



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-42474

54. TITULO Derivados de 2-amino-4-piridilmetil-
tiazolina como inhibidores de no-sintasa inductible.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K

71. SOLICITANTE Avantis Pharma S.A.

DOMICILIO Antony, Francia

74. APODERADO Gustavo Hellmann 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 <u>2.878.023</u> TP <u>5903</u>
---	--	--

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. <u>PCT/FR02/03808</u>	Fecha: <u>Noviembre 7 de 2002</u>
Publicación Internacional No. <u>WO 03/039446 A2</u>	Fecha: <u>Mayo 15 de 2003</u>

⑥ **Título (54) "USO DE DERIVADOS DE 2-AMINO-4-PIRIDILMETIL-TIAZOLINA COMO INHIBIDORES DE NO-SINTASA INDUCTIBLE".**

⑦ **Clasificación Internacional (51) A61K31/427 ; A61K31/435.**

⑧ PRIORIDAD:	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Francia Estados Unidos _____ _____	Noviembre 9, 2001 Enero 30, 2002 _____ _____	01/14508 60/352,978 _____ _____

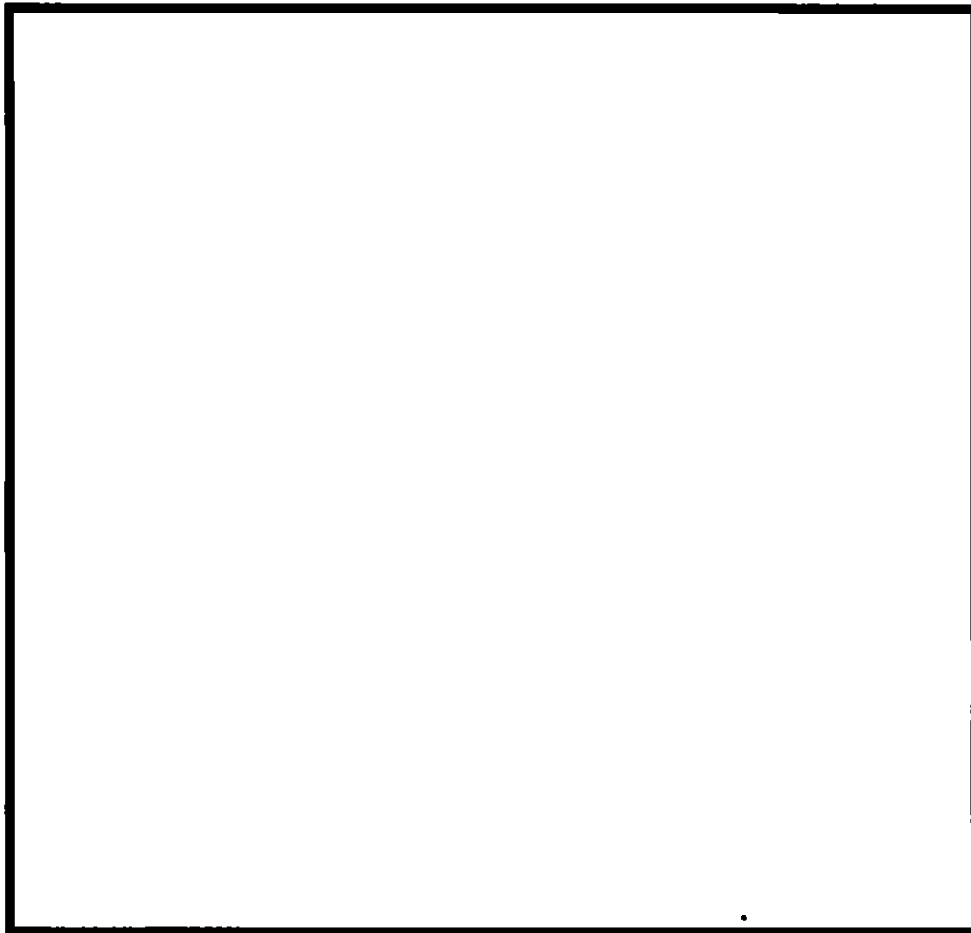
⑨ **Comprobante de pago No. 04 - 36,219 Fecha Mayo 6/2004**

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.E. 2.878.023 Bogotá T.P. 5003

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
RONAN, Baptiste	15, Allée des Noisetiers,	F-92140 Clamart, Francia
TABART, Michel	3, rue Paul Langevin,	F-91290 La Norville, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia de la solicitud internacional.

Opinión escrita (Forma PCT/IPEA/408).

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04042474 00000000 Folios: 105
Fecha (AMD): 2004-05-07 17:27:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 36,219
FECHA : MAYO 6 DE 2004

CONSIGNACION

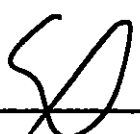
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4991234	06/05/2004	7,005,000.

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 85661

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 enseñas 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 creyeran 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.

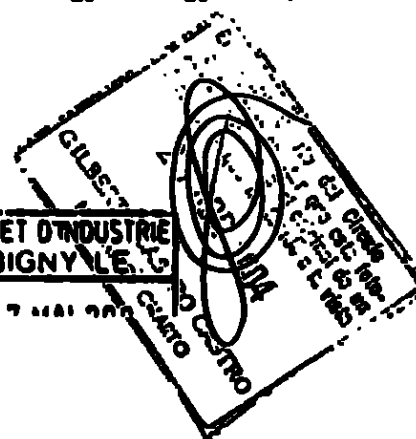
Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de

**CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS BOBIGNY L.E.**

001000

07 MAI 2003



**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 _____.

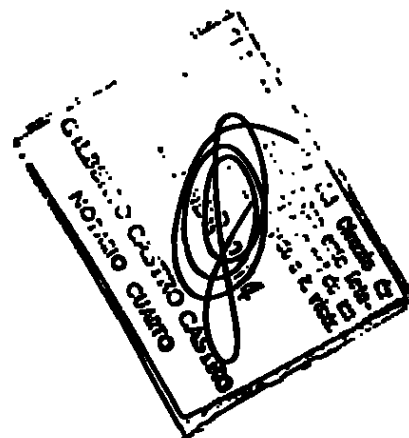
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

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

**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; y 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 _____.



SELLO 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
Clemencia Paredes
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CERTIFICA

5 EN PARIS

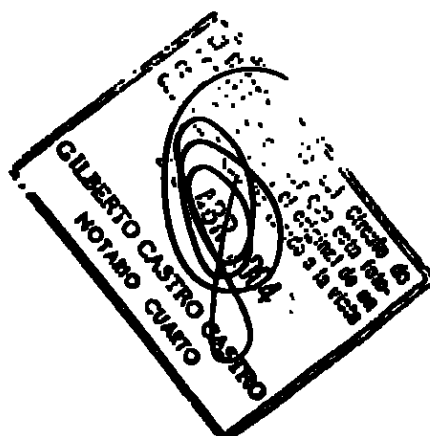
EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JUL 14 P 12:54
JEFES LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ S.C.



Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
REG. MIN. JUSTICIA 5694 de 1978

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

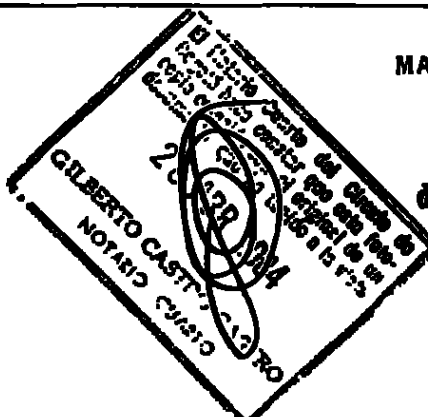
MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES
Extracto al 31 de marzo de 2003

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>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974
<i>Publicación:</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de:</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede:</i>	Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN NO. 4118 DEL
6 DE SEPTIEMBRE DE 1981
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

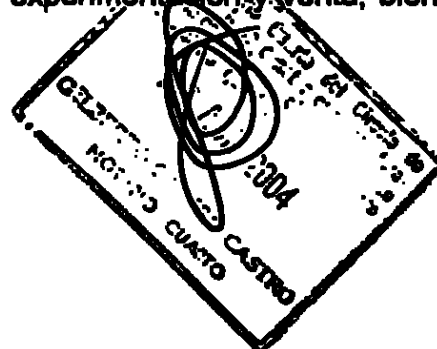


	de nacionalidad francesa residente en 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON
Director general – miembro de la Junta directiva	Señor WESS GUNTHER nacido el 15/07/1955 en ROCKINGEN 99 (ALEMANIA) de nacionalidad alemana residente en LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ELERNSEE
Miembro del consejo de vigilancia	Señor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

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 SANINI
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 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, fármaco-vigilancia, 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

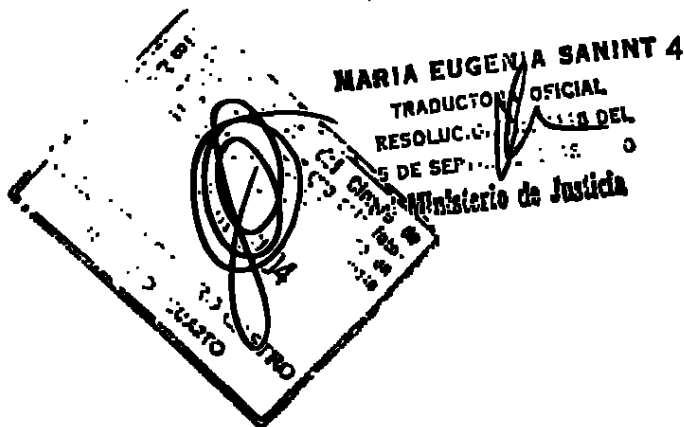
Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

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

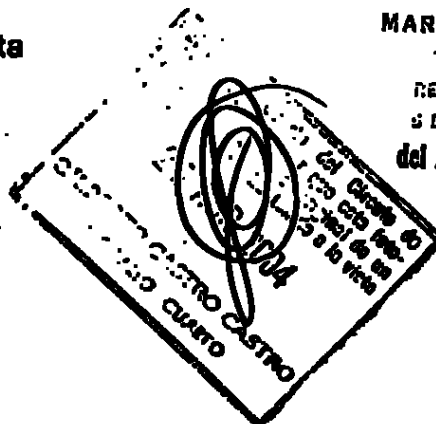
Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

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 DEL
6 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia

ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escribania de COMPIEGNE (6002)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00071

Escribania de THIERS (6306)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00028

Escribania de BOBIGNY (9301)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00793

Escribania de CRETEIL (9401)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 23655

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

El Secretario de la Cámara

(Firma ilegible)

Fin del extracto

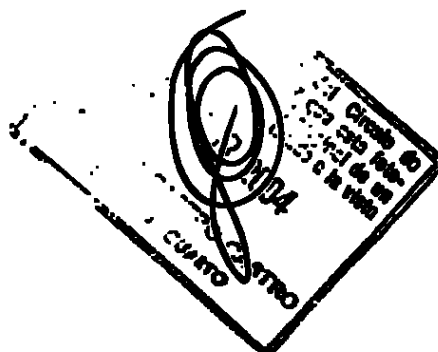
APOSTILLA

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

1. País: República Francesa COLOMBIA

El presente Documento Público

2. Fue firmado por: Doucade
3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO
4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



LUISA EUGENIA SANJIN
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 4113 DEL
6 DE FEBRERO DE 1994
del Ministerio de Justicia

C rtifica

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:

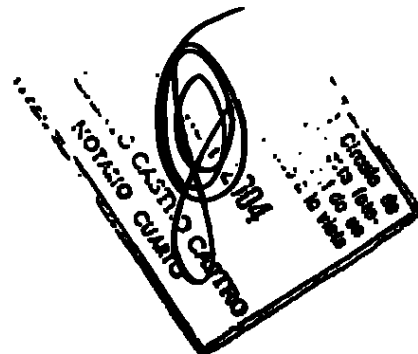
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

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
7 DE SEPTIEMBRE DE 1980
del Ministerio de Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

manu samir

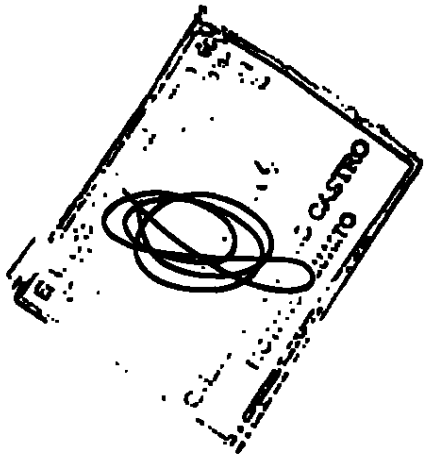
- 44559

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESFRENDA
LAS FOLIOS 100 Y 101

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JUL 11 P 12:07

[Signature]
JEFE DE LEGACIONES
SANTO DOMINGO D.R.





