

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

REVENDICATIONS

1 Composés de formule (I)



(I)

5 dans laquelle Het représente un radical 2-thiényle, 3-thiényle, 2-pyrimidyle, 5-pyrimidyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle, 4-pyridyle, 2-thiazolyle, 4-thiazolyle ou 5-thiazolyle

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 2 Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

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

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

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

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

15 leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

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

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

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

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

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

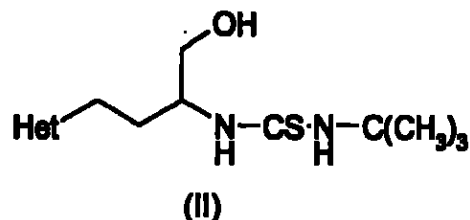
4 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utiliser pour préparer un
5 médicament.

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

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

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

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



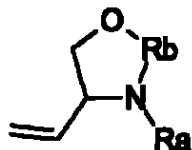
20 dans laquelle Het ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

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

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

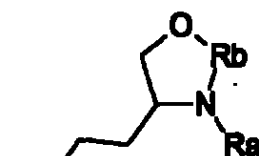
11 Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 8 et dans laquelle Het a la même signification qu'à la revendication 1

5 caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (IIa)



(IIa)

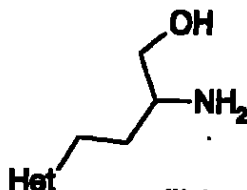
Ra un groupe protecteur de la fonction amine et Rb est un groupement protecteur de la fonction β -amino alcool à l'action d'un dérivé de bore et X-Het afin d'obtenir un composé de formule (IIb)



(IIb)

10

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

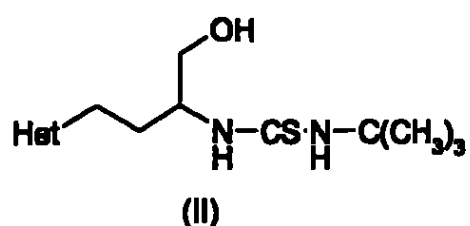


(IIc)

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

15

20



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

5 *tert*-butyle

Patent Application No.
PCT/FR 02/03809

Letter _____ and Academic No. _____

PCT/FR 02/03809

IPC 7	C07D417/06	C07D277/28	A61K31/427	A61K31/426	A61K31/4439
	A61K31/506	A61P25/16	C07D333/20	C07D413/06	

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

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 11, 10 June 1960 (1960-06-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11021h, NOIKE Y: "Syntheses of quinolizine derivatives. VI. Syntheses of 3-aminoquinolizines. 1. Syntheses of dl-3-amino, dl-3-epiamino-, and dl-3-epidimethylaminoquinolizidines" XP002110770 * abrégé, en particulier composé X * & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 79, 1959, pages 1514-1518, — -/-	12 .

Further documents are listed in the continuation of box C.

Y 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

7. 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.

7th document published prior to the International Filing date but
later than the priority date claimed

* 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.

"6" document member of the same paternal family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2003

Date of mailing of the international search report

18/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patatjeaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/FR 02/03809

45

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SABAT M ET AL: "Synthesis of unnatural amino acids via Suzuki cross-coupling of enantiopure vinylloxazolidine derivatives". ORGANIC LETTERS, vol. 2, no. 8, 20 April 2000 (2000-04-20), pages 1089-1092, XP002205081 the whole document	12
A	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 June 1994 (1994-06-09) cited in the application the whole document	1,6
A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 May 1996 (1996-05-23) cited in the application the whole document	1,6
A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 April 1995 (1995-04-27) cited in the application the whole document	1,6
P,X	WO 01 94325 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 nation on patent family members

International Application No
 PCT/FR 02/03809

48
 46

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412165	A	09-06-1994	AU 5533094 A CN 1095710 A EP 0670720 A1 WO 9412165 A2 JP 8503940 T SI 9300616 A ZA 9308867 A	22-06-1994 30-11-1994 13-09-1995 09-06-1994 30-04-1996 30-06-1994 26-05-1995
WO 9614842	A	23-05-1996	AU 4149696 A WO 9614842 A1	06-06-1996 23-05-1996
WO 9511231	A	27-04-1995	AT 177078 T AU 688811 B2 AU 8081194 A CA 2173468 A1 CN 1137268 A , B DE 69416848 D1 DE 69416848 T2 DK 724570 T3 EP 0724570 A1 EP 0897912 A1 ES 2129679 T3 GR 3030167 T3 JP 9504028 T NO 961403 A RU 2136661 C1 US 6046211 A WO 9511231 A1 US 6448286 B1 US 6071906 A US 5854234 A	15-03-1999 19-03-1998 08-05-1995 27-04-1995 04-12-1996 08-04-1999 08-07-1999 27-09-1999 07-08-1996 24-02-1999 16-06-1999 31-08-1999 22-04-1997 09-04-1996 10-09-1999 04-04-2000 27-04-1995 10-09-2002 06-06-2000 29-12-1998
WO 0194325	A	13-12-2001	FR 2810037 A1 AU 6612401 A WO 0194325 A1 US 2002198243 A1 US 2002187987 A1 US 2002022631 A1	14-12-2001 17-12-2001 13-12-2001 26-12-2002 12-12-2002 21-02-2002

Formulary PCT/33A/2 10 (Amendments to table) (table 19/02)

48

C-(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SABAT M ET AL: "Synthesis of unnatural amino acids via Suzuki cross-coupling of enantiopure vinyl oxazolidine derivatives" ORGANIC LETTERS, vol. 2, no. 8, 20 avril 2000 (2000-04-20), pages 1089-1092, XP002205081 le document en entier	12
A	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 juin 1994 (1994-06-09) cité dans la demande le document en entier	1,6
A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 mai 1996 (1996-05-23) cité dans la demande le document en entier	1,6
A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 avril 1995 (1995-04-27) cité dans la demande le document en entier	1,6
P, X	WO 01 94325 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 13 décembre 2001 (2001-12-13) le document en entier	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des brevets internationaux No
PCT/FR 02/03809

