

W.F.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT

21. EXPEDIENTE No.

04-42477

54. TITULO

"Utilización de derivados de 2-amino-
tiazolina como inhibidores de no-sintasa
inductible".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/427; C07D277/18.

71. SOLICITANTE

Aventis Pharma S.A.

DOMICILIO

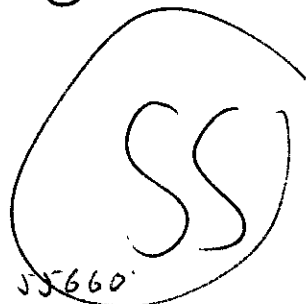
Antony, Francia

74. APODERADO

Gustavo Hollmann Bestrepo

22. BOGOTA, D.C.,

7 de mayo de 2004

QF

55660

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.

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 _____

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 **2878023** TP **59**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BIGOT, Antony**

Dirección **8 rue Jean Rostand,**

Nacionalidad o Domicilio: **F-91300 Massy, Francia**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/FR02/03810** Fecha **Noviembre 7 de 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/040115 A1** Fecha **Mayo 15 de 2003**

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

⑦ Clasificación Internacional (51) **C07D 277/18 ; A61K 31/423 ;**

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Francia

Estados Unidos

(32) Fecha

Noviembre 9, 2001

Enero 30, 2002

(31) Número de Solicitud

01/14510

60/352,797

Comprobante de pago No. **36,218**

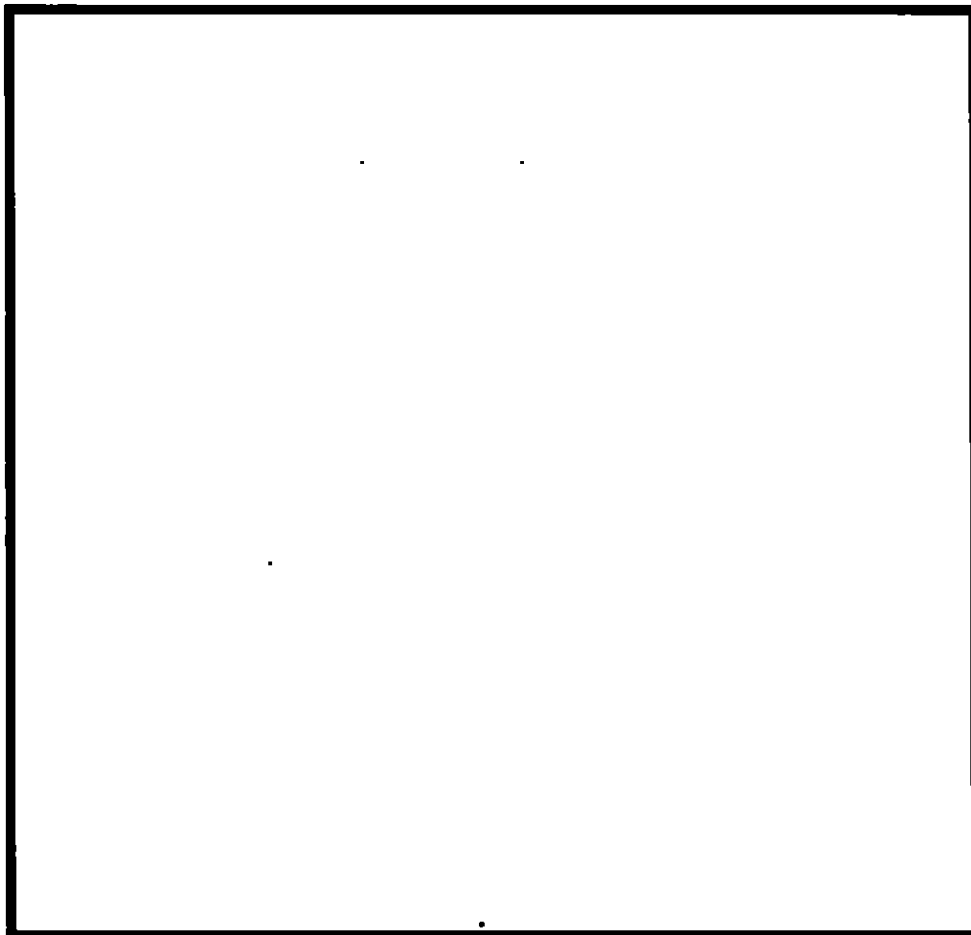
Fecha **11-07-06/2004**

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:

Gustavo Hollmann Restrepo
K.02.878.0258/t/p. 5953

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>
CARRY, Jean-Christophe	41 rue du Dauphiné,	F-94100 Saint Maur des Fosses, Francia.
MIGNANI, Serge	14 Avenue de Robinson,	F-92290 Chatenay-Malabry, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia de la solicitud internacional.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04042477 00000000 Folios: 76
Fecha (ANO): 2004-05-07 17:29:25
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 36,218
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	7,005,000.00

***** 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. 55660

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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:

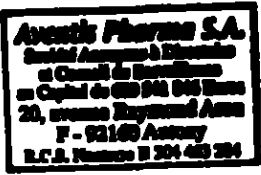
- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain 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