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
ledomaine de la Sûte 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 :

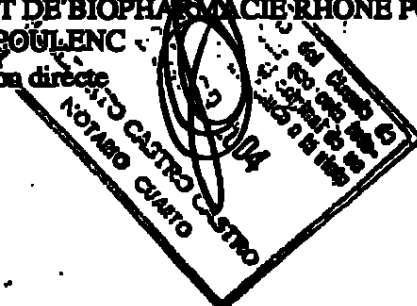
fonds de commerce acquis par apport

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

n° identification B318122405

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation :

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de COMPIEGNE (6002)

Numéro de gestion 2001 B 00071

Etablissement Secondaire

Greffe de THIERS (6306)

Numéro de gestion 2001 B 00028

Etablissement Secondaire

Greffe de BOBIGNY (9301)

Numéro de gestion 2001 B 00793

Etablissement Secondaire

Greffe de CRETEIL (9401)

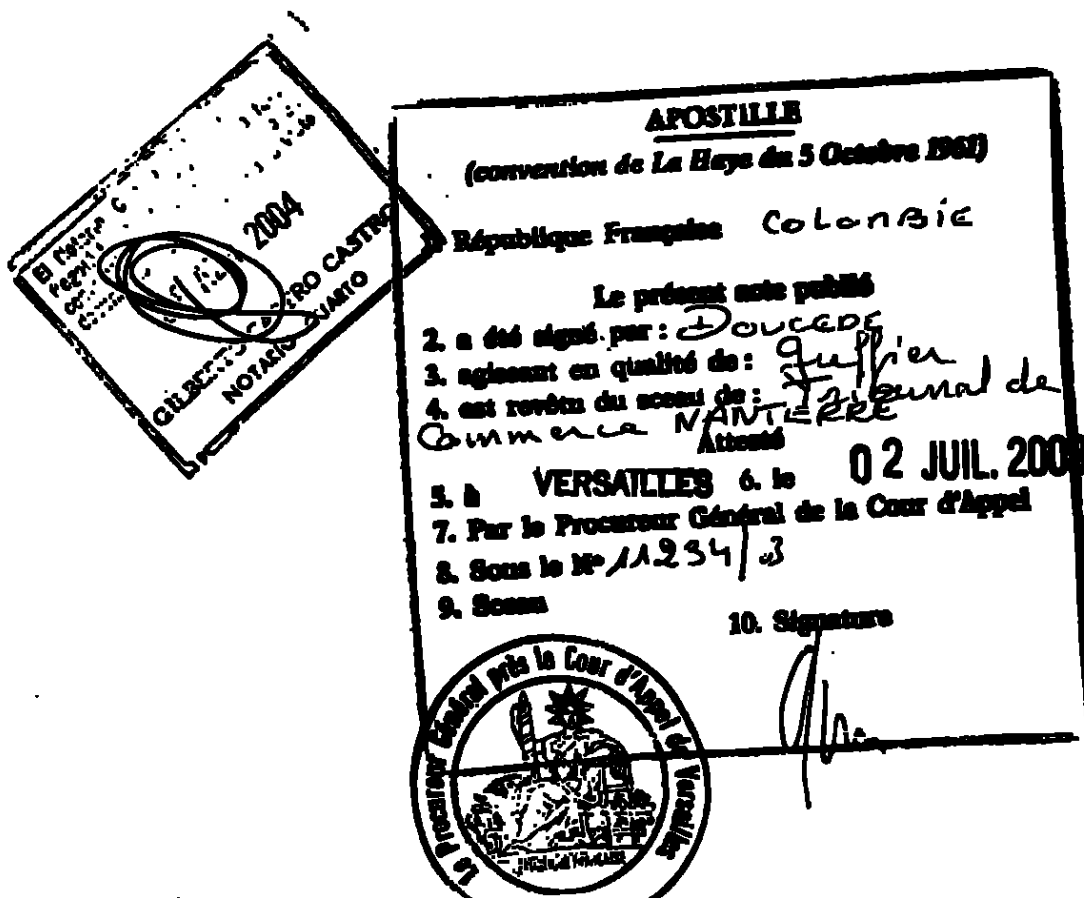
Numéro de gestion 1986 B 23655

Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,

Fin de l'extrait





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

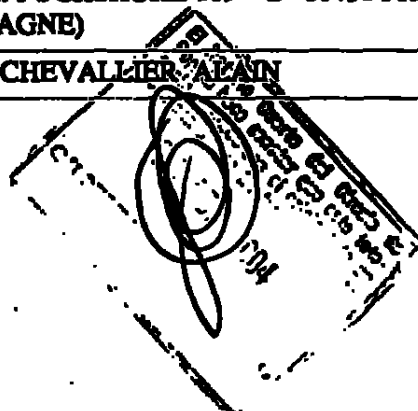
Président du directoire Monsieur BRISSON GILLES
né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290
de nationalité Française
demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENNE 92330 SCEAUX

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



Extrait Kbis.

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 31 Mars 2003

Directeur général – membre du directoire	né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE) de nationalité Française demeurant 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY
	Monsieur EVEN DOMINIQUE né(e) le 21/07/1952 à MONTREUIL 93100 de nationalité Française demeurant 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON
Directeur général – membre du directoire	Monsieur WESS GUNTHER né(e) le 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE) de nationalité Allemande demeurant LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLENSEE ALLEMAGNE
Membre du conseil de surveillance	Monsieur FINANCE MICHEL né(e) le 23/09/1957 à EPINAL 88000 de nationalité Française demeurant ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL ALLEMAGNE
Membre du conseil de surveillance	Monsieur PEYRE PHILIPPE né(e) le 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200 de nationalité Française demeurant 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Commissaire aux comptes titulaire	COOPERS & LYBRAND AUDIT demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS
Commissaire aux comptes suppléant	Monsieur NICOLAS YVES né(e) le 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800 de nationalité Française demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIVES A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :

Origine du fonds :

Activité :

Adresse de l'établissement principal :

cette société, déjà constituée, transfère son siège de

22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS

création d'un fonds de commerce

La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche, l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal, soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes. 20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

(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 03/039446 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K
(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03808

(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 :
01/14508 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR
60/352,978 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-France Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BACQUE,
Eric [FR/FR]; 123 Allée de la Clairière, F-91190 Gif sur
Yvette (FR). BIGOT, Antony [FR/FR]; 8 rue Jean Ro-
stand, F-91300 Maury (FR). CARRY, Jean-Christophe
[FR/FR]; 41, rue du Dauphiné, F-94100 Saint Maurice
des fosses (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, Avenue de
Robinson, F-92290 Châtigny-Malahy (FR). RONAN,
Baptiste [FR/FR]; 15, Allée des Noisetiers, F-92140
Clamart (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3, rue Paul
Langevin, F-91290 La Norville (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20, Avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex (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, KR,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
coréen (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 :

— sans rapport de recherche internationale, sera rapubliée
dès réception de ce rapport

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: USE OF 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF INDUCIBLE
NO-SYNTHASE

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE
NO-SYNTHASE INDUCIBLE

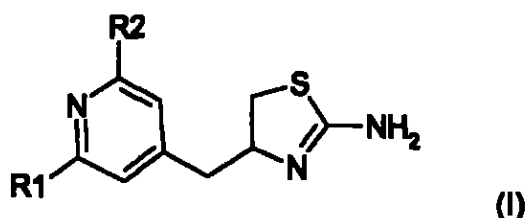
(57) Abstract: The invention concerns the use of 2-amino-4-pyridylmethyl-thiazoline derivatives of formula (I), wherein: either R1
= R2 = Cl, or C₁-C₄ alkyl, or hydroxy; or C₁-C₄ alkoxy or at least one of the two R1 and R2 is hydrogen and the other a C₁-C₄ alkyl
radical, a hydroxy, a C₁-C₄ alkoxy or a chlorine or their pharmaceutically acceptable salts as inhibitors of inducible NO-synthase.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation de dérivés 2-amino-4-pyridylméthyl thiazoline de formule (I) dans la-
quelle soit R1 = R2 = Cl, ou alkyle(C1-C4), ou hydroxy ; ou alcoxy (C1-C4) soit au moins un des deux R1, R2 est hydrogène et
l'autre est un radical alkyle (C1-C4), un hydroxy, un alcoxy (C1-C4) ou un chlore ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables
comme inhibiteurs de NO-synthase inducible.

WO 03/039446 A2

UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-THIAZOLINE
COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHESE INDUCTIBLE

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de 2-amino-4-pyridylméthyl-
5 thiazoline de formule (I):



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

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés de 2-amino-4-pyridylméthyl-
10 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 compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés de 2-amino-4-
15 pyridylméthyl-thiazoline et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux de 2-amino-4-pyridylméthyl-thiazoline et leurs sels pharmaceutiquement acceptables..

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical diffusible impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Il est synthétisé par oxydation de la L-
20 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 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-pyridylméthyl-thiazoline de formule (I) dans laquelle :

soit R1, R2 sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C1-C4) un chlore ou un alcoxy (C1-C4) ;

soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore

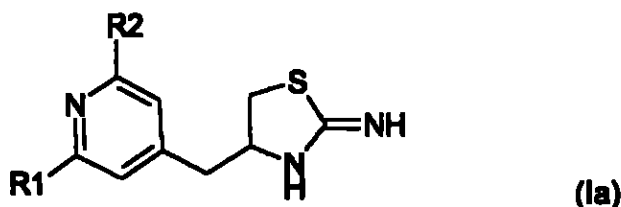
pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-

5 synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle(C1-C4) et alcoxy(C1-C4) contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

10 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) :



15 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-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

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

20 4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-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 :

(+)-4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

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

4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

5 leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés utiles selon l'invention et particulièrement préférés on peut citer le composé suivant :

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

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

et plus particulièrement le composé suivant :

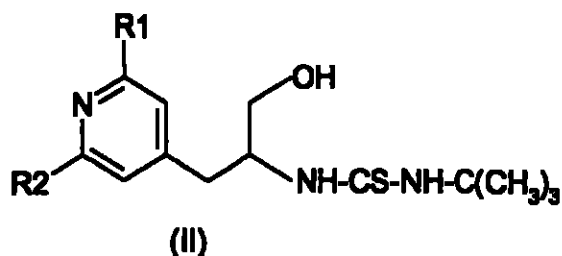
(+)-4-(2-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

ses tautomères ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit R1, R2 sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C1-C4) un chlore, ou un alcoxy (C1-C4) ; soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et ses sels
20 pharmaceutiquement acceptables.

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

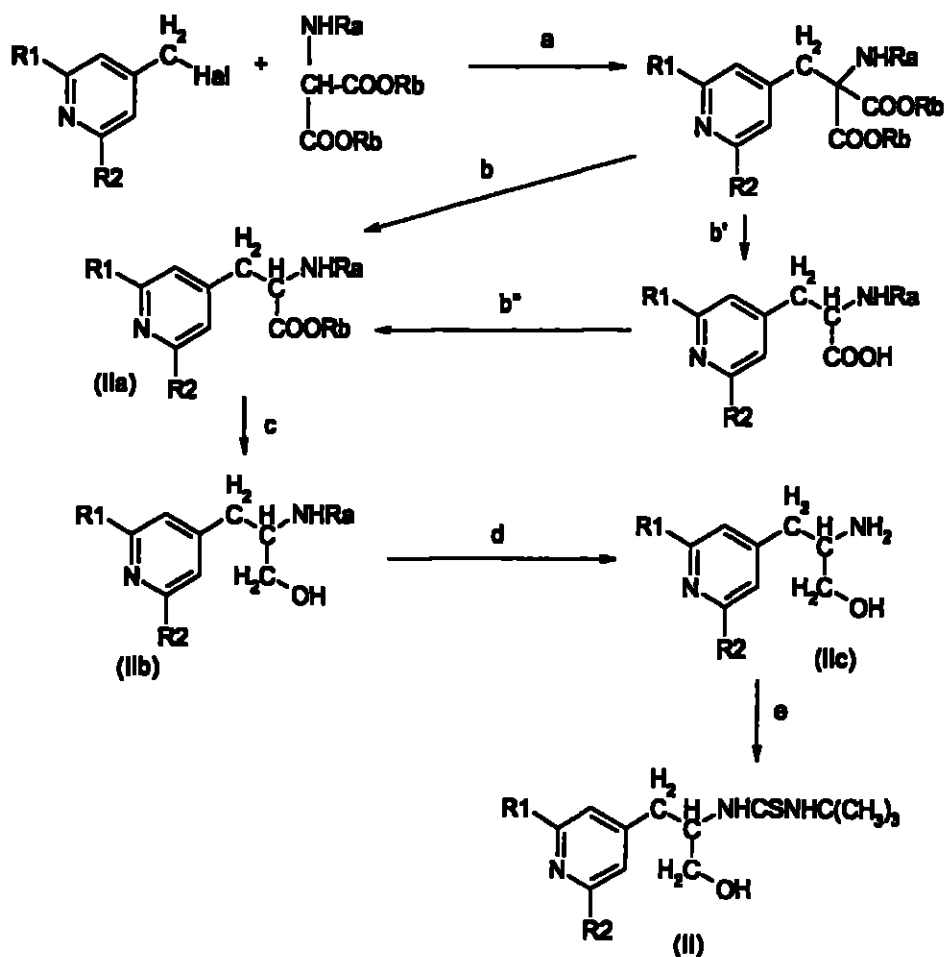
6



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations 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. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique 6N.