49
49

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9412165	A	09-06-1994	AU 5533094 A	22-06-1994
			CN 1095710 A	30-11-1994
			EP 0670720 A1	13-09-1995
			WO 9412165 A2	09-06-1994
			JP 8503940 T	30-04-1996
			SI 9300616 A	30-06-1994
			ZA 9308867 A	26-05-1995
WO 9614842	A	23-05-1996	AU 4149696 A	06-06-1996
			WO 9614842 A1	23-05-1996
WO 9511231	A	27-04-1995	AT 177078 T	15-03-1999
			AU 688811 B2	19-03-1998
			AU 8081194 A	08-05-1995
			CA 2173468 A1	27-04-1995
			CN 1137268 A ,B	04-12-1996
			DE 69416848 D1	08-04-1999
			DE 69416848 T2	08-07-1999
			DK 724570 T3	27-09-1999
			EP 0724570 A1	07-08-1996
			EP 0897912 A1	24-02-1999
			ES 2129679 T3	16-06-1999
			GR 3030167 T3	31-08-1999
			JP 9504028 T	22-04-1997
			NO 961403 A	09-04-1996
			RU 2136661 C1	10-09-1999
			US 6046211 A	04-04-2000
			WO 9511231 A1	27-04-1995
			US 6448286 B1	10-09-2002
			US 6071906 A	06-06-2000
			US 5854234 A	29-12-1998
WO 0194325	A	13-12-2001	FR 2810037 A1	14-12-2001
			AU 6612401 A	17-12-2001
			WO 0194325 A1	13-12-2001
			US 2002198243 A1	26-12-2002
			US 2002187987 A1	12-12-2002
			US 2002022631 A1	21-02-2002

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI**

**(43) Fecha de Publicación Internacional
15 Mayo 2003 (15.05.2003)**

PCT

**(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/040142 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 417/06, 277/28, A61K
31/427, 31/426, 31/4439, 31/506,
A61P 25/16, C07D 333/20,
413/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/03809

(22) Fecha de Presentación Internacional: 7 Noviembre 2002 (07.11.2002)

(25) Idioma de Presentación: Francés

(26) Idioma de Publicación: Francés

(30) Datos de Prioridad:
01/14509 9 Noviembre 2001 (09.11.2001) FR
60/352,977 30 Enero 2002 (30.01.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA S.A. (FR/FR); 20 Avenue Raymond Aron, F-France Anthony
(FR).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BACQUE, Eric, (FR/FR); 123 Allée
de la Clairiere, F-91190 Gif sur Yvette (FR); RIGOT, Antony (FR/FR); 8 rue
Jean Rostand, F-91300 Massy (FR); CARRY, Jean-Christophe (FR/FR); 41,
rue du Dauphiné, F-94100 Saint Maur des fosses (FR); MIGNANI, Serge
(FR/FR); 14, Avenue de Robinson, F-92290 Chatenay-Malabry (FR).

(74) Agentes: ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma S.A., Dirección de Patentes,
20 Avenida Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) Estados Designados (nacional): 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, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

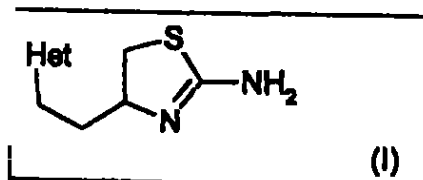
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- 51
- con reporte de búsqueda internacional
 - antes de la expiración del término previsto para la modificación de las reivindicaciones, será republicada ante el recibo de las modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 2-AMINO-4-HETEROARILETIL TIAZOLINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE NO-SINTAZA INDUCIBLE

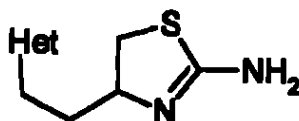


(57) Extracto: La invención concierne al uso de derivados de 2-amino-4-heteroariletil tiazolina de la fórmula (I), donde: Het representa un radical tienil, pirimidil, piridil o tiazolil o sus sales farmacéuticamente aceptables y su uso como inhibidores de NO-sintaza inducible.

ST01032

UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE 2-AMINO-4-HETEROARILETIL-TIAZOLINA COMO INHIBIDORES DE NO-SINTASA INDUCTIBLE

La presente invención se refiere a la utilización de
5 derivados de 2-amino-4-heteroariletíl-tiazolina de fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidores de NO-sintasa inductible.

10 La invención tiene por objeto la utilización de los derivados de 2-amino-4-heteroariletíl-tiazolina de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades en las cuales está im-
15 plicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de NO-sintasa inductible (NOS-2 o iNOS), conteniendo las composiciones farmacéuticas los nuevos derivados de 2-amino-4-heteroariletíl-tiazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables y los nuevos derivados
20 de 2-amino-4-heteroariletíl-tiazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El monóxido de nitrógeno (NO) es un radical difusible implicado en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Se sintetiza por oxidación de la L-arginina, una
25 reacción catalizada por una familia de enzimas denominada sintasa del monóxido de nitrógeno o NO-sintasa (NOS), referenciada en el Sistema Internacional de Nomenclatura de las enzimas bajo el número E. C. 1.14.13.39.

Se conocen tres isoformas de NOS, dos de las cuales
30 son constitutivas y una inductible:

- se aisló una NOS neuronal (NOS-1 o nNOS) y se clonó en el origen a partir de tejido nervioso en que es una enzima constitutiva. La NOS-1 producida del NO en respuesta a distintos estímulos fisiológicos tales como
35 la activación de receptores membranales según un mecanismo dependiente del calcio y de la calmodulina.