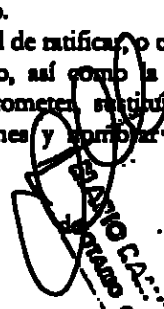
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

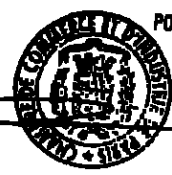
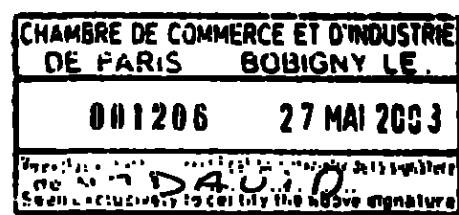
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas 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 creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en el de


- 5 MAR 2004



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. = République Française

Le présent acte public

2. = a été signé par ... *ch. ...*

3. = en sa qualité de ... *ch. ...*

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

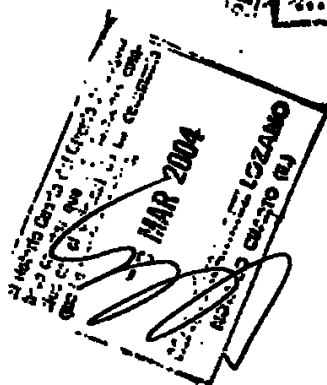
ATTESTE

5. = à Paris le 2. Juin. 03

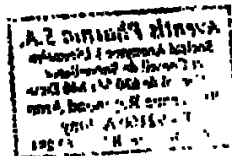
7. = Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

N° ... *ch. ...*

Le ... *signature*



CHAMBRE DE COMMERCE
DE PARIS



**CERTIFICATION
COMPANIES**

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

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

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

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; 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 _____.

RECEIVED
FEB 25 2004
FOTOCOPIADO
FEB 25 2004

Clemencia Paredes Tejas
TRANSDUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
REG. MIN. SUP. 1974
8

83

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

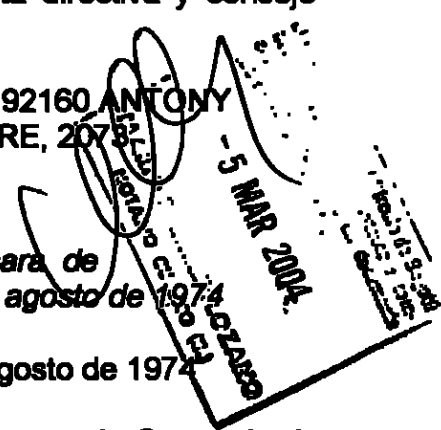
Extracto al 31 de marzo de 2003

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 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
RESOLUCION NO. 4118 DEL
5 DE SEPT. DE 1990
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 119/D-60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)*

*Director General – miembro de la
Junta directiva*

Señor CHEVALIER ALAIN

*nacido el 21/06/1953 en ARGEE
(ARGELIA)*

de nacionalidad francesa

*residente en 140 RUE DE VERSAILLES
78150 LE CHESNAY*

*Director general –miembro de la
Junta directiva*

Señor EVEN DOMINIQUE

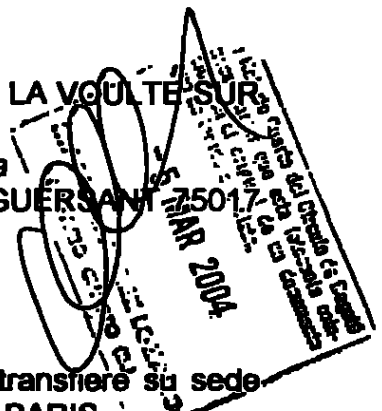
*nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL
93100*

MARIA EUSEBIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION MINISTERIAL DEL
5 DE SEPT. 2004
del Ministerio de Justicia

	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 transfirió 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 SANI
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

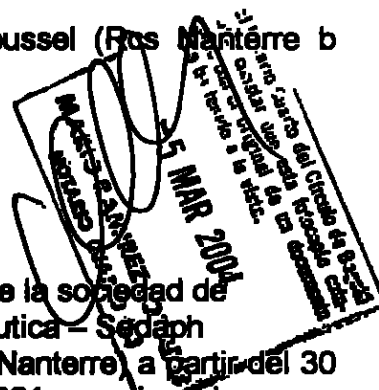
Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Res Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

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

MARIA EUGENIA SANINT 4
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION DEL
5 DE SEP
Ministerio de Justicia

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 genéticos con vistas 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 N° 11.113 DEL
 5 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

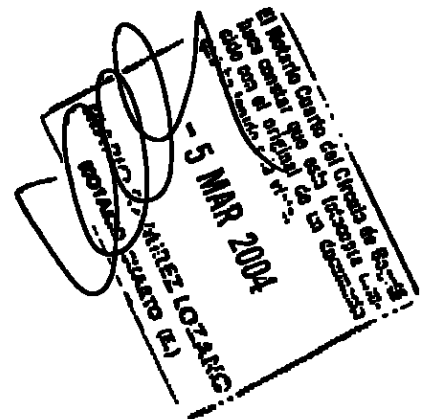
(Firma ilegible)

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: Doucede
3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO
4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



TERIA EUGENIA SANJINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 4113 DEL
5 DE SEP 1999
del Ministerio de Justicia