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



24

dans ces formules 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), de préférence un radical acétyle ou *tert*-butoxycarbonyle, Rb est un radical alkyle (1-4C) ou alcooxycarbonyle, de préférence, méthyle, éthyle ou isobutyloxycarbonyle et Hal est un atome d'halogène, de préférence, chlore, brome ou iode.

La réaction a s'effectue généralement en présence d'alcoolate de sodium (1-4C) (éthylate de sodium de préférence), au sein de l'alcool correspondant, à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 La réaction b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide en présence d'iodure de lithium, à une température comprise entre 100°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou bien au sein d'un alcool aliphatique (1-4C), en présence de soude, à une température de 10 à 30°C suivie d'une neutralisation par HCl aqueux (6N à 12N de préférence) puis d'un
- 15 chauffage au sein d'un solvant tel que le dioxanne ou un alcool aliphatique (1-4C) à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b' s'effectue de préférence au moyen d'acide chlorhydrique 12N, à une température voisine de 100°C.

- La réaction b'' pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical alkyle s'effectue généralement par action d'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), en présence d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical isobutyloxycarbonyle, cette réaction s'effectue généralement par action de chloroformiate d'isobutyle en présence d'une
- 20 base telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -20°C et 0°C.

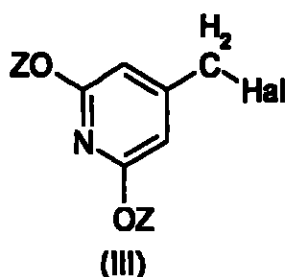
On passe du composé IIa à IIb par l'action d'un agent de réduction. La réaction de réduction c s'effectue de préférence au moyen d'un hydrure tel que le borohydrure de

sodium ou l'aluminohydrure de lithium, au sein d'un alcool aliphatique (1-4C) ou du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 10°C et 30°C.

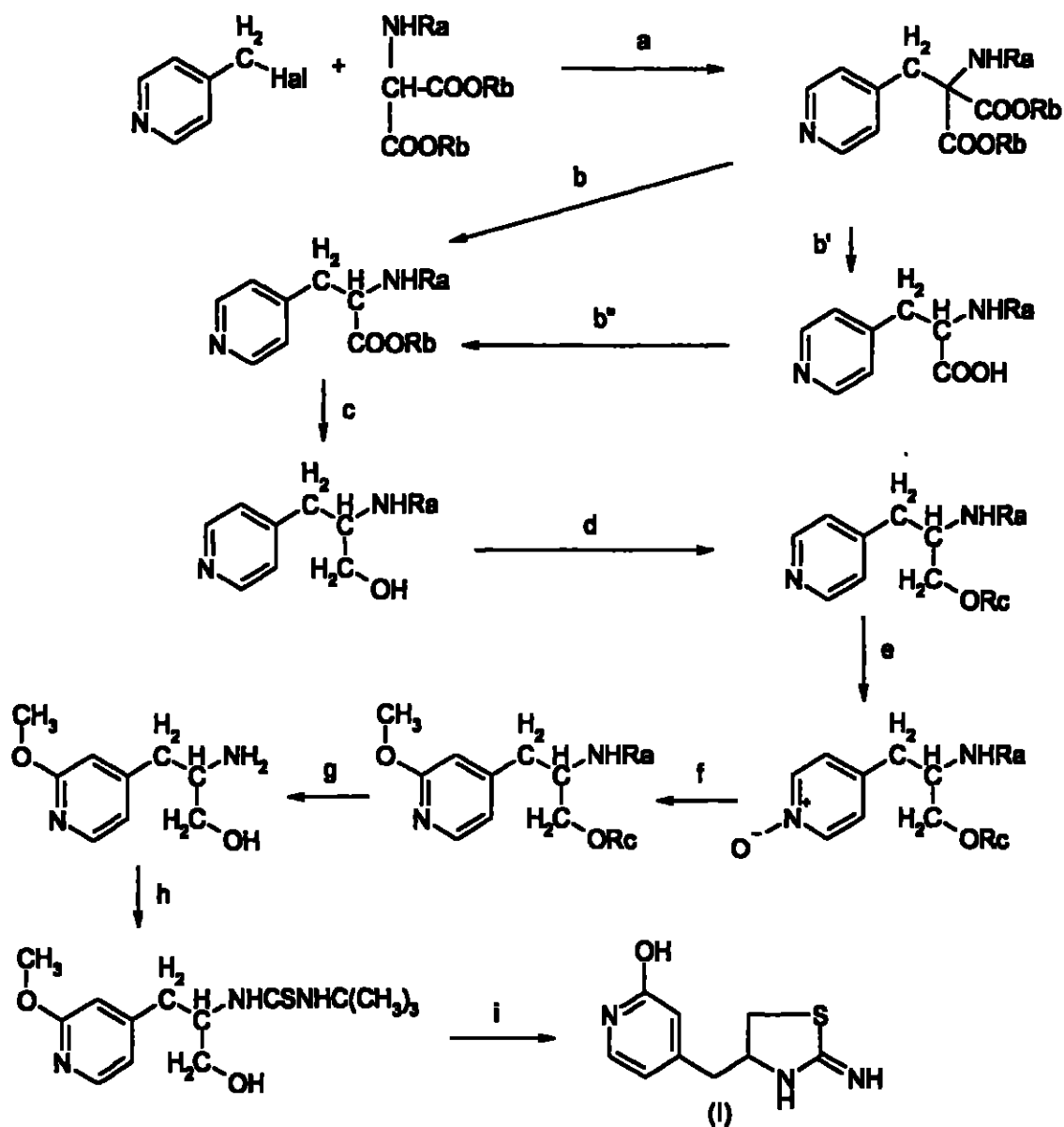
On passe du composé IIb à IIc par l'action d'un agent de déprotection. La réaction de déprotection d pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine s'effectue par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur est un radical acétyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux, à une température voisine de 100°C. Lorsque le groupe protecteur est un radical *tert*-butoxycarbonyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique au sein du dioxanne, à une température voisine de 20°C.

La réaction e 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), éventuellement 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.

Le composé de formule (II) pour lequel R₁ et R₂ sont OH peut être préparé de la même façon à partir de composés de formule (III) pour lesquels Z est un radical silyle, de préférence *tert*-butyldiméthylsilyle, dont la préparation est décrite dans Synthesis 1994, 486 et Tetrahedron 1986, 42, 2725 .



Le composé de formule (I) pour lequel R₁ est OH et R₂ est hydrogène peut être préparé selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules 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), de préférence un radical acétyle ou *tert*-butoxycarbonyl et Rb est un radical alkyle (1-4C) ou alcoxycarbonyl, de préférence, méthyle, éthyle ou isobutyloxycarbonyl. Rc est un groupe protecteur de la fonction alcool tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in

Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence un radical silyle et plus particulièrement *tert*-butyldiméthylsilyle.

La réaction a s'effectue généralement en présence d'alcoolate de sodium (1-4C) (éthylate de sodium de préférence), au sein de l'alcool correspondant, à une
5 température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide en présence d'iodure de lithium, à une température comprise entre 100°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou bien au sein d'un alcool aliphatique (1-4C), en présence de soude, à une température de 10 à 30°C
10 suivie d'une neutralisation par HCl 6N puis d'un chauffage au sein d'un solvant tel que le dioxanne ou un alcool tel que l'éthanol à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b' s'effectue de préférence au moyen d'acide chlorhydrique 12N, à une température voisine de 100°C.

15 La réaction b" pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical alkyle s'effectue généralement par action d'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), en présence d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Pour les dérivés pour lesquels Rb est un radical isobutyloxy-carbonyle, cette réaction
20 s'effectue généralement par action de chloroformiate d'isobutyle en présence d'une base telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre -20°C et 0°C.

La réaction de réduction c s'effectue de préférence au moyen d'un hydrure tel que le borohydrure de sodium ou le borohydrure de lithium, au sein d'un alcool aliphatique
25 (1-4C) et/ou du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 10°C et 30°C.

La réaction de protection d s'effectue par toute méthode de protection de la fonction alcool tel que celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic

Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence au moyen de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (diisopropyléthylamine de préférence), au sein d'un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

- 5 La réaction e s'effectue en présence d'acide 3-chloro-peroxybenzoïque, au sein d'un solvant tel que le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- La réaction f s'effectue en présence de chlorure de *para*-tolènesulfonyle, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (triéthylamine de préférence), au sein d'un solvant tel qu'un alcool (méthanol de préférence) à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 10

- La réaction de déprotection g pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine et Rc est un groupe protecteur de la fonction alcool s'effectue par toute méthode de déprotection connue de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). De préférence lorsque le groupe protecteur Ra est un radical acétyle et lorsque le groupe protecteur Rc est un radical silyle et plus particulièrement *tert*-butyldiméthylsilyle cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique aqueux (HCl 6N de préférence), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 15
- 20

La réaction h 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), éventuellement 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.

- 25 La réaction i s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à la température d'ébullition voisine de 100°C du milieu réactionnel. De préférence, on utilise l'acide chlorhydrique 6N.

Les composés de formule (I) pour lesquels soit R₁ est OAlk et R₂ est hydrogène, soit R₁ et R₂ sont OAlk peuvent être respectivement préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels soit R₁ est OH et R₂ est hydrogène, soit R₁ et R₂ sont OH, par alkylation avec un composé de structure Hal-Alk. Hal représente un atome d'halogène (de préférence chlore, brome ou iode) et Alk a la même signification que dans la formule (I). Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le dioxanne, le tétrahydrofuranne en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), d'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple) ou un hydru

5 d'halogène (de préférence chlore, brome ou iode) et Alk a la même signification que dans la formule (I). Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le dioxanne, le tétrahydrofuranne en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), d'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple) ou un hydru

10 re de métal alcalin (hydru de sodium par exemple), 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 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).

15

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.

20

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.

25

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
5 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 glomerulo-néphrite, le lupus
10 erythémateux, 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 [^{3} H]-L-arginine en [^{3} H]-L-citrulline par, respectivement,
15 une fraction enzymatique NOS-2 extraite de poumons de rats ou de souris préalablement traités par des lipopolysaccharides (10 mg/kg i.p. 6 heures avant le recueil de tissu) et par une préparation commerciale de NOS-3 recombinante de bœuf. Les composés ont été incubés pendant 20 à 30 minutes à 37°C en présence de 5 μ M (pour activité NOS-2) ou 10 μ M (pour activité NOS-3) de [^{3} H]-L-arginine, 1 mM de
20 NADPH, 15 μ M de tétrabioptérine, 1 μ M de FAD, 0.1 mM de DTT dans un tampon HEPES (50 mM, pH 6,7) contenant 10 μ g/ml de calmoduline et 1.25 mM de CaCl_2 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
25 [^{3} H]-L-arginine de la [^{3} H]-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-[^{3} H]citrulline formée a pu être estimée en utilisant de la L-[urcido- ^{14}C]-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 CI_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 10 μM .