- se puede inducir una NOS inductible (NOS-2 o iNOS) en respuesta a estímulos inmunológicos, tales como por ejemplo, de citoquinas o de antígenos bacterianos en diferentes células tales como por ejemplo los macrófagos, las células endoteliales, los hepatocitos, las células gliales, así como un gran número de otros tipos de células. La actividad de esta isoforma no se controla por el calcio. Es por eso que una vez inducida produce grandes cantidades de NO en tiempos prolongados.
- una NOS endotelial (NOS-3 o eNOS) es constitutiva y calcio/calmodulina dependiente, se identificaron en el origen en las células del endotelio vascular donde genera NO en respuesta a estímulos fisiológicos tales como la activación de receptores membranales.

El NO producido por las isoformas constitutivas neuronales y endoteliales (NOS-1 y NOS-3) está implicado generalmente en funciones de señalización intercelular. Por ejemplo, las células endoteliales que revisten la pared interna de los vasos sanguíneos inducen la relajación de las células musculares lisas subyacentes mediante la producción de NO. Así, contribuye a la regulación de la presión arterial.

El NO producido en gran cantidad por la isoforma inductible NOS-2, entre otros, está implicado en los fenómenos patológicos asociados a los procesos inflamatorios agudos y crónicos en una gran variedad de tejido y de órganos.

Una producción excesiva de NO por inducción de NOS-2 participa así de patologías degenerativas del sistema nervioso como por ejemplo la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral focal o global, los traumatismos cerebrales o espinales, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la jaqueca, la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad y la epilepsia. Además, más allá del sistema nerviosa central, la inducción de NOS-2 está implicada en numerosas patologías de componentes inflamatorios tal como, por ejemplo, la diabetes, la aterosclerosis, la miocarditis, la artritis, la artrosis, el asma, el síndrome del colón irritable, la enfermedad de

57
54

Crohn, la peritonitis, el reflujo gastro-esofágico, la uveítis, el síndrome de Guillain-Barré, la glomerulonefritis, el lupus eritematoso, la psoriasis. Igualmente, las NOS-2 están implicadas en el crecimiento de algunas formas de tumores tal como, por ejemplo, de los epitelio-
5 mas, de los adenocarcinomas o de los sarcomas, y en las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram positivos o Gram negativos.

En todas las situaciones en que una superproducción de NO es nefasta, parece por tanto deseable disminuir la producción de NO por la administración de sustancias capaces de inhibir la NOS-2. Sin embargo, teniendo en cuenta las funciones fisiológicas importantes jugadas por la isoforma constitutiva NOS-3 en particular en la regulación de la presión arterial, es primordial que la inhibición de la isoforma NOS-2 afecte lo menos posible a la isoforma NOS-3. En efecto, se conoce que la administración de inhibidores no selectivos de las isoformas de NOS conduce a una vasoconstricción y a un aumento de la presión arterial (Moncada, S., Palmer, R. M. J. y Higgs, E. A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochem. Pharmacol.*, 1989, 38: 1709-1715). Estos efectos sobre el sistema cardiovascular son deletéreos en la medida en que disminuye la aportación de nutrientes a los tejidos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que presentan una actividad inhibidora frente a las NOS-2 significativamente más potente que su actividad inhibidora frente a las NOS-3.

30 Especialmente, en las solicitudes de patentes internacionales WO94/12165, WO95/11231 y WO96/14842, se describen inhibidores de NOS derivados de tiazolina.

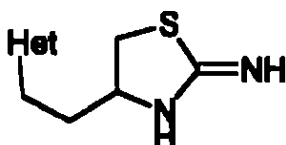
La presente invención se refiere a la utilización de los derivados de 2-amino-4-heteroariletil-tiazolina de fórmula (I) en la cual:

35 Het representa un radical 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirimidilo, 5-pirimidilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo para la preparación de medicamentos útiles para prevenir o tratar
40 las enfermedades en que está implicada una producción

anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de NO-sintasa inductible (NOS-2 o iNOS).

Los compuestos de fórmula (I) presentan uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden, por lo tanto, presentarse en forma de racémico, de enantiómeros y de diastereoisómeros; éstos, así como sus mezclas, forman igualmente parte de la invención.

Por otra parte, los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse, bajo la forma tautómera (Ia):



(Ia)

Estos tautómeros forman igualmente parte de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) útiles según la invención se pueden citar los siguientes compuestos:

- 15 4-(2-piridin-2-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
- 4-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
- 4-(2-piridin-4-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
- y
- 4-(2-tien-3-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
- 20 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables,
- y más particularmente los compuestos siguientes:
- (+)-(4R)-4-(2-piridin-2-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
- 25 (+)-(4R)-4-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
- (+)-(4R)-4-(2-piridin-4-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina, y
- (4R)-4-(2-tien-3-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-
- 30 ilamina,
- sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos útiles según la invención y particularmente preferidos se puede citar el compuesto siguiente:

4-(2-tien-3-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina, su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

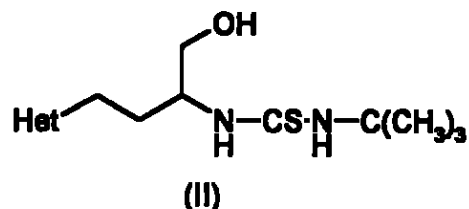
y más particularmente el compuesto siguiente:

(4R)-4-(2-tien-3-iletil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de fórmula (I) para el cual Het representa un radical 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirimidilo, 5-pirimidilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo así como sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por
15 ciclización de un derivado de fórmula:



amina tal como los descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) y Rb es un grupo protector de la función β -amino-alcohol tal como los descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Preferentemente, el grupo protector de la función amina es un radical acetilo o terc-butiloxycarbonilo, y el grupo protector de la función β -amino-alcohol es un radical isopropilideno o bencilideno. X representa un átomo de halógeno, preferentemente bromo o yodo, o bien un radical perfluoralquilsulfonato.