Certifica

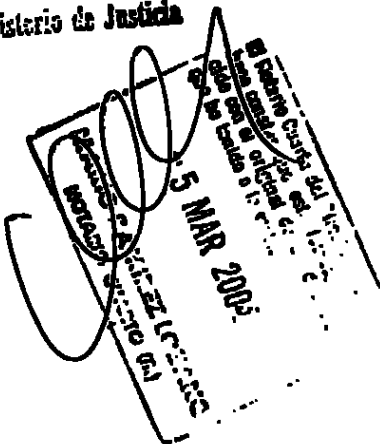
5. En VERSALLES

6. El 2 de julio de 2003
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 11234/03
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 11 de julio de 2003


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 4113 DEL
1 DE OCTUBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia

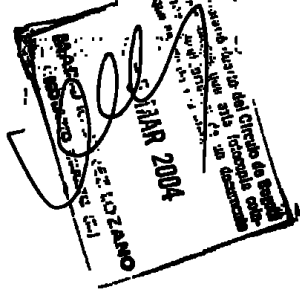

SECRETARIA DE JUSTICIA
5 MAR 2003
Se recibe en el
Registro Civil
de la ciudad de
Bogotá, D.C.
a las 11:00 horas
del día 11 de
julio de 2003

SECRET

SECRET

SECRET

SECRET





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 Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

Début d'exploitation :

01 Janvier 1983

Mode d'exploitation :

exploitation directe

Adresse :

101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité :

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

Début d'exploitation :

01-Janvier 1987

Origine du fonds de commerce :

fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant :

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

n° d'identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation :

exploitation directe

Adresse :

18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité :

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

Début d'exploitation :

01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce :

fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant :

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

RHONE POULENC

exploitation directe

Extrait Kbis**IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS**

Extrait au 31 Mars 2003

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

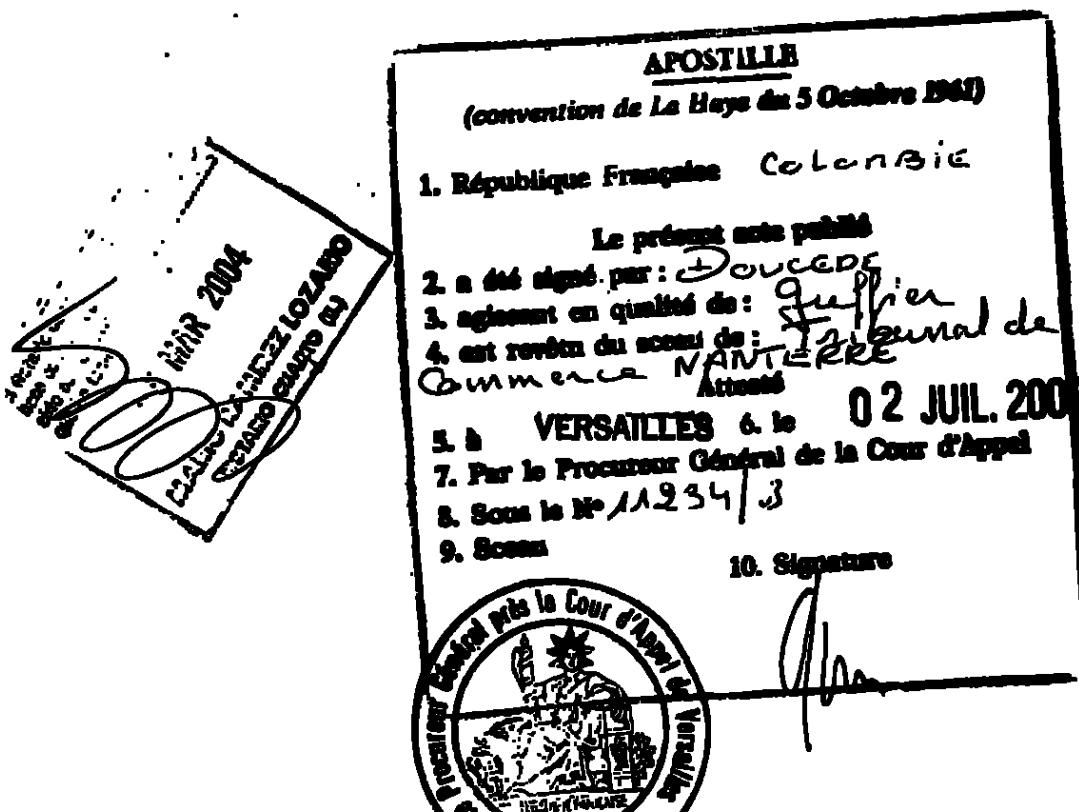
Etablissement Secondaire

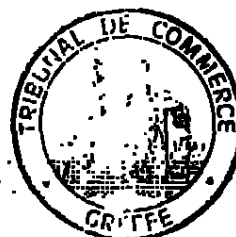
Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

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 58160
de nationalité Française
demeurant P O BOX 669 - RIEGELSVILLE PA 18074 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

Page 1

expedim:216

L'ORIGINAL DELIVRE PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ETABLI SUR PAPIER TRAME

Extrait Kbis**IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES**

Extrait au 31 Mars 2003

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE*Origine de la société :*cette société, déjà constituée, transfère son siège de
22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS*Origine des fonds :*

création d'un fonds de commerce

Activité :