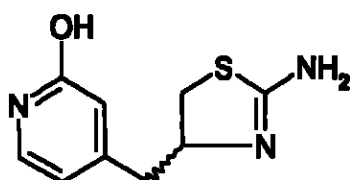
- 5 La sélectivité est mesurée par le rapport CI_{50} NOS-3 / CI_{50} NOS-2. Cette sélectivité est supérieure à 45.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

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

10 Exemple 1 :

(+)-4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine



15

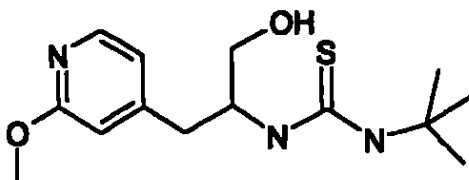
- Une suspension de 0,4 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiourée dans 4 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
- 20 température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 25 cm^3 d'eau distillée et le mélange est lavé avec 2 fois 20 cm^3 de dichlorométhane. La phase aqueuse est évaporée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris avec 2 fois 15 cm^3 d'éthanol et concentré à sec selon les conditions décrites ci-dessus, puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine
- 25 de 40°C pendant 4 heures. On obtient 0,31 g de 4-(2-amino-4,5-dihydro-thiazol-4-

ylméthyl)-1H-pyridin-2-one chlorhydrate racémique, sous forme d'un solide jaune-pâle et fondant aux environs de 124°C. Ce produit est purifié par chromatographie sur une colonne CHIRALCEL OD 20 μ dans un mélange heptane-éthanol-triéthylamine (80/20/0,1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et

5 concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C puis le résidu est séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,0131 g de (+)-4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine, (α_D^{20} = +12,1° $\pm$ 0,7 dans le DMSO à 0,5%). Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,73 (dd, J = 13,5 et 7 Hz : 1H) ;

10 2,80 (dd, J = 13,5 et 7 Hz : 1H) ; 3,27 (dd, J = 11,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 3,62 (dd, J = 11,5 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,53 (mt : 1H) ; 6,13 (dd, J = 6,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,24 (s large : 1H) ; 7,34 (d, J = 6,5 Hz : 1H) ; de 8,90 à 9,40 (mf très étalé : 2H) ; de 9,60 à 10,40 (mf très étalé : 1H).

15 N-(tert-Butyl)-N'-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiourée



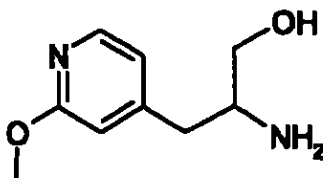
A une solution de 0,3 g de 2-amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-propanol dans 50

20 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,337 cm³ de *tert*-butylisothiocyanate puis le milieu réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. On ajoute alors à nouveau 0,337 cm³ de *tert*-butylisothiocyanate et le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression

25 réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μm ; diamètre 4 cm ; hauteur 22 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (90/10/0,5 en volumes) et

- en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,4 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiourée, sous forme d'une huile jaune. Spectre infrarouge CH₂Cl₂
- 5 3620; 3411; 2972; 1614; 1561; 1532; 1400; 1319; 1161; 1041 et 815 cm⁻¹.

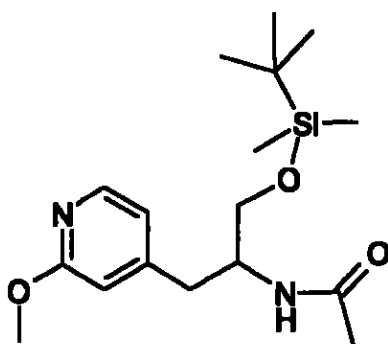
2-Amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-propanol



- 10 Un mélange de 1,2 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide dans 60 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est chauffé à une température voisine de 100°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on coule au goutte à goutte un volume suffisant d'une solution aqueuse de soude à 30% pour obtenir un
- 15 pH voisin de 10. Le mélange est extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle et les extraits organiques sont réunis, séchés sur du sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,3 g de 2-amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-propanol, sous forme d'une huile de couleur jaune. Spectre infra-rouge CH₂Cl₂ 3628; 3335; 2948; 1614; 1561; 1400;
- 20 1319; 1162; 1044 et 815 cm⁻¹.

N-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide

17



A un mélange de 5,12 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide dans 150 cm³ de méthanol anhydre, on ajoute 6 g de

5 chlorure de *p*-toluène sulfonyle puis 8,9 cm³ de triéthylamine. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 96 heures puis concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm³ de dichlorométhane et lavé par 3 fois 150 cm³ d'eau distillée et par 100cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée. La phase organique est séchée

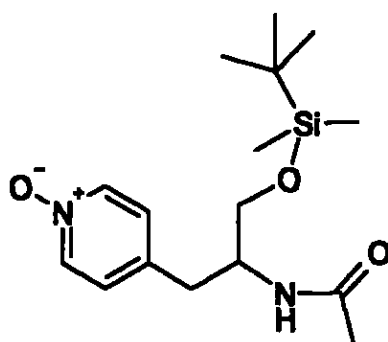
10 sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 7 cm ; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (95/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de

15 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,24 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide, sous forme d'une huile jaune. Spectre infra-rouge CCl₄ 3446; 2954; 2930; 2858; 1684; 1614; 1562; 1499; 1399; 1255; 1117; 1043 et 837 cm⁻¹.

20

N-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide

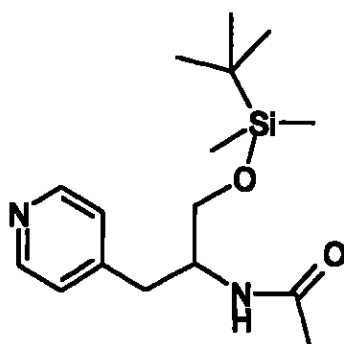
18



- A un mélange de 21 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide dans 250 cm³ de dichlorométhane sous agitation et atmosphère inerte, on ajoute progressivement 9,4 g d'acide 3-chloro-peroxy-benzoïque puis on
- 5 chauffe à une température voisine de 40°C pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi puis lavé par 3 fois 200 cm³ d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis 150 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous
- 10 pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 7 cm ; hauteur 37 cm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (97/3/0,5, 95/5/0,5, 90/10/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température
- 15 voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,5 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide, sous forme d'une huile jaune. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,07 (s : 6H) ; 0,90 (s : 9H) ; 1,65 (s : 3H) ; 2,57 (dd, J = 13,5 et 9,5 Hz : 1H) ; 2,85 (dd, J = 13,5 et 4,5 Hz : 1H) ; de 3,40 à 3,60 (mt : 2H) ; 3,96 (mt : 1H) ; 7,22 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 7,73
- 20 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 7 Hz : 2H).

N-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide

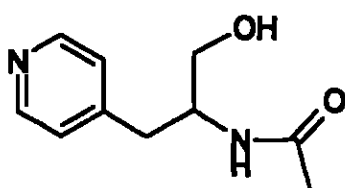
19



A une suspension de 25 g de *N*-(1-hydroxyméthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthyl)-acétamide dans 700 cm³ de dichlorométhane sous agitation, on ajoute 87 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle puis on coule goutte à goutte 112 cm³ de diisopropyléthylamine.

- 5 Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C, puis on coule de l'eau distillée. La phase organique est décantée puis lavée par 3 fois 250 cm³ d'eau distillée et 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue
- 10 est purifiée par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 11 cm ; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (95/15/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température
- 15 voisine de 40°C. On obtient ainsi 21 g de *N*-[1-(*tert*-butyl-diméthylsilanyloxyméthyl)-2-(pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide, sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse DCI $m/z=309$ MH⁺

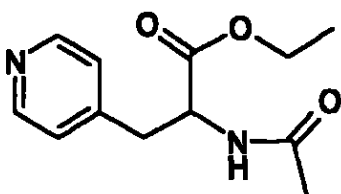
N-(1-Hydroxyméthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthyl)-acétamide



20

A une solution de 21,5 g de 2-(acétylamino)-3-(4-pyridinyl)propanoate d'éthyle dans 800 cm³ de méthanol anhydre, sous agitation et atmosphère inerte, on ajoute 8,7 g de borohydrure de sodium progressivement en maintenant la température inférieure à 30°C. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 24 heures puis est ensuite concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu est repris par 450 cm³ d'eau et extrait par 4 fois 150 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 7,5 cm ; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniacal à 20% (90/10/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,6 g de N-(1-hydroxyméthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthyl)-acétamide, sous forme d'une huile qui se solidifie. Spectre IR (KBr) 3279; 3200; 2865; 1647; 1609; 1560; 1374; 1080; 1057; 1005; 907; 806; 566 et 517 cm⁻¹.

2-(Acétylamino)-3-(4-pyridinyl)propanoate d'éthyle



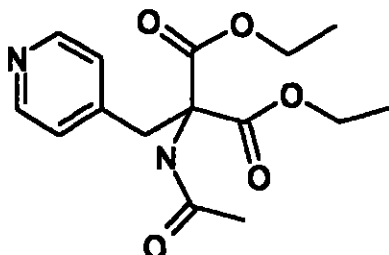
20

A une solution de 49,4 g de 2-(acétylamino)-2-(4-pyridinylméthyl)malonate de diéthyle dans 600 cm³ d'éthanol absolu sont additionnés goutte à goutte 51,2 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N. Le mélange est agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis on coule goutte à goutte 21,3 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 70°C pendant 5 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 200cm³

25

d'éthanol froid et le précipité obtenu est lavé avec 2 fois 30 cm³ d'éthanol froid. Le filtrat est évaporé selon les conditions décrites ci-dessus. Cette opération est réalisée plusieurs fois afin d'éliminer le chlorure de sodium du milieu réactionnel. On obtient ainsi 43,1 g de 2-(acétylamino)-3-(4-pyridinyl)propanoate d'éthyle, sous forme d'une
 5 huile jaune orangée. Spectre de masse EI $m/z=236$ M^+ $m/z=178$ $M - NHAc$ $m/z=121$ $C_7H_9N_2^+$ $m/z=93$ $C_6H_7N^+$ pic de base $m/z=43$ $C_2H_3O^+$.

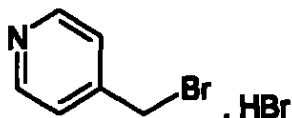
2-(Acétylamino)-2-(4-pyridinylméthyl)malonate de diéthyle



10

A 750 cm³ d'éthanol, on additionne par petites portions, en agitant sous atmosphère inerte, 9 g de sodium. Après consommation totale du sodium et retour à une température voisine de 20°C, on ajoute lentement 42 g d'acétamidomalonate de diéthyle puis on laisse agiter le mélange à une température voisine de 20°C pendant 1
 15 heure 30 minutes. Une suspension de 61,5 g de bromhydrate de la 4-bromométhylpyridine dans 250 cm³ d'éthanol est ensuite coulée rapidement et la suspension résultante est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm³ d'eau distillée et est neutralisé par
 20 une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à ce que le pH soit égal à 7. La suspension obtenue est refroidie à une température voisine de 0°C, filtrée et l'insoluble est lavé avec 2 fois 50 cm³ d'eau glacée, essoré puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C pendant 18 heures. On obtient ainsi 49,4 g de 2-(acétylamino)-2-(4-pyridinylméthyl)malonate de diéthyle,
 25 sous forme d'un solide blanc-rosé.

Spectre d'infra-rouge CH₂Cl₂ 3409; 2895; 1741; 1681; 1603; 1496; 1302; 1198; 1057; 855; 557 et 524 cm⁻¹.

Bromhydrate de la 4-brométhyl-pyridine

- 5 A une suspension de 140 g de bromure de triphénylphosphine dans 750 cm³ de dichlorométhane sous agitation et atmosphère inerte, on coule au goutte à goutte une solution de 30 g de 4-pyridyl-carbinol dans 250 cm³ de dichlorométhane en maintenant une température inférieure à 27°C. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 4 heures, puis l'insoluble obtenu est filtré, rincé par 100 cm³ de dichlorométhane et essoré. On obtient ainsi 61,5 g de bromhydrate de
- 10 la 4-brométhyl-pyridine, sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse EI $m/z=171$ M^+ $m/z=92$ C_6H_6N pic de base $m/z=65$ $C_3H_3^+$.

- 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
- 15 pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.
- 20 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.
- 25 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.

5 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 injecta-
10 bles, 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
15 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.

20 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,
25 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 :

10 EXEMPLE A

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

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

20 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
25	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg

	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
5	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

EXEMPLE C

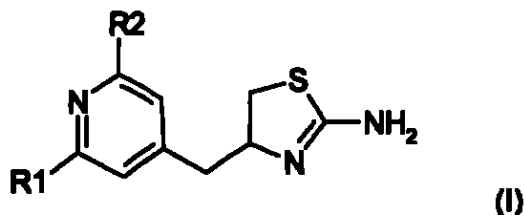
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

10	- 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
15	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- 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)



dans laquelle

5 soit R1, R2 sont identiques et représentent un radical hydroxy, alkyle(C1-C4) un chlore, ou un alcoxy(C1-C4);

soit au moins un des deux R1, R2 est un hydrogène et l'autre est un radical alkyle(C1-C4), alcoxy(C1-C4), un hydroxy ou un chlore

10 étant entendu que les radicaux alkyle(C1-C4) et alcoxy(C1-C4) renferment 1 à 4 carbones en chaîne droite ou ramifiée

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

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

4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine

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

4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

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

20 3 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

(+)-4-(2-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine

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

4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

leurs tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

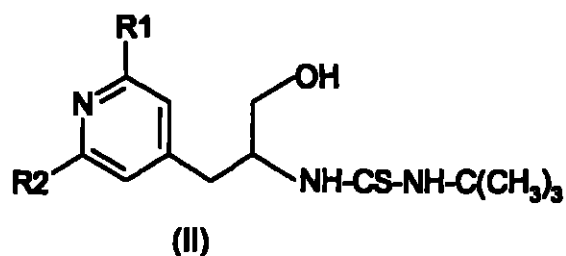
5 4 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utilisé pour préparer un médicament.