La reacción a se efectúa generalmente en presencia de un derivado de boro tal como el 9-borabicyclononano o el disiamilborano en el seno de un disolvente aromático tal como el tolueno o bien en el seno de un disolvente eterado tal como el THF, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción. Luego, se añaden al medio de la reacción una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como el hidróxido de sodio o de potasio, seguido de un complejo de un metal de transición tal como el tetrakis(trifenilfosfina) de paladio o bien el difenilfosfinoferrocenil de dicloruro de paladio, seguido de HetX. Se calienta la mezcla resultante a la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

La reacción de desprotección b para los compuestos para los cuales Ra es un grupo protector de la función amina y Rb es un grupo protector de la función β -amino-alcohol se efectúa por cualquiera de los métodos conocidos por el experto en la técnica y, especialmente, los descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley Interscience Publication (1991). Preferentemente cuando el grupo protector de la función amina es un radical terc-butiloxycarbonilo, y el grupo protector de la función β -amino-alcohol es un radical isopropilideno o bencilideno, esta reacción se efectúa en medio de un ácido tal como el ácido clorhídrico, en medio acuoso, a una temperatura cercana a 25° C. Se utiliza en general el ácido clorhídrico 6N. Cuando el grupo protec-

tor de la función amina es un radical acetilo, y el grupo protector de la función β -amino-alcohol es un radical isopropilideno o bencilideno, esta reacción se efectúa en medio de un ácido como el ácido clorhídrico, en medio
5 acuoso, a una temperatura próxima al punto de ebullición del medio de la reacción. Se utiliza en general el ácido clorhídrico 6N.

La reacción c se efectúa por acción del terc-butil isotiocianato, en el seno de un disolvente inerte tal como un alcohol alifático (1-4C) (preferentemente, metanol
10 o etanol), en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina, a temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

Se aíslan los compuestos de fórmula (I) y se pueden
15 purificar por los métodos conocidos habituales, por ejemplo, por cristalización, cromatografía o extracción.

Los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por desdoblamiento de racémicos por ejemplo por cromatografía sobre columna quiral según PIRCKLE
20 W. H. y coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) o por formación de sales o por síntesis a partir de los precursores quirales. Los diastereoisómeros se pueden preparar según los métodos clásicos conocidos (cristalización, cromatografía o a partir de los precur-
25 sores quirales).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden transformar eventualmente en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por acción de un ácido en el seno de un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o
30 un disolvente clorado. Estas sales forman igualmente parte de la invención.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las siguientes sales: bencenosulfonato, hidrobromuro, hidrocloreuro, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, isetionato, maleato, metano-
35 sulfonato, metileno-bis-b-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofillinacetato y p-toluenosulfonato.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de NO-sintasa inductible o de NO-sintasa de tipo 2 (NOS-2) y
40 así son útiles para la prevención y el tratamiento de los

desordenes unidos a una producción excesiva de NO tales como la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral, focal o global, los traumatismos cerebrales o espinales, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la jaqueca, la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad, la epilepsia, la diabetes, la aterosclerosis, la miocarditis, la artritis, la artrosis, el asma, el síndrome del colón irritable, la enfermedad de Crohn, la peritonitis, el reflujo gastro-esofágico, la uveítis, el síndrome de Guillain-Barré, la glomerulonefritis, el lupus eritematoso, la psoriasis, el crecimiento de algunas formas de tumores tal como, por ejemplo, los epitelomas, los adenocarcinomas o los sarcomas, y las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram positivos o Gram negativos.

Sus actividades como inhibidores de NOS-2 y NOS-3 fueron determinadas por la medida de la conversión de [^3H]-L-arginina en [^3H]-L-citrulina por, respectivamente, una fracción enzimática NOS-2 extraída de pulmones de ratas o de ratones previamente tratados por lipolisacáridos (10 mg/kg i.p. 6 horas antes de la recogida del tejido) y por una preparación comercial de NOS-3 recombinante de buey. Se incubaron los compuestos durante un tiempo que va de 20 a 30 minutos a 37°C en presencia de 5 μM (para actividad NOS-2) o 10 μM (para actividad NOS-3) de [^3H]-L-arginina, 1 mM de NADPH, 15 μM de tetrabiopterina, 1 μM de FAD, 0,1 mM de DTT en un tampón HEPES (50 mM, pH = 6,7) que contiene 10 $\mu\text{g/ml}$ de calmodulina y 1,25 mM de CaCl_2 cuando se midió la actividad NOS-3. Se detiene la incubación por adición de tampón HEPES frío (100 mM, pH = 5,5) que contiene 10 mM de EGTA y 500 mg de una resina catiónica intercambiadora de ion Na^+ (AG50W-X8, contraion: Na^+) para separar la [^3H]-L-arginina de la [^3H]-L-citrulina. Después de 5 minutos de decantación, se midió la radiactividad que permanece en la fase líquida con un contador de centelleo en presencia de un líquido de centelleo apropiado. El rendimiento de la recuperación de la L-[^3H]-citrulina formada se pudo estimar utilizando la L-[ureido- ^{14}C]-citrulina como patrón externo.

La actividad NOS-2 o NOS-3 se expresó en pico(s) de [^3H]-L-citrulina formada por minuto y por miligramo de proteína contenido en el medio de la reacción.

En este ensayo sobre la enzima NOS-2, la CI_{50} de los
5 compuestos de fórmula (I) es inferior o igual a 10 μM .

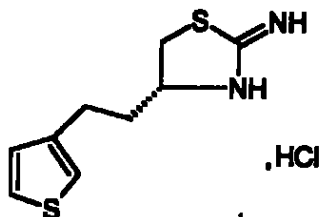
Se mide la selectividad por la relación CI_{50} NOS-3/ CI_{50} NOS-2. Esta selectividad es superior a 30.

Los compuestos de fórmula (I) presentan una toxicidad baja. Su DL_{50} es superior a 40 mg/kg por vía subcutánea en el ratón.
10

Los ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitativa.