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

Adresse de l'établissement principal :

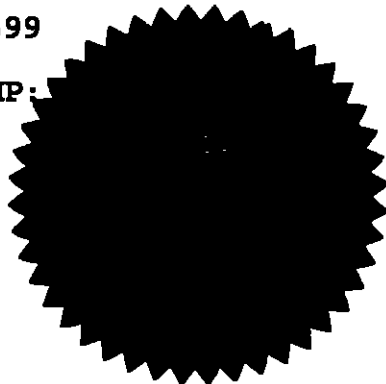
APOSTILLE

(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. A195399
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


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. ST01033

19



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

JANUARY 31, 2003

PTAS

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

700023373A

~~*700023373A*~~

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: 013394/0686
NUMBER OF PAGES: 3

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

ASSIGNOR:
BIGOT, ANTHONY /

DOC DATE: 12/20/2002

ASSIGNOR:
CARRY, JEAN-CHRISTOPHE /

DOC DATE: 12/20/2002

ASSIGNOR:
MIGNANI, SERGE /

DOC DATE: 12/20/2002

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

SERIAL NUMBER: 10291084
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 11/08/2002
ISSUE DATE:

• 013394/0686 PAGE 2

MARY BENTON, EXAMINER
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. USST01033 US NP and (if filed prior to the execution hereof) filed on November 8, 2002, as Serial No. 10/291,084, entitled

Use Of 2-Amino-Thiazoline Derivatives as Inhibitors Of Inducible No-Synthase

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

Signature: Antony BIGOT

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

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

Signature: Jean-Christophe Carry

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

Signed at Chatenay-Malabry, 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)

(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 03/040115 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 277/18,
417/12, 417/06, 417/14, A61K 31/427, 31/4439, 31/506,
31/497, A61P 25/16, C07D 295/13, 295/15

du Dauphiné, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR).
MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14 Avenue du Robinson,
F-92290 Châtigny-Malabry (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03810

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

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

(81) États désignés (nationaux) : 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.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/4510 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR
60/352,797 30 janvier 2002 (30.01.2002) US

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

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BIGOT,
Antony [FR/FR]; 8 rue Jean Rostand, F-91300 Massy
(FR). CARRY, Jean-Christophe [FR/FR]; 41 rue

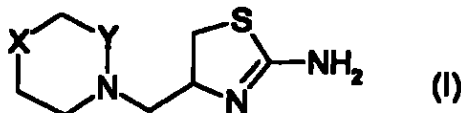
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 2-AMINO-THIAZOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS INHIBITORS OF INDUCIBLE NO-SYNTHASE

(54) Titre : DERIVES DE 2-AMINO-THIAZOLINE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE
INDUCTIBLE



(57) Abstract: The invention concerns
the use of 2-amino-thiazoline derivatives
of formula (I), wherein: Y is a (CH₂)
methylene and X is selected among the
following groups: O, NH, C₁-C₄ N-alkyl,
N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py),
N-2-pyrimidyl, N-5-pyrimidyl, S, SO,
SO₂, CH₂ or CHPh; or Y is a (C=O)
carboxy and X is selected among the
following groups: NH, N-Ph, N-(2-Py),
N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyl,
N-5-pyrimidyl, or their pharmaceutically
acceptable salts as inhibitors of inducible
NO-synthase.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation de dérivés 2-amino-thiazoline de formule (I) dans laquelle Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupements suivants : O, NH, N-Alcyle (C₁-C₄), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂ ou CHPh ; soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle ou N-5-pyrimidyle ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteurs de NO-synthase inducible.

WO 03/040115 A1

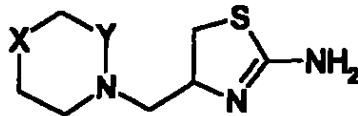


— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

**DERIVES DE 2-AMINO-THIAZOLINE ET LEUR UTILISATION COMME
INHIBITEURS DE NO-SYNTHESE INDUCTIBLE**

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de 2-amino-thiazoline de
5 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-thiazoline de formule (I)
10 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-thiazoline et leurs sels
15 pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux de 2-amino-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-arginine, une réaction catalysée par une famille d'enzymes appelée synthase du
20 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
25 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.

- 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 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.

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.

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

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

- soit Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle(C1-C4), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂ ou CHPh ;

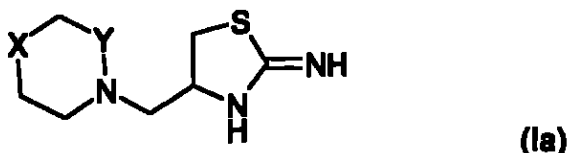
- soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter les maladies dans lesquelles une production anormale de monoxyde d'azote (NO) par induction de NO-synthase inductible (NOS-2 ou iNOS) est impliquée.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée. Les abréviations Bn, Py, Ph signifient respectivement benzyle, pyridyle, phényle.