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

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

15 7 Médicaments selon la revendication 4 caractérisés par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une 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 :

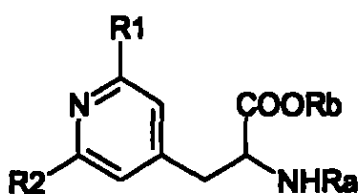


dans laquelle R1 et R2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

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.

5 10 Procédé de préparation selon la revendication 9 caractérisé en ce que le milieu acide est préférentiellement de l'acide chlorhydrique 6N

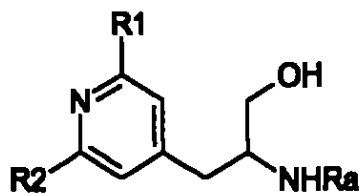
11 Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 8 et dans laquelle R1 et R2 ont la même signification qu'à la revendication 1 caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (IIa)



10

(IIa)

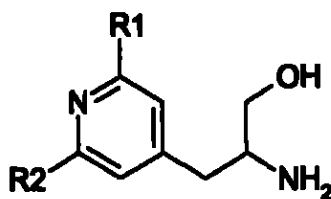
Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que CO₂ tBu ou Ac et Rb étant soit un radical alkyle (1-4C), soit un radical alkoxy-carbonyle à l'action d'un agent de réduction afin d'obtenir le composé de formule (IIb)



(IIb)

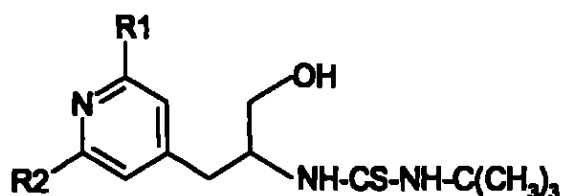
15 que l'on soumet à l'action d'un agent de déprotection afin d'obtenir un composé de formule (IIc)

29



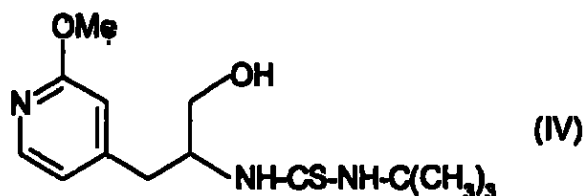
(IIc)

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



(II)

- 5 12 Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 pour lesquels R1 est OH et R2 est H caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule :

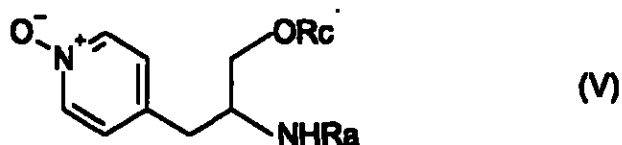


(IV)

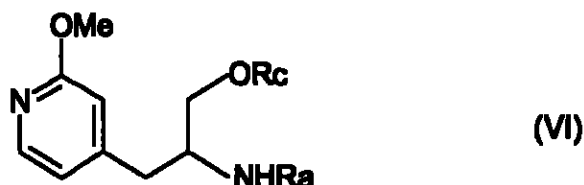
et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 10 13 Procédé de préparation selon la revendication 12 caractérisé en ce que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C.
- 14 Procédé de préparation selon la revendication 13 caractérisé en ce que le milieu acide est préférentiellement de l'acide chlorhydrique 6N
- 15 15 Procédé de préparation des composés de formule (IV) selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :

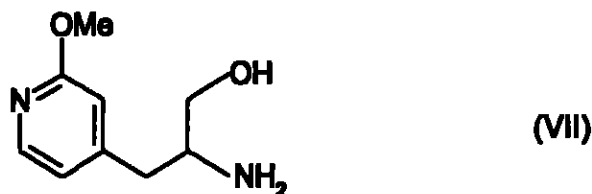
30



dans laquelle Ra est un groupement protecteur de la fonction amine et Rc est un groupement protecteur de la fonction alcool tel que un radical acetyl ou tert-butoxycarbonyl pour Ra et tel que *tert*-butyldiméthylsilyl pour Rc à l'action du chlorure de *para*-toluènesulfonyl en présence d'une base dans un solvant alcoolique afin d'obtenir un composé de formule (VI)



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



10

que l'on soumet à l'action du *tert*-butylisothiocyanate afin d'obtenir un composé de formule (IV) telle que défini à la revendication 12.

16 A titre de produits intermédiaires, les composés formules IV, V, VI, VII telles que définies à la revendication 15.

15 17 - A titre de produits intermédiaires, les composés de formules II, IIa, IIb, IIc telle que définies dans la revendication 11 à l'exclusion de 2-Acétylamino-3-(2-éthoxy-pyridin-4-yl)-propionate d'éthyle.

18 A titre de produits intermédiaires, les composés *N*-(*tert*-Butyl)-N'-[2-hydroxy-1-(3-méthoxy-pyridin-4-yl-méthyl)éthyl]-thiourée ; 2-amino-3-(3-méthoxy-pyridin-4-

yl)-1-propanol; N-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(3-méthoxy-pyridin-4-yl)éthyl]-acétamide; N-[1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-éthyl]-acétamide

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 02/03808

49

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/06 A61K31/4439 A61P25/16 C07D213/64 C07D213/89
C07F7/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F 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, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 June 1994 (1994-06-09) cited in the application Revendications 1-20; formules (IA) et (IC); exemples 2-3, 6, 8-9, 15-17, 30	1-18
A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 May 1996 (1996-05-23) cited in the application Revendications 8-14; Tableaux 6 et 7; exemples 23-25	1-18
A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 April 1995 (1995-04-27) cited in the application Revendications 1-23; exemple 16; tableau I	1-18
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

12 May 2003

Date of mailing of the international search report

20/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Rivat, C

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HARRIS R L N ET AL: "Potential wool growth inhibitors. 2(1H)-Pyridinone analogues of mimosine" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 30, no. 3, 1977, pages 649-655, XP008005775 composé (9b)	17
P,X	WO 01 94325 A (AVENTIS PHARMA SA) 13 December 2001 (2001-12-13) Revendications 1-23; exemples 19 et 30	1-18
P,X	ADAMCZYK M ET AL: "Nonproteinogenic amino acids: an efficient asymmetric synthesis of (S)-(-)-acromelobic acid and (S)-(-)-acromelobinic acid" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 34, August 2002 (2002-08), pages 6951-6963, XP004377348 ISSN: 0040-4020 Composé 17	17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Recherche internationale No
PCT/FR 02/03808

51

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
			BR 0111986 A	01-04-2003
			EP 1299365 A1	09-04-2003
			WO 0194325 A1	13-12-2001
			NO 20025884 A	29-01-2003
			US 2002198243 A1	26-12-2002
			US 2002187987 A1	12-12-2002
			US 2002022631 A1	21-02-2002

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D417/06 A61K31/4439 A61P25/16 C07D213/64 C07D213/89 C07F7/18		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D C07F A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 juin 1994 (1994-06-09) cité dans la demande Revendications 1-20; formules (IA) et (IC); exemples 2-3, 6, 8-9, 15-17, 30	1-18
A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 mai 1996 (1996-05-23) cité dans la demande Revendications 8-14; Tableaux 6 et 7; exemples 23-25	1-18
A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 avril 1995 (1995-04-27) cité dans la demande Revendications 1-23; exemple 16; tableau I	1-18
	-/-	
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent		
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date		
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (sauf qu'indiquée)		
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention		
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément		
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier		
"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 12 mai 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 20/05/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5518 Palatinen 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Fonctionnaire autorisé Rivat, C

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	HARRIS R L N ET AL: "Potential wool growth inhibitors. 2(1H)-Pyridinone analogues of mimosine" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 30, no. 3, 1977, pages 649-655, XP008005775 composé (9b)	17
P,X	WO 01 94325 A (AVENTIS PHARMA SA) 13 décembre 2001 (2001-12-13) Revendications 1-23; exemples 19 et 30	1-18
P,X	ADAMCZYK M ET AL: "Nonproteinogenic amino acids: an efficient asymmetric synthesis of (S)-(-)-acromelobic acid and (S)-(-)-acromelobinic acid" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 34, août 2002 (2002-08), pages 6951-6963, XP004377348 ISSN: 0040-4020 Composé 17	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Serial Application No
PCT/FR 02/03808

54

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
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
			BR	0111986 A	01-04-2003
			EP	1299365 A1	09-04-2003
			WO	0194325 A1	13-12-2001
			NO	20025884 A	29-01-2003
			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 03/039446 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/03808
(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:
01/14508 9 Noviembre 2001 (09.11.2001) FR
60/352,978 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);
RONAN, Baptiste (FR/FR); 15 Allée des Noisettes, F-92140 Clamart (FR);
TABART, Michel (FR/FR); 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (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:

- sin reporte de búsqueda internacional será republicada ante el recibo de este reporte

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.

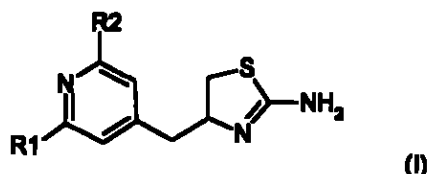
(54) Título: USO DE DERIVADOS DE 2-AMINO-4-PIRIDILMETIL-TIAZOLINA COMO INHIBIDORES DE NO-SINTAZA INDUCIBLE

(57) Extracto: La invención concierne al uso de derivados de 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina de la fórmula (I), donde, ya sea $R1 = R2 = Cl$ o C_1-C_4 alquil, o C_1-C_4 alcoxi, o por lo menos uno de los dos $R1$ y $R2$ es hidrógeno y el otro un radical C_1-C_4 alquil, un hidroxil, un C_1-C_4 alcoxi o un cloro o sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidores de NO-sintaza inducible.

ST01031

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

La presente invención se refiere a la utilización de
5 derivados de 2-amino-4-piridilmetil-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-piridilmetil-tiazolina de fórmula
(I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la pre-
paración de composiciones farmacéuticas destinadas a pre-
venir y tratar las enfermedades en las cuales está impli-
15 cada 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-piridilmetil-tiazolina y sus sales
farmacéuticamente aceptables y los nuevos derivados de 2-
20 amino-4-piridilmetil-tiazolina y sus sales farmacéutica-
mente aceptables.

El monóxido de nitrógeno (NO) es un radical difusi-
ble implicado en numerosos procesos fisiológicos y pato-
lógicos. 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), re-
ferenciada 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 res-
puesta a distintos estímulos fisiológicos tales como
35 la activación de receptores membranales según un meca-
nismo 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

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
10 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.
20 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 disminuyen 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-piridilmetil-tiazolina de fórmula (I) en la cual:

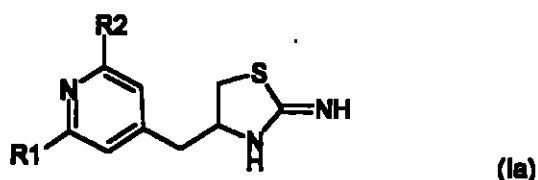
35 bien sea R_1 y R_2 son idénticos y representan un radical hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), un cloro o un alcoxi (C_1-C_4);
O bien al menos uno de los dos R_1 o R_2 es un hidrógeno y el otro es un radical alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), un
40 hidroxilo o un cloro,

para la preparación de medicamentos útiles para prevenir o tratar las enfermedades en las que está implicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de NO-sintasa inductible (NOS-2 o NOS).

5 En las definiciones anteriores y en las siguientes, los radicales alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) contienen de 1 a 4 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada.

Los compuestos de fórmula (I) presentan uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden, por lo tanto, 10 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):



15

Estos tautómeros forman igualmente parte de la invención.