Ejemplo 1:

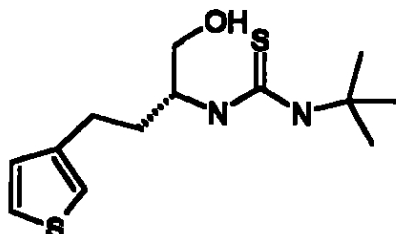
hidrocloruro de (4R)-4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-
15 1,3-tiazol-2-ilamina



Se calienta una mezcla de 0,72 g de N-(terc-butil)-N' -[(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-il-etil)-etil]-tiourea en 20 cm^3 de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N bajo agitación magnética a una temperatura cercana a 100°C durante 18 horas. A continuación, se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C y se recoge el residuo obtenido con 20 cm^3 de etanol y se concentra de nuevo según las condiciones anteriormente mencionadas. Se tritura el residuo de evaporación en 5 cm^3 de etanol, se filtra, se lava por 2 veces con 2 cm^3 de etanol y por 2 veces con 5 cm^3 de éter dietílico. Se seca el producto en la estufa bajo vacío (10 Pa) a una temperatura cercana a 20°C. Se obtienen
25 0,28 g de hidrocloruro de (4R)-4-(2-tien-3-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina, en forma de un sólido de color beige que se funde a aproximadamente 150°C. Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm): de 1,85 a 2,10 (mt: 2H); 2,70 (mt: 2H); de 3,30 a 3,45 (mt: 1H);
30 3,69 (dd, $J = 11$ y 7,5 Hz: 1H); 4,21 (mt: 1H); 7,05 (dd, $J = 5$ y 1,5 Hz: 1H); 7,26 (mt: 1H); 7,50 (dd, $J = 5$ y 3

Hz: 1H), 9,10 (mf: 1H); 9,61 (mf: 1H); 10,27 (s amplio: 1H).

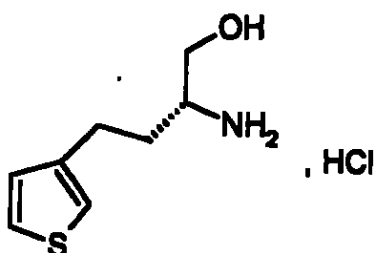
N-(terc-butil)-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-ilet)-etil]-etil]-tiourea



5

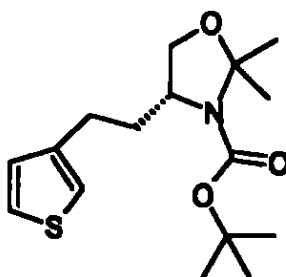
Se agita magnéticamente una solución de 1,2 g de hidrocloreuro de (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol en 40 cm³ de etanol, añadida a 1,1 cm³ de terc-butilisotiocianato y a 1 cm³ de trietilamina bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a 20°C, luego se calienta durante 20 horas a una temperatura cercana a 50°C. Se concentra el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 50°C. Se purifica el residuo de evaporación por cromatografía bajo presión de argón (70 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 60-200 µm; diámetro 3,6 cm y altura 20 cm), utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 30 cm³. Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen 0,73 g de N-(terc-butil)-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-ilet)-etil]-etil]-tiourea, en forma de un aceite incoloro. Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,42 (s, 9H); de 1,60 a 1,95 (mt: 2H); 2,60 (t amplio, J = 8 Hz: 2H), 3,38 (mt: 1H); 3,50 (mt: 1H), 4,26 (mf: 1H); 4,80 (mf: 1H); 7,01 (dd, J = 5 y 1,5 Hz: 1H); de 7,15 a 7,25 (mt: 2H); 7,20 (s: 1H); 7,46 (dd, J = 5 y 3 Hz: 1H).

30 hidrocloreuro de (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol



Se agita una suspensión de 1,8 g de 2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo en 5 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N y 5 cm³ de dioxano a una temperatura cercana a 20°C durante 3 horas. A continuación, se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen 1,3 g de hidrocloreuro de (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol en forma de un aceite espeso. Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): de 1,70 a 1,95 (mt: 2H); 2,70 (t amplio, J = 8 Hz 2H), 3,05 (mt: 1H), 3,50 (dd, J = 11 y 6 Hz: 1H); 3,64 (dd, J = 11 y 4 Hz: 1H); 7,02 (dd, J = 5 y 1,5 Hz: 1H), 7,23 (d amplio, J = 3 Hz: 1H); 7,49 (dd, J = 5 y 3 Hz 1 H); 8,02 (mf: 3H).

(4R)-2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



Se añaden a una suspensión de 1,5 g de (4R)-2,2-dimetil-4-vinil-oxazolidina-carboxilato de terc-butilo en 33 cm³ de tolueno, agitada bajo atmósfera inerte, 26,4 cm³ de una solución de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonano. Se calienta el medio de la reacción a una temperatura cercana a 70°C durante 30 minutos. Se retira la calefacción momentáneamente para añadir 5,3 cm³ de una solución acuosa de sosa 5N en 2 cm³ de agua y al cabo de un minuto, se añaden 0,23 g de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) y 0,81 cm³ de 3-bromo-tiofeno. A continuación, se prosigue la calefacción durante 22 horas a una temperatura cercana a 90°C. Después del enfriamiento de la mezcla de la reacción a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 100 cm³ de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa) a temperatura cercana a 40°C. Se purifica el residuo de evaporación por cromatografía (70 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría

60-200 μm , diámetro 3,6 cm y altura 30 cm), utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm^3 . Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 1,8 g de (4R)-2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo, en forma de un aceite de color amarillo. Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, a una temperatura de 100°C, δ en ppm): 1,45 (s: 9H); 1,54 (s: 6H), de 1,75 a 2,10 (mt: 2H); 2,65 (mt: 2H); 3,75 (dd, $J = 9$ y 2 Hz: 1H); 3,85 (mt: 1H); 3,94 (dd, $J = 9$ y 6 Hz: 1H); 6,99 (d amplio, $J = 5$ Hz: 1H), 7,14 (mt: 1H); 7,40 (dd, $J = 5$ y 3 Hz: 1 H).

Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidas por un compuesto de fórmula (I) o un isómero o un tautómero o una sal de dicho compuesto, en estado puro o en forma de una composición en la cual se asocia a cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, pudiendo ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención se pueden emplear por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden utilizar comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, tabletas) o gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón. Igualmente, estas composiciones pueden comprender, sustancias distintas que los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como el agua, el etanol, el glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas que los diluyentes, por ejemplo, productos

humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral, pueden ser preferentemente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo, se pueden emplear el agua, el propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular, el aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, el oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Igualmente, estas composiciones pueden contener adyuvantes, en particular, agentes humectantes, agentes isotonizantes, emulsificantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede hacer de varias maneras, por ejemplo, por filtración aseptizante, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Igualmente, se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento de su empleo en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes tales como la manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser por ejemplo cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

En terapéutica humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral, focal o global, los traumatismos cerebrales o espinales, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la jaqueca, la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad, la epilepsia, la diabetes, la aterosclerosis, la miocarditis, la artritis, la artrosis, el asma, el síndrome del colon irritable, la enfermedad de Crohn, el peritonitis, el reflujo gastro-esofágico, la uveítis, el síndrome de Guillain-Barré, la glomerulonefritis, el lupus eritematoso, la psoriasis, el crecimiento de algunas formas de tumores como por ejemplo los epi-

teliomas, los adenocarcinomas o los sarcomas, y las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram positivos o Gram negativos.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; generalmente, está comprendida entre 1 mg y 100 mg al día por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van de 0,5 mg a 50 mg de sustancia activa.

De una manera general, el médico determinará la posología conveniente en función de la edad, del peso y de todos los demás factores propios del sujeto a tratar.

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones según la invención:

EJEMPLO A

Se preparan, según la técnica habitual, cápsulas de gelatina con dosis de 50 mg de producto activo que tiene la composición siguiente:

- Compuesto de fórmula (I) 50 mg
- Celulosa 18 mg
- Lactosa 55 mg
- Sílice coloidal 1 mg
- Carboximetilalmidón sódico 10 mg
- Talco 10 mg
- Estearato de magnesio 1 mg

EJEMPLO B

Se preparan según la técnica habitual comprimidos con dosis de 50 mg de producto activo que tiene la composición siguiente:

- Compuesto de fórmula (I) 50 mg
- Lactosa 104 mg
- Celulosa 40 mg
- Polividona 10 mg
- Carboximetilalmidón sódico 22 mg
- Talco 10 mg
- Estearato de magnesio 2 mg
- Sílice coloidal 2 mg
- Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio (72-3,5-24,5) c.s.p. 1 comprimido con sistema de película terminado en 245 mg

EJEMPLO C

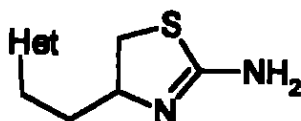
Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la composición siguiente:

- Compuesto de fórmula (I) 10 mg
- 5 - Ácido benzoico 80 mg
- Alcohol bencílico 0,06 ml
- Benzoato de sodio 80 mg
- Etanol a 95% 0,4 ml
- Hidróxido de sodio 24 mg
- 10 - Propilenglicol 1,6 ml
- Agua c.s.p. 4 ml

Igualmente, la presente invención se refiere al método de prevención y de tratamiento de las enfermedades en las cuales una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de NO-sintasa inductible (NOS-2 o iNOS) está implicada por administración de un compuesto de fórmula (I) sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, su tautómero y sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula (I):



(I)

5 en la cual Het representa un radical 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirimidilo, 5-pirimidilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo,
sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mez-
10 clas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente acep-
tables.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, caracteri-
zado porque se elige entre
15 4-(2-piridin-2-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
4-(2-piridin-3-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
4-(2-piridin-4-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
y
4-(2-tien-3-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
20 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mez-
clas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente acep-
tables.

3.- Compuesto según una cualquiera de las reivindi-
25 caciones 1 a 2, caracterizado porque se elige entre:
(+)-(4R)-4-(2-piridin-2-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
(+)-(4R)-4-(2-piridin-3-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
30 (+)-(4R)-4-(2-piridin-4-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina, y
(4R)-4-(2-tien-3-iletíl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente acep-
35 tables.

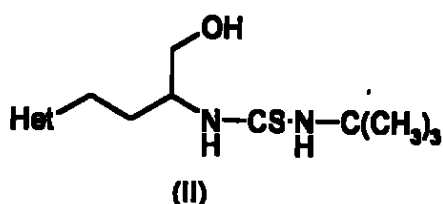
4.- Compuesto según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 3 para su aplicación como medicamento.

5.- Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende en un medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 3.

5 6.- Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque contiene al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades en las cuales está implicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de NO-sintasa inducible (NOS-2).

7.- Medicamento caracterizado porque contiene al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

8.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque se cicliza un derivado de fórmula:



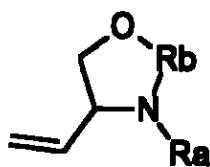
en la cual Het tiene los mismos significados que en la reivindicación 1 y le transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

9.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 8, caracterizado porque la ciclización se hace en medio ácido a una temperatura cercana a 100°C.