- 30 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) :



5

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

10 4-(pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

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

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

15 le composé suivant :

4-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

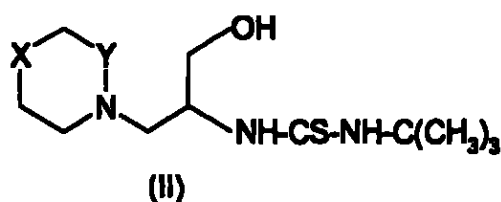
son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle (C1-C4), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂

ou CHPh ; soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle

ainsi que ses racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, son tautomère et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

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

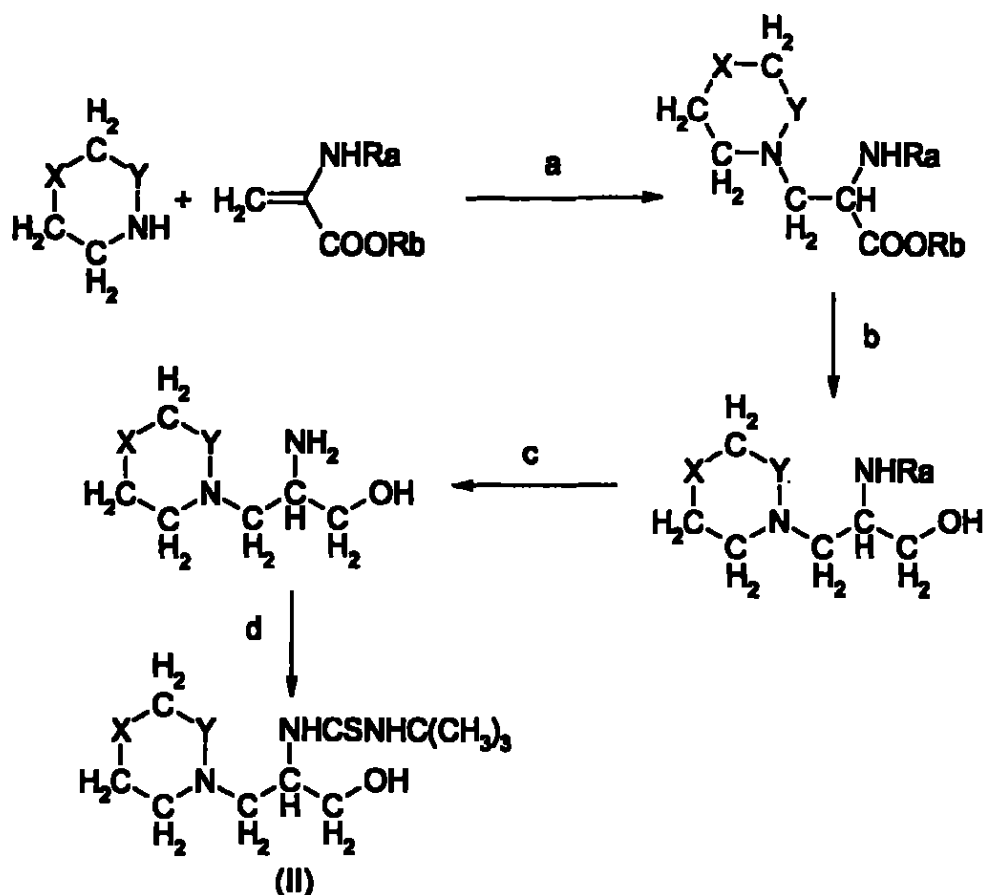


dans laquelle X et Y ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 10 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 :

6



- dans ces formules X et Y ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ra est un groupe protecteur de la fonction amine tel que ceux décrits par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), de préférence un radical acétyle ou *tert*-butoxycarbonyle et Rb est un radical alkyle (1-4C) ou alcoxycarbonyle, de préférence, méthyle, éthyle ou isobutyloxycarbonyle.

- La réaction a s'effectue généralement en présence d'un acide de Lewis tel que le trichlorure de fer (III), au sein d'un solvant tel que le dichlorométhane ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Lorsque X représente NH, X peut être mono-protégé au préalable par 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 *tert*-butoxycarbonyle

- La réaction de réduction b 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

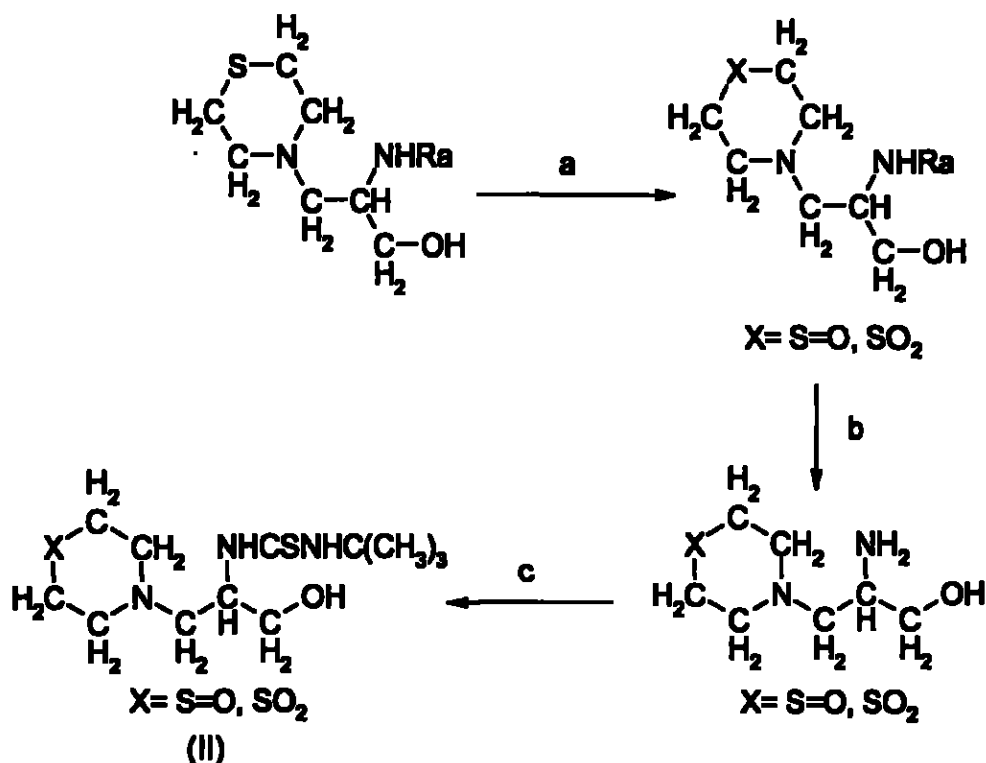
aliphatique (1-4C) ou du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