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

20 4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina, y

25 4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y más particularmente los compuestos siguientes:

30 (+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina, y

4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

35 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-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

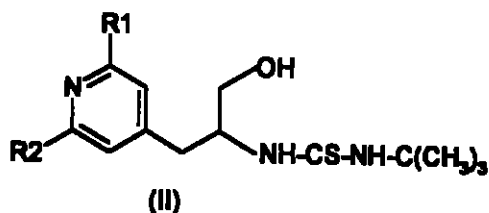
y más particularmente el compuesto siguiente:

(+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol -2-ilamina,

sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Igualmente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de fórmula (I) para el cual bien sea R_1 y R_2 son idénticos y representan un radical hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), un cloro, o un alcoxi (C_1-C_4); o bien al menos uno de los dos R_1 o R_2 es un hidrógeno y el otro es un radical alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), un hidroxilo o un cloro así como sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

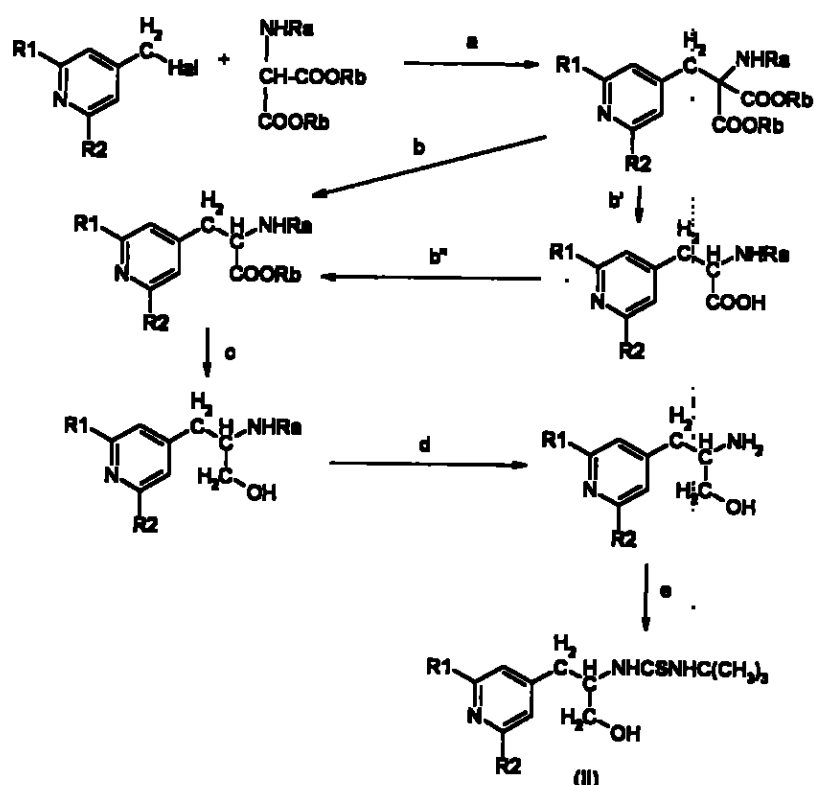
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por ciclización de un derivado de fórmula:



en la cual R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

Esta ciclización se efectúa generalmente por medio de un ácido, como el ácido clorhídrico, en medio acuoso, a una temperatura cercana a 100°C , preferentemente, se utiliza el ácido clorhídrico 6N.

Los derivados de fórmula (II) se pueden obtener según el esquema de la reacción siguiente:



en estas fórmulas Ra es un grupo protector de la función amina tal como los descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), preferentemente, un radical acetilo o terc-butoxicarbonilo, Rb es un radical alquilo (1-4C) o alcóxicarbonilo, preferentemente, metilo, etilo o isobutíloxicarbonilo y Hal es un átomo de halógeno, preferentemente, cloro, bromo o yodo.

La reacción a se efectúa generalmente en presencia de alcoholato de sodio (1-4C) (preferentemente, etilato de sodio), en el seno del alcohol correspondiente, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

La reacción b se efectúa generalmente en el seno de un disolvente inerte tal como la dimetilformamida en presencia de yoduro de litio, a una temperatura comprendida entre 100°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción o bien en el seno de un alcohol alifático (1-4C), en presencia de sosa, a una temperatura de 10 a 30°C seguida de una neutralización con HCl acuoso (preferentemente de 6N a 12N) luego de un calentamiento en el seno de un disolvente tal como el dioxano o un alcohol alifático (1-4C) a la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

La reacción b' se efectúa preferentemente en medio de ácido clorhídrico 12N, a una temperatura cercana a 100°C.

La reacción b" para los derivados para los cuales Rb es un radical alquilo se efectúa generalmente por acción de un alcohol alifático (1-4C) (preferentemente metanol y etanol), en presencia de un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

Para los derivados para los cuales Rb es un radical isobutiloxycarbonilo, esta reacción se efectúa generalmente por acción de cloroformiato de isobutilo en presencia de una base tal como la trietilamina, en el seno de un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -20°C y 0°C.

La reacción de reducción c se efectúa preferentemente en medio de un hidruro tal como el borohidruro de sodio o el aluminohidruro de litio, en el seno de un alcohol alifático (1-4C) o del tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 10°C y 30°C.

La reacción de desprotección d para los compuestos para los cuales Ra es un grupo protector de la función amina se efectúa por cualquier método de desprotección conocido 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 es un radical acetilo, esta reacción se efectúa en medio de ácido clorhídrico acuoso, a una temperatura cercana a 100°C. Cuando el grupo protector es un radical terc-butoxicarbonilo esta reacción se efectúa en medio de ácido clorhídrico en el seno del dioxano, a una temperatura cercana a 20°C.

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

5



10



15

alcohol tal como los descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), preferentemente un radical sililo y más particularmente terc-butildimetilsililo.

- 5 La reacción a se efectúa generalmente en presencia de alcoholato de sodio (1-4C) (preferentemente etilato de sodio), en el seno del alcohol correspondiente, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.
- 10 La reacción b se efectúa generalmente en el seno de un disolvente inerte tal como la dimetilformamida en presencia de yoduro de litio, a una temperatura comprendida entre 100°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción o bien en el seno de un alcohol alifático (1-
15 4C), en presencia de sosa, a una temperatura de 10 a 30°C seguida de una neutralización con HCl 6N luego de una calentamiento en el seno de un disolvente tal como el dioxano o un alcohol tal como el etanol a la temperatura de ebullición del medio de la reacción.
- 20 La reacción b' se efectúa preferentemente en medio de ácido clorhídrico 12N, a una temperatura cercana a 100°C.
- La reacción b'' para los derivados para los cuales Rb es un radical alquilo se efectúa generalmente por acción
25 de un alcohol alifático (1-4C) (preferentemente metanol y etanol), en presencia de un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.
- Para los derivados para los cuales Rb es un radical
30 isobutiloxycarbonilo, esta reacción se efectúa generalmente por acción de cloroformiato de isobutilo en presencia de una base tal como la trietilamina, en el seno de un disolvente inerte tal como el tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre -20°C y 0°C.
- 35 La reacción de reducción c se efectúa preferentemente en medio de un hidruro tal como el borohidruro de sodio o el borohidruro de litio, en el seno de un alcohol alifático (1-4C) y/o del tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre 10°C y 30°C.
- 40 La reacción de protección d se efectúa por cualquier método de protección de la función alcohol tal como los

descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), preferentemente en medio de cloruro de terc-butildimetilsililo, en presencia de una base tal como una
5 amina terciaria (preferentemente diisopropiletilamina), en el seno de un disolvente tal como el diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

La reacción e se efectúa en presencia de ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en el seno de un disolvente tal como el diclorometano a una temperatura comprendida entre
10 0°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

La reacción f se efectúa en presencia de cloruro de para-toluenosulfonilo, en presencia de una base tal como
15 una amina terciaria (preferentemente trietilamina), en el seno de un disolvente tal como un alcohol (preferentemente metanol) a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

La reacción de desprotección g para los compuestos
20 para los cuales Ra es un grupo protector de la función amina y Rc es un grupo protector de la función alcohol se efectúa por cualquier método de desprotección conocido por el experto en la técnica y, especialmente, el descrito por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Preferentemente, cuando el grupo protector Ra es un radical
25 acetilo y cuando el grupo protector Rc es un radical sililo y más particularmente terc-butildimetilsililo esta reacción se efectúa en medio de ácido clorhídrico acuoso
30 (preferentemente HCl 6N), a la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

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

La reacción i se efectúa generalmente en medio de un
40 ácido tal como el ácido clorhídrico, en medio acuoso, a

la temperatura de ebullición del medio de la reacción. Preferentemente, se utiliza el ácido clorhídrico 6N.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales bien sea R_1 es OAlk y R_2 es hidrógeno, o bien R_1 y R_2 son OAlk
5 se pueden preparar respectivamente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales bien sea R_1 es OH y R_2 es hidrógeno, o bien R_1 y R_2 son OH, por alquilación con un compuesto de estructura Hal-Alk. Hal representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro, bromo o yodo) y
10 Alk tiene el mismo significado que en la fórmula (I). Esta reacción se efectúa generalmente en el seno de un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, el dioxano, el tetrahidrofurano en presencia de un aceptor de ácido tal como una trialquilamina (por ejemplo, trietilamina), de un hidróxido de metal alcalino
15 (por ejemplo, sosa o potasa) o un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción.

20 Se aíslan los compuestos de fórmula (I) y se pueden 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
25 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
30 (cristalización, cromatografía o a partir de los precursores 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
35 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-
40

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 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 $[^3\text{H}]$ -L-arginina en $[^3\text{H}]$ -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 $[^3\text{H}]$ -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 (AG50W-X8, contraion: Na^+) para separar la $[^3\text{H}]$ -L-arginina de la $[^3\text{H}]$ -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-¹⁴C]-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 CI₅₀ de los compuestos de fórmula (I) es inferior o igual a 10 μM.

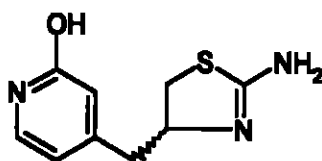
Se mide la selectividad por la relación CI₅₀ NOS-3/CI₅₀ NOS-2. Esta selectividad es superior a 45.

Los compuestos de fórmula (I) presentan una toxicidad baja. Su DL₅₀ es superior a 40 mg/kg por vía subcutánea en el ratón.

El ejemplo siguiente ilustra la invención de manera no limitativa.

Ejemplo 1:

(+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina

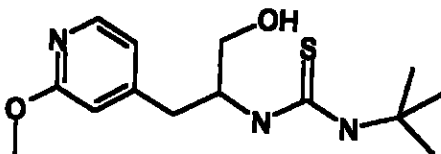


Se calienta una suspensión de 0,4 g de N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il-metil)etil]-tiourea en 4 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a una temperatura cercana a 100°C durante 18 horas.

A continuación, se concentra el medio de la reacción hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se recoge el residuo obtenido con 25 cm³ de agua destilada y se lava la mezcla por 2 veces con 20 cm³ de diclorometano. Se evapora la fase acuosa bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se recoge el residuo por 2 veces con 15 cm³ de etanol y se concentra hasta sequedad según las condiciones descritas anteriormente, luego se seca en estufa bajo presión reducida (10 Pa) a una temperatura cercana a 40°C durante 4 horas. Se obtienen 0,31 g de hidrocloreuro de 4-

(2-amino-4,5-dihidro-tiazol-4-ilmetil)-1H-piridin-2-ona racémico, en forma de un sólido de color amarillo pálido y que se funde a aproximadamente 124°C. Se purifica este producto por cromatografía sobre una columna CHIRALCEL OD 20 μ en una mezcla de heptano-etanol-trietilamina (80/20/0,1 en volúmenes). Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran bajo presión reducida (1 kPa) a una temperatura cercana a 40°C luego se seca el residuo en estufa bajo presión reducida (10 Pa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 0,0131 g de (+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina, ($\alpha_D^{20} = +12,1^\circ \pm 0,7$ en el DMSO a 0,5%). Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm): 2,73 (dd, $J = 13,5$ y 7 Hz: 1H); 2,80 (dd, $J = 13,5$ y 7 Hz: 1H); 3,27 (dd, $J = 11,5$ y 5,5 Hz: 1H), 3,62 (dd, $J = 11,5$ y 7,5 Hz: 1H), 4,53 (mt: 1H), 6,13 (dd, $J = 6,5$ y 1,5 Hz: 1H) 6,24 (s amplio: 1H), 7,34 (d, $J = 6,5$ Hz: 1H); de 8,90 a 9,40 (mf muy extendido: 2H), de 9,60 a 10,40 (mf muy extendido: 1H).

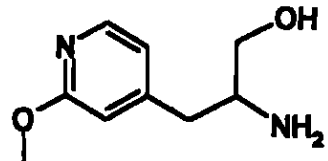
20 N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il-metil)-etil]-tiourea



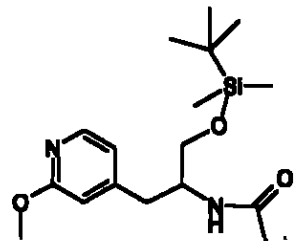
A una solución de 0,3 g de 2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol en 50 cm^3 de etanol absoluto, se añaden 0,337 cm^3 de terc-butilisotiocianato luego se agita el medio de la reacción bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a 20°C durante 18 horas. Se añaden entonces de nuevo 0,337 cm^3 de terc-butilisotiocianato y se calienta la mezcla de la reacción a una temperatura cercana a 60°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, el medio de la reacción se concentra hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se purifica el aceite obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 μm , diámetro 4 cm y altura 22 cm), utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco a 20% (90/10/0,5 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 10 cm^3 . Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se

que contienen el producto esperado y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 0,4 g de N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il)-etil]-tiourea, en
 5 forma de un aceite de color amarillo. Espectro infrarrojo CH₂Cl₂ 3620; 3411; 2972; 1614; 1561; 1532; 1400; 1319; 1161; 1041 y 815 cm⁻¹.