10.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 9, caracterizado porque el medio ácido es preferentemente el ácido clorhídrico 6N

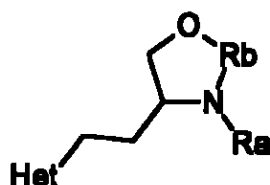
11.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (II) tal como se definen la reivindicación 8 y en la cual Het tiene el mismo significado que en la rei-

vindicación 1, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (IIa):



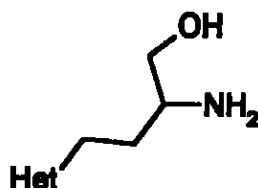
(IIa)

siendo Ra un grupo protector de la formación amina y Rb un grupo protector de la función β-amino-alcohol a la acción de un derivado de boro y X-Het con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IIb):



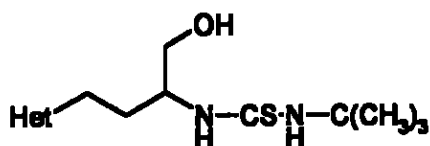
(IIb)

que se somete a la acción de un agente de desprotección con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IIc)



(IIc)

que se somete a la acción de terc-butilisotiocianato con el fin de obtener un compuesto de fórmula (II):



(II)

15

12.- Como productos intermedios, los compuestos N-(terc-butil)-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-ilet)-etil]-tiourea; hidrocloreuro de (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol y (4R)-2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo.

20

ST01032

PATENTE DE INVENCION

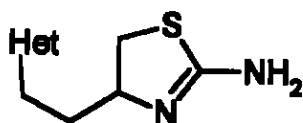
UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE 2-AMINO-4-HETEROARILETIL-TIAZOLINA COMO INHIBIDORES DE NO-SINTASA INDUCTIBLE

5

AVENTIS PHARMA SA

RESUMEN

10 La presente invención se refiere a la utilización de derivados de 2-amino-4-heteroariletil-tiazolina de fórmula (I):



(I)

15 en la cual Het representa un radical tienilo, pirimidilo, piridilo o tiazolilo o sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidores de NO-sintasa inductible.

REQUETE PCT

ST01032

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 08.11.2002 03:32:11 PM

0	Réserve à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No.	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 Requête PCT	
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)
0-5	Pétition Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	Office récepteur (choisi par le déposant)	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	ST01032
I	Titre de l'invention	UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-HETEROARYLETHYL THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHESE INDUCTIBLE
II	Déposant	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés sauf US
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse:	20 Avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No. de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur:	01 47 02 50 14
II-10	Courrier électronique:	www.aventis.com
III-1	Déposant et/ou inventeur	
III-1-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-1-2	Déposant pour	US seulement
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	BACQUE, Eric
III-1-5	Adresse:	123 Allée de la Clairière F-91190 GIF SUR YVERTE France
III-1-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-1-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR

III-2	Déposant et/ou Inventeur	
III-2-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-2-2	Déposant pour	US seulement
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	BIGOT, Antony
III-2-5	Adresse:	8 rue Jean Rostand F-91300 MASSY France
III-2-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-2-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-3	Déposant et/ou Inventeur	
III-3-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-3-2	Déposant pour	US seulement
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	CARRY, Jean-Christophe
III-3-5	Adresse:	41 rue du Dauphiné F-94100 SAINT MAUR DES FOSSES France
III-3-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-3-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-4	Déposant et/ou Inventeur	
III-4-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-4-2	Déposant pour	US seulement
III-4-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	MIGNANI, Serge
III-4-5	Adresse:	14 Avenue de Robinson F-92290 CHATENAY-MALABRY France
III-4-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-4-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
IV-1	Mandataire ; Représentant commun ou adresse pour la correspondance. La personne nommée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme	mandataire
IV-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	ROUSSEAU, Pierrick
IV-1-2	Adresse:	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1-3	No. de téléphone	01 55 71 72 85
IV-1-4	No de télécopieur:	01 55 71 72 91
IV-1-5	Courrier électronique:	pierrick.rousseau@aventis.com

REQUETE PCT

STD1032

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:32:11 PM

V	Désignation d'Etats	
V-1	Brevet régional (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasienn et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT
V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Déclaration concernant les désignations de précaution Outre les désignations faites sous les rubriques V-1, V-2 et V-3, le déposant fait aussi, conformément à la règle 4.9.b), toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation(s) indiquée(s) dans la rubrique V-6 ci-dessous. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité sera considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai.	
V-6	Exclusion(s) des désignations de précaution	NEANT
VI-1	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure	
VI-1-1	Date de dépôt	09 novembre 2001 (09.11.2001)
VI-1-2	Numéro	01 14509
VI-1-3	Pays	FR

34

VI-2	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure		
VI-2-1	Date de dépôt	30 janvier 2002 (30.01.2002)	
VI-2-2	Numéro	60/352,977	
VI-2-3	Pays	US	
VII-1	Administration chargée de la recherche internationale choisie	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)	
VII-2	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche		
VII-2-1	Date	08 juillet 2002 (08.07.2002)	
VII-2-2	Numéro	FA 613701	
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP	
VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	5	-
IX-2	Description	16	-
IX-3	Revendications	4	-
IX-4	Abrégé	1	EXABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	26	
	Éléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-9	Pouvoir distinctif original	✓	-
IX-13	Document(s) de priorité	Élément(s) VI-1, VI-2	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	

REQUETE PCT

ST01032

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:32:11 PM

X-1	Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun	
X-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	ROUSSEAU, Pierrick

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

10-1	Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale	
10-2	Dessins:	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	non reçus	
10-3	Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale:	
10-4	Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT	
10-5	Administration chargée de la recherche internationale	ISA/EP
10-6	Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

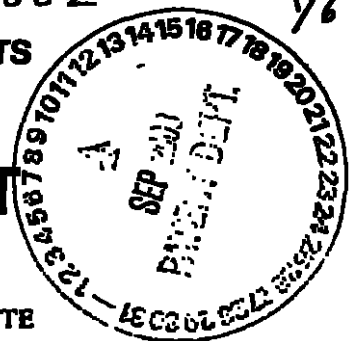
RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau International	
------	--	--

TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT



Destinataire

ROUSSEAU, Pierrick
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

OPINION ÉCRITE

(règle 66 du PCT)

PATENT DEPARTEMENT

DL: 07/10/03

Date d'expédition (jour/mois/année) 07/08/2003	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST01032	DELAI DE REPONSE 2 / 00 mois/jours à compter de la date d'expédition indiquée ci-dessus
Demande internationale n° PCT/FR 02/03809	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/11/2002
	Date de priorité (jour/mois/année) 09/11/2001
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D417/06	
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.	