5 La réaction de déprotection c s'effectue avec un agent de déprotection pour les composés pour lesquels Ra est un groupe protecteur de la fonction amine 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
10 cette réaction s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique au sein du dioxanne, à une température voisine de 20°C.

La réaction d 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
15 température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente soit SO, soit SO₂ peuvent être obtenus par oxydation directe du composé de formule (I) pour lequel X représente S. Cette oxydation s'effectue selon les méthodes connues d'oxydation des dérivés soufrés comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidation in Organic
20 Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peracide organique ou un sel d'un peracide organique (acide percarboxylique ou persulfonique, notamment l'acide perbenzoïque, l'acide 3-chloro-perbenzoïque, l'acide 4-nitroperbenzoïque, l'acide peracétique, l'acide pertrifluoroacétique, l'acide performique, l'acide monoperphthalique) ou un peracide minéral ou un sel d'un
25 peracide minéral (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 20°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique inférieur, l'eau ou un mélange de ces solvants, à
30 une température comprise entre 0 et 20°C. Ces produits peuvent être aussi préparés à partir des composés de formule (II) correspondants, eux-mêmes obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

8



La réaction d'oxydation a s'effectue selon les méthodes connues d'oxydation des dérivés soufrés comme celles décrites ci-dessus.

- La réaction de déprotection b 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 c s'effectue par action du *tert*-butyl isothiocyanate, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol, éthanol de préférence), 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.

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).

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

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

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

Leurs activités en tant qu'inhibiteurs de NOS-2 et NOS-3 ont été déterminées par la mesure de la conversion de [^3H]-L-arginine en [^3H]-L-citrulline par, respectivement, une fraction enzymatique NOS-2 extraite de poumons de rats ou de souris préalablement traités par des lipopolysaccharides (10 mg/kg i.p. 6 heures avant le recueil de tissu) et par une préparation commerciale de NOS-3 recombinante de bœuf. Les composés ont été incubés pendant 20 à 30 minutes à 37°C en présence de 5 μM

(pour activité NOS-2) ou 10 μ M (pour activité NOS-3) de [^{3} H]-L-arginine, 1 mM de NADPH, 15 μ M de tétrahydrobiopterine, 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
 5 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 [^{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-
 10 [^{3} H]citrulline formée a pu être estimée en utilisant de la L-[ureido- ^{14}C]-citrulline comme standard externe.

L'activité NOS-2 ou NOS-3 a été exprimée en picomole(s) de [^{3} H]-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
 15 ou égale à 10 μ M.

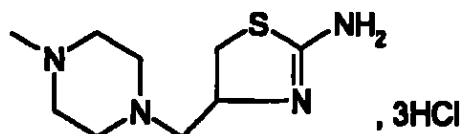
La sélectivité est mesurée par le rapport CI_{50} NOS-3 / CI_{50} NOS-2. Cette sélectivité est supérieure à 45.

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.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 :

4-(4-Méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine trichlorhydrate



25

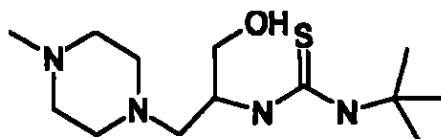
Une suspension de 0,42 g de *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]-thiourée dans 3,9 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 5 heures.

30 Après refroidissement, le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression

réduite (2 kPa) à une température voisine de 55°C. La meringue obtenue est séchée dans un dessiccateur sous vide (2 kPa) pendant 4 heures. On obtient ainsi 0,47 g de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-thiazol-2-ylamine, trichlorhydrate sous forme d'une meringue de couleur blanc cassé très hygroscopique. Spectre de R.M.N.

- 5 ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : de 2,55 à 2,90 (mf : 4H) ; 2,80 (s : 3H) ; de 2,95 à 3,30 (mf : 4H) ; de 3,30 à 3,60 (mf : 2H) ; 3,40 (dd, $J = 11,5$ et $5,5$ Hz : 1H) ; 3,69 (dd, $J = 11,5$ et $7,5$ Hz : 1H) ; 4,51 (mt : 1H).