2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol



10 Se calienta una mezcla de 1,2 g de N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida en 60 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento a una temperatura cer-
 15 cana a 20°C, se vierte, gota a gota, un volumen suficiente de una solución acuosa de sosa a 30% para obtener un pH cercano a 10. Se extrae la mezcla por 3 veces con 100 cm³ de acetato de etilo y se reúnen los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio luego se concen-
 20 tran hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 0,3 g de 2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol, en forma de un aceite de color amarillo. Espectro infrarrojo CH₂Cl₂ 3628; 3335; 2948; 1614; 1561; 1400; 1319; 1162; 1044 y
 25 815 cm⁻¹. N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida



A una mezcla de 5,12 g de N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida
 30 en 150 cm³ de metanol anhidro, se añaden 6 g de cloruro de p-tolueno sulfonilo luego 8,9 cm³ de trietilamina. Se calienta el medio de la reacción a una temperatura cercana a 60°C durante 96 horas luego se concentra bajo pre-

si3n reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se recoge el residuo con 200 cm³ de diclorometano y se lava por 3 veces con 150 cm³ de agua destilada y con 100 cm³ de una soluci3n acuosa de cloruro de sodio saturada.

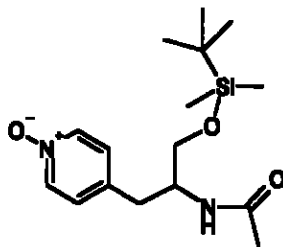
5 Se seca la fase org3nica sobre sulfato de magnesio, se filtra luego se concentra bajo presi3n reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se purifica el residuo por cromatograf3a bajo presi3n de arg3n (50 kPa), sobre una columna de gel de s3lice (granulometr3a 40-63 µm;

10 di3metro 7 cm y altura 30 cm), utilizando como eluyente una mezcla de clorometano-metanol-amoniaco a 20% (95/5/0,5 en vol3menes) y recogiendo fracciones de 10 cm³. Se re3nen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran bajo presi3n reducida (2 kPa) a

15 una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen as3 1,24 g de N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxipiridin-4-il)-etil]-acetamida, en forma de un aceite de color amarillo. Espectro infrarrojo CCl₄ 3446; 2954; 2930; 2858; 1684, 1614; 1562; 1499; 1399; 1255; 1117;

20 1043 y 837 cm⁻¹.

N-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxipiridin-4-il-etil)-acetamida



A una mezcla de 21 g de N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamida en 250

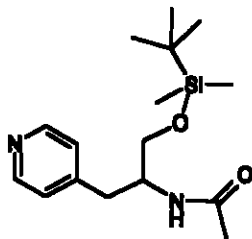
25 cm³ de diclorometano bajo agitaci3n y atm3sfera inerte, se a3aden progresivamente 9,4 g de 3-cloro-peroxibenzoico luego se calienta a una temperatura cercana a 40°C durante 30 minutos. A continuaci3n, se enfr3a el me-

30 dio de la reacci3n luego se lava por 3 veces con 200 cm³ de una soluci3n saturada de hidr3geno-carbonato de sodio luego con 150 cm³ de agua destilada. Se seca la fase org3nica sobre sulfato de magnesio luego se concentra hasta sequedad bajo presi3n reducida (2 kPa) a una temperatura

35 cercana a 40°C. Se purifica el aceite obtenido por cromatograf3a bajo presi3n de arg3n (50 kPa), sobre una colum-

na de gel de sílice (granulometría 40-63 μm ; diámetro 7 cm y altura 37 cm), utilizando como eluyente mezclas sucesivas de diclorometano-metanol-amoniaco a 20% (97/3/0,5, 95/5/0,5 y 90/10/0,5 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 50 cm^3 . Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 4,5 g de N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida, en forma de un aceite de color amarillo. Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm): 0,07 (s: 6H); 0,90 (s: 9H); 1,65 (s: 3H), 2,57 (dd, $J = 13,5$ y 9,5 Hz: 1H); 2,85 (dd, $J = 13,5$ y 4,5 Hz: 1H); de 3,40 a 3,60 (mt: 2H); 3,96 (mt: 1H); 7,22 (d, $J = 7$ Hz: 2H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz: 1H), 8,12 (d, $J = 7$ Hz: 2H).

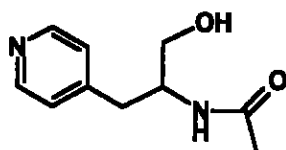
N-[1-(terc-butil-dimetil-aniloximetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamida



A una suspensión de 25 g de N-(1-hidroximetil-2-(piridin-4-il)-etil)-acetamida en 700 cm^3 de diclorometano bajo agitación, se añaden 87 g de cloruro de ter-butildimetilsililo luego se vierten, gota a gota, 112 cm^3 de diisopropiletilamina. Se agita el medio de la reacción durante 24 horas a una temperatura cercana a 20°C, luego se vierte agua destilada. Se decanta la fase orgánica luego se lava por 3 veces con 250 cm^3 de agua destilada y 200 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. A continuación, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se purifica el aceite obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 μm ; diámetro 11 cm y altura 40 cm), utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco a 20% (95/15/0,5 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm^3 . Se reúnen las fracciones

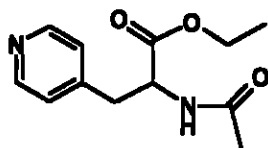
que contienen el producto esperado y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 21 g de N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamida, en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masa DCI m/z = 309 MH⁺.

N-(1-hidroximetil-2-(pvridin-4-il)-etil)-acetamida



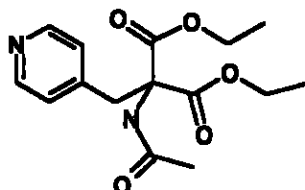
A una solución de 21,5 g de 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil)-propanoato de etilo en 800 cm³ de metanol anhidro, bajo agitación y atmósfera inerte, se añaden progresivamente 8,7 g de borohidruro de sodio manteniendo la temperatura inferior a 30°C. Se agita el medio de la reacción a una temperatura cercana a 20°C durante 24 horas luego se concentra a continuación bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se recupera el residuo con 450 cm³ de agua y se extrae por 4 veces con 150 cm³ de diclorometano. Se concentra la fase acuosa bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 50°C. Se purifica el residuo por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 µm; diámetro 7,5 cm y altura 40 cm), utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco a 20% (90/10/0,5 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 50 cm³. Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 2,6 g de N-(1-hidroximetil-2-(piridin-4-il)-etil)-acetamida, en forma de un aceite que se solidifica. Espectro IR (KBr) 3279; 3200; 2865; 1647; 1609; 1560; 1374; 1080; 1057; 1005; 907; 806; 566 y 517 cm⁻¹.

2-(acetilamino)-3-(4-piridinil)-propanoato de etilo



A una solución de 49,4 g de 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)-malonato de dietilo en 600 cm³ de etanol absoluto se añaden, gota a gota, 51,2 cm³ de una solución acuosa de sosa 5N. Se agita la mezcla durante 1 hora a una temperatura cercana a 20°C luego se vierten, gota a gota, 21,3 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N y se calienta el medio de la reacción a una temperatura cercana a 70°C durante 5 horas. Después del enfriamiento a una temperatura cercana a 20°C, se concentra la mezcla de la reacción bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 50°C. Se recupera el residuo con 200 cm³ de etanol frío y se lava el precipitado obtenido por 2 veces con 30 cm³ de etanol frío. Se evapora el filtrado según las condiciones descritas anteriormente. Esta operación se realiza varias veces con el fin de eliminar el cloruro de sodio del medio de la reacción. Se obtienen así 43,1 g de 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil)-propanoato de etilo, en forma de un aceite de color amarillo anaranjado. Espectro de masa EI m/z = 236 M⁺ m/z = 178 M⁻ NHAc m/z = 121 C₇H₉N₂⁺ m/z = 93 C₆H₇N⁺ pico de base m/z = 43 C₂H₃O⁺.

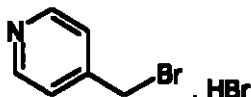
2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)-malonato de dietilo



A 750 cm³ de etanol, se añaden en pequeñas porciones, agitando bajo atmósfera inerte, 9 g de sodio. Después del consumo total del sodio y la vuelta a una temperatura cercana a 20°C, se añaden lentamente 42 g de acetamidomalonato de dietilo luego se deja agitar la mezcla a una temperatura cercana a 20°C durante 1 hora y 30 minutos. A continuación, se vierte rápidamente una suspensión de 61,5 g de bromohidrato de la 4-bromometilpiridina en 250 cm³ de etanol y se agita la suspensión resultante a una temperatura cercana a 20°C durante 18 horas. A continuación, se concentra el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se recupera el residuo con 200 cm³ de agua destilada y se neutraliza por una solución acuosa de áci-

do clorhídrico 1N hasta que el pH sea igual a 7. Se enfría la suspensión obtenida a una temperatura cercana a 0°C, se filtra el insoluble y se lava por 2 veces con 50 cm³ de agua congelada, se filtra con succión luego se se-
 5 ca en estufa bajo presión reducida (10 Pa) a una temperatura cercana a 40°C durante 18 horas. Se obtienen así 49,4 g de 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)-malonato de dietilo, en forma de un sólido de color blanco-rosado. Espectro de infrarrojo CH₂Cl₂, 3409; 2895; 1741; 1681;
 10 1603; 1496; 1302; 1198; 1057; 855; 557 y 524 cm⁻¹.

Hidrobromuro de la 4-brometil-piridina



A una suspensión de 140 g de bromuro de trifenilfosfina en 750 cm³ de diclorometano bajo agitación y atmósfera inerte, se vierte, gota a gota, una solución de 30 g
 15 de 4-piridil-carbinol en 250 cm³ de diclorometano manteniendo una temperatura inferior 27°C. Se agita el medio de la reacción a una temperatura cercana a 20°C durante 4 horas, luego se filtra el insoluble obtenido, se aclara
 20 con 100 cm³ de diclorometano y se filtra con succión. Se obtienen así 61,5 g de hidrobromuro de la 4-brometil-piridina, en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masa EI m/z = 171 M⁺ m/z = 92 C₆H₆N pico de base m/z = 65 C₅H₅⁺.

25 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 compa-
 30 tible, 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 composi-
 35 ciones, 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.

5 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
10 parafina. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas que los diluyentes, por ejemplo, productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

 Las composiciones estériles para administración pa-
15 renteral, 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 ejem-
20 plo, el oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Igualmente, estas composiciones pueden con- tener adyuvantes, en particular, agentes humectantes, agentes isotonizantes, emulsificantes, dispersantes y es- tabilizantes. La esterilización se puede hacer de varias
25 maneras, por ejemplo, por filtración aseptizante, incor- porando 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 es-
30 téril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

 Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, ade-
más del producto activo, excipientes tales como la mante-
quilla de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilen-
35 glicoles.

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

 En terapéutica humana, los compuestos según la in-
40 vención 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 colón 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 epitelomas, 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
- 30 - Celulosa 18 mg
- Lactosa 55 mg
- Sílice coloidal 1 mg
- Carboximetilalmidón sódico 10 mg
- Talco 10 mg
- 35 - 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:

- 40 - Compuesto de fórmula (I) 50 mg

- Lactosa 104 mg
- Celulosa 40 mg
- Polividona 10 mg
- Carboximetilalmidón sódico 22 mg
- 5 - 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
- 10 de película terminado en 245 mg

EJEMPLO C

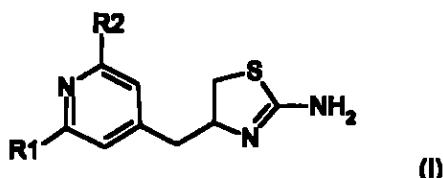
Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la composición siguiente:

- Compuesto de fórmula (I) 10 mg
- 15 - 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
- 20 - 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):



5 en la cual:
 bien sea R_1 y R_2 son idénticos y representan un radical
 hidroxilado, alquilo (C_1-C_4), un cloro o un alcoxi (C_1-C_4);
 o bien al menos uno de los dos R_1 o R_2 es un hidrógeno y
 el otro es un radical alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), un
 10 hidroxilado o un cloro
 estando entendido que los radicales alquilo (C_1-C_4) y al-
 coxi (C_1-C_4) contienen de 1 a 4 átomos de carbono en cade-
 na lineal o ramificada,
 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mez-
 15 clas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente acep-
 tables.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, caracteri-
 zado porque se elige entre:
 20 4-(2-hidroxilado-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-
 ilamina,
 4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-
 ilamina, y
 4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-
 25 2-ilamina,
 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mez-
 clas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente acep-
 tables.