1. La présente opinion écrite est la première opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants:

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2.a)ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

3. Le déposant est invité à répondre à la présente opinion.

Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international, voir la règle 66.2.d).

Comment? En présentant une réponse par écrit, accompagnée, le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3.

Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

En outre Pour une possibilité supplémentaire de présenter des modifications, voir la règle 66.4.

Pour l'obligation faite à l'examinateur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4bis.

Pour une communication officielle avec l'examinateur, voir la règle 66.6.

En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.

4. La date limite d'établissement du rapport d'examen

préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le : 09/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office Européen des Brevets, P.B.5818 Postbus 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays-Bas
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Examinateur

Agent des formalités
(y compris prolongation de délais)
Tel. (+49-89) 2399 2828



Formulaire PCT/IPEA/408 (feuille de couverture)(juillet 1998)

VJ662

2

JG
7/11

OPINION ÉCRITE

Demande internationale n° PCT/FR 02/ 03809

I. Base de l'opinion

1. La présente opinion écrite se base sur les documents de la demande telle que déposée initialement.

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2.a (II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré que l'invention telle que revendiquée dans l'une au moins des revendications ne semble pas répondre aux critères énoncés à l'article 33.1 PCT, c'est-à-dire qu'elle ne semble pas être nouvelle ou impliquer une activité inventive (voir rapport de recherche internationale, en particulier les documents cités X et/ou Y et les numéros des revendications correspondantes).
2. Si des modifications sont présentées, le déposant doit satisfaire aux exigences de la règle 66.8 PCT et indiquer ce qui, dans la demande telle que déposée initialement, peut servir de fondement aux modifications effectuées (article 34.2.b PCT), sinon ces modifications risquent de ne pas être prises en considération pour l'établissement du rapport d'examen préliminaire international.
L'attention du demandeur est attirée sur le fait que dans le cas d'un nombre inutilement élevé de revendications indépendantes, un examen ne sera effectué pour aucune des revendications.

NB: Si le demandeur décide de demander un examen quant au fond détaillé, alors normalement un rapport d'examen préliminaire international sera directement établi. A titre exceptionnel l'examinateur peut établir une seconde opinion écrite, si cela a été explicitement requis.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
OPINIÓN ESCRITA
(PCT Regla 66)

Expedido por
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario:
ROUSSEAU, Pierrick
AVENTIS PHARMA S. A.
Dirección de Patentes
20 avenida Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCIA

Fecha de expedición (día/mes/año) 07/08/2003

Referencia de archivo del solicitante o agente
STO1032

TÉRMINO DE RESPUESTA dentro de los 2/00 meses/días siguientes a la anterior
fecha de expedición

Solicitud internacional No. PCT/FR 02/ 03809

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 07/11/2002

Fecha de prioridad (día/mes/año) 09/11/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07D417/06

Solicitante
AVENTIS PHARMA S.A. y otros

1. Esta opinión escrita es la primera dirigida por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional
2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional
3. El solicitante se invita por este medio a contestar a esta opinión

- 79
- | | |
|----------------|--|
| Cuando? | Ver el tiempo límite indicado arriba. El solicitante puede, antes de la expiración de este tiempo límite, solicitar a esta Autoridad que conceda una extensión, ver Regla 66.2(d). |
| Cómo? | Presentando una respuesta escrita, acompañada, cuando sea apropiado, por enmiendas, de acuerdo con la Regla 66.3. Para la forma y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9. |
| Además | Para una oportunidad adicional para presentar enmiendas ver Regla 66.4.
Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Regla 66.4bis.
Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. |

Si no se presenta respuesta, el reporte de examen preliminar internacional se establecerá sobre la base de esta opinión.

4. La fecha final en la cual el reporte de examen preliminar internacional debe establecerse de acuerdo con la Regla 69.2 es: 09/03/2004

Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes, P.B.5818 Patent/aan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Holanda

Tel.: (+31-70) 340-2040

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Examinador

Funcionario de formalidades

(extensión de límites de tiempo).

Teléfono (+49-89) 2399-2828

Forma PCT/IPEA/408 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)

OPINIÓN ESCRITA Solicitud Internacional No. PCT/FR 02/ 03809

I. Base de la opinión

1. La presente opinión escrita se basa en los documentos de la solicitud tal como se presentó originalmente.

V. Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial.

1. A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se reivindicó en por lo menos una de las reivindicaciones no parece responder a los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parecen ser novedosas y/o involucrar un paso inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las correspondientes reivindicaciones correspondientes).
2. Si se presentan enmiendas, el solicitante debe cumplir con los requerimientos de la Regla 66.8 PCT e indicar la base de estas enmiendas en los documentos de la solicitud tal como se presentó originalmente (Artículo 34 (2) (b) PCT) de otra manera estas enmiendas no entrarán en consideración para el

establecimiento del reporte de examen preliminar internacional. Se dirige la atención del solicitante al hecho de que si la solicitud contiene una innecesaria pluralidad de reivindicaciones independientes, no se llevará a cabo ningún examen de las reivindicaciones.

NB: Si el solicitante decide solicitar un examen sustantivo detallado, entonces un reporte de examen preliminar internacional normalmente se establecerá directamente. Excepcionalmente el examinador puede dirigir una segunda opinión escrita si se solicita explícitamente.

Forma PCT/408AF1 (13-01-2003) P20721

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	() ✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	() ✓
Descripción de la invención.	()	() ✓
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	() ✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA () ✓	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()
Firma Responsable		
Fecha		

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-042470
	Solicitud internacional	PCT/FR02/03809
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	754
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **31 MAYO 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044