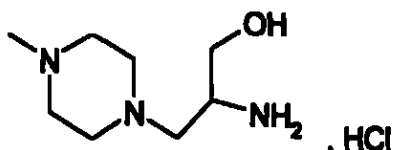
- 10 *N*-(*tert*-Butyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]-thiourée



- 15 A une solution de 1 g de 2-amino-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1-propanol chlorhydrate dans 20 cm³ d'éthanol anhydre et 1,43 cm³ de triéthylamine, on ajoute 0,78 cm³ de *tert*-butylisothiocyanate. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 42 heures puis est chauffé à une température voisine de 50°C pendant 1 heure 30 min. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite
- 20 (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu d'évaporation est repris dans 10 cm³ d'eau et 40 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,42 g de *N*-(*tert*-butyl)-
- 25 *N'*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl]thiourée, sous forme d'une meringue blanche. Spectre infra-rouge entre lamelles de KBr 3279 ; 3075 ; 2939 ; 2806 ; 1533 ; 1459 ; 1359 ; 1295 ; 1204 ; 1010 et 821 cm⁻¹.

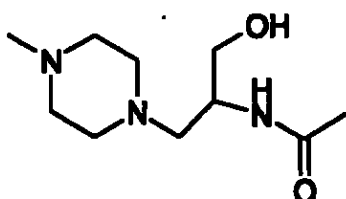
2-Amino-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1-propanol chlorhydrate

30



- Une suspension de 0,89 g de *N*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide dans 10,3 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N est
- 5 chauffée à une température voisine de 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 60°C, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient ainsi 1 g de 2-amino-3-(4-méthyl-pipérazinyl)-1-propanol, chlorhydrate sous forme d'une meringue collante de couleur beige.
- 10 Spectre IR (KBr) 3337 ; 2955 ; 2637 ; 2522 ; 1617 ; 1457 ; 1062 ; 1009 et 962 cm⁻¹.

N-[2-Hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide

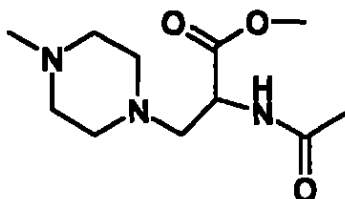


15

- Une solution sous atmosphère inerte de 3,27 g de 2-(acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle dans 100 cm³ de méthanol anhydre est refroidie à une température voisine de 10°C, puis on ajoute par spatulées 0,76 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à une
- 20 température voisine de 20°C, puis on ajoute de nouveau 0,26 g de borohydrure de sodium et l'agitation est poursuivie pendant 38 heures. On coule ensuite 5 cm³ d'eau sur la masse réactionnelle qui est ensuite concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. La pâte résiduelle obtenue est triturée avec du dichlorométhane et l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite
- 25 (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm ; diamètre 5 cm ; hauteur 19 cm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 20% (98/2/0, 95/5/0,1, 90/10/0,2, 80/20/0,25, 50/50/0,25 en volumes). Les fractions contenant le
- 30 produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,92 g de *N*-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-

pipérazin-1-ylméthyl)éthyl] acétamide, sous forme d'un liquide jaune. Spectre IR CH_2Cl_2 3621; 3429; 3352; 2944; 2803; 1657; 1513; 1460; 1284; 1050; 1011 et 816 cm^{-1} .

5 2-(Acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle



- A une solution de 8,57 g de 2-acétamidoacrylate de méthyle dans 500 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère inerte, on ajoute $6,65\text{ cm}^3$ de *N*-méthylpipérazine puis 0,97 g de trichlorure de fer et l'ensemble est agité au voisinage de 20°C pendant 66 heures. On coule alors 300 cm^3 d'une solution aqueuse de sulfate de sodium sur le mélange réactionnel qui est agité vivement puis filtré sur de la Célite. Après décantation, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner un liquide de couleur orangée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 150 cm^3 de dichlorométhane et tous les extraits organiques sont réunis, séchés sur du sulfate de sodium, puis concentrés sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C pour donner une huile jaune. Les deux intermédiaires issus des deux phases organiques sont réunis et purifiés par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie $40\text{--}63\text{ }\mu\text{m}$; diamètre 5 cm ; hauteur 25 cm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane-méthanol-ammoniacal à 20% (99/1/0, 97/3/0, 90/10/0,25, 80/20/0,25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C . On obtient ainsi 3,3 g de 2-(acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazinyl)propanoate de méthyle sous forme d'un liquide jaune. Spectre IR CCl_4 3437; 3318; 2941; 2798; 1749; 1685; 1499; 1458; 1374; 1286; 1204; 1168 et 1014 cm^{-1} .

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

médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

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

- 5 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.