30 3.- Compuesto según una cualquiera de las reivindi-
 caciones 1 a 2, caracterizado porque se elige entre:
 (+)-4-(2-hidroxilado-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-
 ilamina,
 4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-
 35 ilamina, y
 4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-
 2-ilamina,

sus enantiómeros, sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

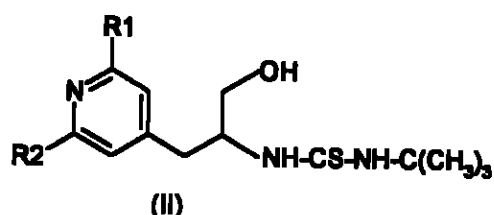
4.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su aplicación como medicamento.

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

6.- Medicamentos según la reivindicación 4 caracterizados porque contiene al menos un compuesto definido 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 inductible (NOS-2).

7.- Medicamentos según la reivindicación 4, caracterizados porque contienen al menos un compuesto definido 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 ciclizaba un derivado de fórmula:

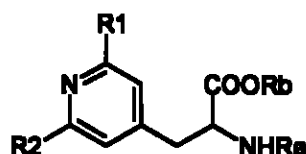


en la cual R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, y le transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

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.

- 5 11.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (II) tal como se definen en la reivindicación 8 y en la cual R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (IIa):



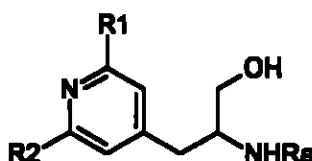
(IIa)

10

siendo R_a bien sea un átomo de hidrógeno, o bien un grupo protector de la función amina tal como CO_2tBu o Ac y siendo R_b bien sea un radical alquilo, o bien un radical alcoxycarbonilo a la acción de un agente de reducción con

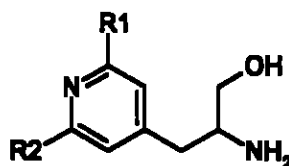
15

el fin de obtener el compuesto de fórmula (IIb):



(IIb)

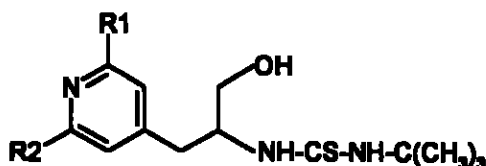
que se somete a la acción de un agente de desprotección con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IIc):



(IIc)

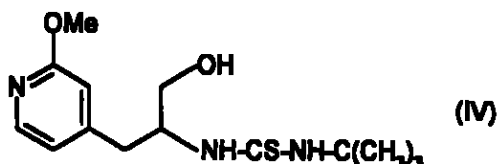
20

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



(II)

12.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como se definen en la reivindicación 1 para los cuales R_1 es OH y R_2 es H, caracterizado porque se cicliza un derivado de fórmula:

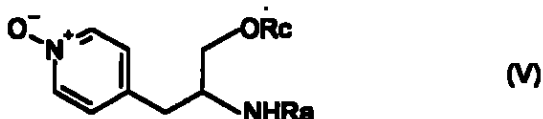


y le transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

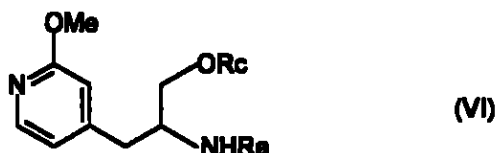
13.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 12, caracterizado porque la ciclización se hace en medio ácido a una temperatura cercana a 100°C.

14.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 13, caracterizado porque el medio ácido es preferentemente ácido clorhídrico 6N.

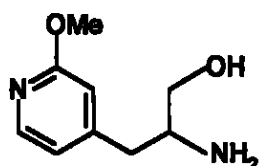
15.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IV) según la reivindicación 12, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (V):



en la cual siendo R_a y R_c bien sea hidrógeno o bien grupos protectores de las funciones amina y alcohol tal como COMe o COOtBu para R_a y tal como terc-butildimetilsililo para R_c a la acción del cloruro de para-toluenosulfonilo en presencia de una base en un disolvente alcohólico con el fin de obtener un compuesto de fórmula (VI):



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



(VII)

que se somete a la acción del terc-butilisotiocianato con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IV) tal como se define en la reivindicación 12.

5

16.- Como productos intermedios, los compuestos de fórmulas IV, V, VI y VII tales como se definen en la reivindicación 15.

10

17.- Como productos intermedios, los compuestos de fórmulas II, IIa, IIb y IIc tal como se definen en la reivindicación 11 con la exclusión de propionato de 2-acetilamino-3-(2-etoxi-piridin-4-il)-etilo.

15

18.- Como productos intermedios, los compuestos N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il)-metil]-etil]-tiourea; 2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol; N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxi-piridin-4-il)etil]-acetamida y N-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida.

20

ST01031

PATENTE de INVENCION

UTILIZACION DE DERIVADOS DE 2-AMINO-4-PIRIDILMETIL-TIAZOLINA COMO INHIBIDORES DE NO-SINTASA INDUCTIBLE.

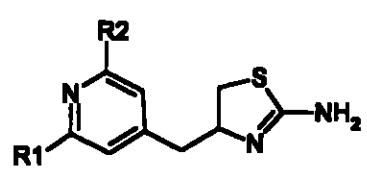
5

AVENTIS PHARMA S.A.

RESUMEN

La presente invencion se refiere a la utilizacion de derivados de 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina de formula (I):

10



(I)

en la cual:

bien sea $R_1 = R_2 = C_1$, o alquilo (C_1-C_4), o hidroxilo, o alcoxi (C_1-C_4),

15

o bien al menos uno de los dos R_1 o R_2 es hidrógeno y el otro es un radical alquilo (C_1-C_4), un hidroxilo, un alcoxi (C_1-C_4) o un cloro,

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

20

REQUETE PCT

ST01031

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:28:23 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	ST01031
I	Titre de l'invention	UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-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-FRANCE 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 YVETTE France
III-1-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-1-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR

REQUETE PCT

STD1031

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:26:23 PM

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
III-5	Déposant et/ou Inventeur	
III-5-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-5-2	Déposant pour	US seulement
III-5-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	RONAN, Baptiste
III-5-5	Adresse:	15 Allée des Noisetiers F-92140 CLAMART France
III-5-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-5-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-6	Déposant et/ou Inventeur	
III-6-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-6-2	Déposant pour	US seulement
III-6-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	TABART, Michel
III-6-5	Adresse:	3 rue Paul Langevin F-91290 LA NORVILLE France
III-6-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-6-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR

REQUETE PCT

ST01031

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:26:23 PM

IV-1	Mandataire ; Représentant commun ou adresse pour la correspondance. La personne nommée ci-dessous est/ a 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
IV-1-5	n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office	089570
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 eurasiatique 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

REQUETE PCT

ST01031

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:28:23 PM

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 14508
VI-1-3	Pays	FR
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	60/352,978
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	11 juillet 2002 (11.07.2002)
VII-2-2	Numéro	PA 613530
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	-

REQUETE PCT

ST01031

Original (pourPRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:26:23 PM

IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	5	-
IX-2	Description	27	-
IX-3	Revendications	6	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	39	
	Eléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-9	Pouvoir distinct original	✓	-
IX-13	Document(s) de priorité	Elément(s) VI-1, VI-2	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-18	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	
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	
------	--	--

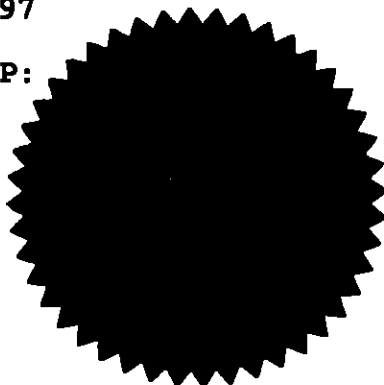
APOSTILLE

(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. A195397
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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

Nancy J. Ingram
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. ST01031



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, NEW JERSEY 08807-0800

700023364A

~~*700023364A*~~

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: 013394/0720
NUMBER OF PAGES: 4

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

ASSIGNOR:
RONAN, BAPTISTE ✓

DOC DATE: 12/20/2002

ASSIGNOR:
TABART, MICHEL ✓

DOC DATE: 12/20/2002

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

94

.013394/0720 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 10290624
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 11/08/2002
ISSUE DATE:

DOROTHY RILEY, PARALEGAL
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

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, 92165 Antony 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. ST01031 US NP and (if filed prior to the execution hereof) filed on November 8, 2002, as Serial No. 10/290,624, entitled

USE OF 2-AMINO-4-PYRIDYLMETHYL-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)

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

Signature: Anthony BIGOT

Inventor's Name: Anthony 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 Dauphiné
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 Vitry-sur-Seine, France on this 20 day of December, 2002.
(City, State and Nation)

Signature: Baptiste RONAN

Inventor's Name: Baptiste RONAN
Residential Address: 15 Allée des Noisetiers
92140 Clamart (France)

96
97

Signed at Vilnius, Lithuania on this 20 day of December, 2002.
(City, State and Nation)

Signature: Michel Tabart

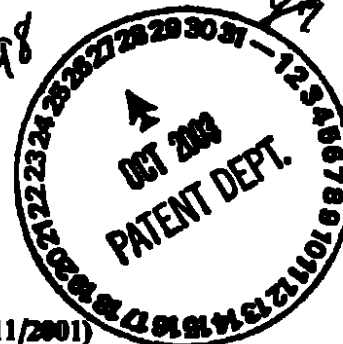
Inventor's Name: Michel TABART
Residential Address: 3 rue Paul Langevin
91290 La Norville (France)

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

(Rapport rationalisé d'après le communiqué du président de l'OEB publié au JO 11/2001)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 01031	POUR SUITE À DONNER Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 03808	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 classification nationale et CIB C07D417/06		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 2 feuilles, y comprise la présente feuille de couverture.
☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- 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 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

ACTION DUE	<u>Comments</u>
DUE DATE	<u>-</u>
DKTD BY	<u>THW 10/28/03</u>
ATTY	<u>QB</u>

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 26/06/2003	Date d'achèvement du présent rapport 26/09/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eppmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



88
99

I. Base du rapport

Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur 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

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 références des revendications correspondantes).

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 PCT y Regla 70)
(Reporte justificado de acuerdo con el comunicado del presidente de la EPO
publicado en JO 11/2001)

SELLO DEL DEPARTAMENTO DE PATENTES OCTUBRE 2003

Referencia de archivo del solicitante o agente
ST 01031

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de
Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/FR 02/ 03808

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
C07C417/06

Solicitante
AVENTIS PHARMA S.A.

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que sustentan cada declaración
VI		Algunos documentos citados

62 100
101

VII	Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII	Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 26/06/2003
Fecha de completado el reporte 26/09/2003

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

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel.: (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465
Funcionario autorizado
TZSCHOPPE D A
Tel.: (+49-89) 2399 2828

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/FR 02/ 03808

- I. Base del reporte
El presente reporte de examen preliminar internacional se basa en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.
- V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial.

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 cumplir con los criterios enunciados en el artículo 33(1) PCT, es decir parece que no parece ser nueva o implicar actividad inventiva (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

Formulario PCT/409F1 (EPO-03-2002) P20751

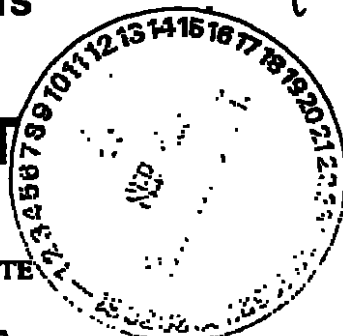
TRAN DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

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

PCT

OPINION ÉCRITE

(règle 66 du PCT)



26.24/09/03

Destinataire
ROUSSEAU, Pierrick
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

BREVETS
2003
PATENT DE DÉPÔT

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 01031		Date d'expédition (jour/mois/année) 07/08/2003	
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 03808		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 66.4b).

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 D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Examinateur
	Agent des formalités (y compris prolongation de délais) Tel. (+49-89) 2399 2828



102
103**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'examineur peut établir une seconde opinion écrite, si cela a été explicitement requis.

603,
109.

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
STO1031

TÉRMINO DE RESPUESTA dentro de los 1/00 meses/días siguientes a la anterior fecha de expedición

Solicitud internacional No. PCT/FR 02/ 03808

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

104
105

- 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
d-80298
Munich
Tel.: (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465
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/ 03808

- 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 ☒	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- 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°	04-042474
	Solicitud internacional	PCT/FR02/03808
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	753
	Follos	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.

31 MAYO 2004

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044