- 10 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, 15 épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces 20 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 25 également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

- Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols. 30

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

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
- Lactose.....	55 mg
- Silice colloïdale.....	1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
- Talc.....	10 mg
- Stéarate de magnésium.....	1 mg

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

EXEMPLE C

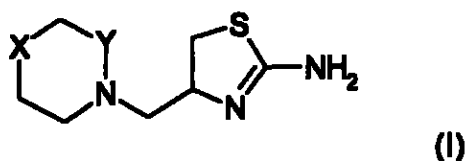
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
20	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- 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 Y est un méthylène (CH₂) et X est choisi parmi les groupement suivants : O, NH, N-Alkyle(C1-C4), N-Bn, N-Ph, N(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle, N-5-pyrimidyle, S, SO, SO₂, CH₂ ou CHPh ;

soit Y est un carboxy (C=O) et X est choisi parmi les groupements suivants : NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pyrimidyle ou N-5-pyrimidyle

- 10 étant entendu que les radicaux alkyle(C1-C4) renferment 1 à 4 carbones en chaîne droite ou ramifiée. Les abréviations Bn, Py, Ph signifient respectivement benzyle, pyridyle, phényle

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

- 15 2 Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

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

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

4-(4-méthyl-pypérazin-1-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-(4-méthyl-pypérazin-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylamine

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

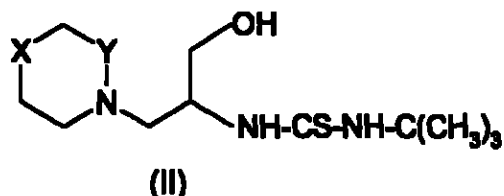
4 Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utilisé pour préparer un médicament.

5 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 Médicament selon la revendication 4 caractérisé 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 inducible (NOS-2) est impliquée.

15 7 Médicament selon la revendication 4 caractérisé 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 :

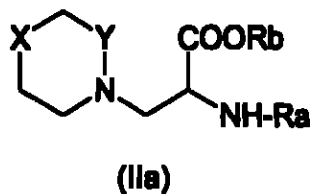


dans laquelle X et Y ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

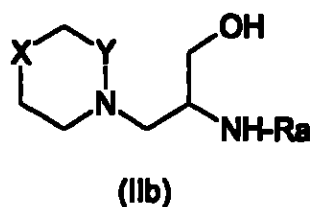
20 9 Procédé de préparation selon la revendication 8 caractérisé en ce que la cyclisation se fait en milieu acide à une température voisine de 100°C.

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

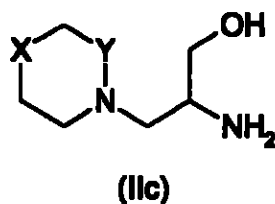
11 Procédé de préparation des composés de formule (II) telle que définie à la revendication 8 et dans laquelle X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1 caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule (IIa)



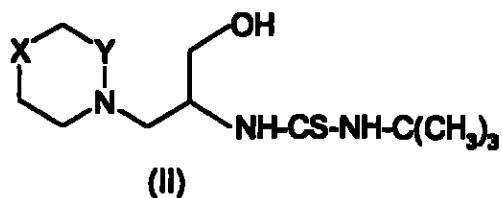
- 5 Ra étant un groupe protecteur de la formation amine et Rb un radical alkyl(1-4C) ou alcoxycarbonyle à l'action d'un agent de réduction afin d'obtenir le composé de formule (IIb)



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



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



12 A titre de produits intermédiaires, les composés de formules II, IIa, IIb, IIc telle que définies dans la revendication 11 à l'exception des produits suivants :

N-[2-hydroxy-1-(4-phényl-pipérazin-1-ylmethyl)ethyl] thiobenzamide

methyl 2-(N-CBZ-amino)-3-morpholino-propionate

5 boc-DL-β-4-morpholiny)alanine methyl ester

methyl 2-acetamido-3-piperidinopropanoate

methyl 2-acetamido-3-morpholinopropanoate

éthyl 2-(N-benzyl-amino)-3-piperidinopropanoate

éthyl 2-(N-benzyl-amino)-3-morpholinopropanoate

10 13 A titre de produits intermédiaires N-(*tert*-Butyl)-N'-[2-hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylmethyl)éthyl]-thiourée ; N-[2-Hydroxy-1-(4-méthyl-pipérazin-1-ylmethyl)éthyl] acétamide ; 2-(Acétylamino)-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)propanoate de méthyle

**(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 03/040115 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 417/18, 417/12, 417/06,
417/14, A61K 31/427, 31/4439,
31/506, 31/437, A61P 25/16,
C07D 295/13, 295/15

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/03810

(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:
01/14510 9 Noviembre 2001 (09.11.2001) FR
60/352,797 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): RIGOT, Antony (FR/FR); 8 rue Jean
Rostand, F-91300 Massy (FR); CARRY, Jean-Christophe (FR/FR); 41, rue du
Dauphiné, F-94100 Saint Maur des fosses (FR); MIGNANI, Serge (FR/FR);
14, Avenue de Robinson, F-92290 Chatenay-Malabry (FR).

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

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

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

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

/2

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

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

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

(57) Extracto: La invención concierne al uso de derivados de 2-amino-tiazolina de la fórmula (I), donde: Y es un (CH₂) metileno y X se selecciona entre los siguientes grupos: O,, NH, C₁-C₄ N-alquil, N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N(4-Py), N-2-pirimidil, N-5-pirimidil, S, SO, SO₂, CH₂ o CHPh; o Y es un carboxi (C=O) y X se selecciona se selecciona entre los siguientes grupos: NH, N-Ph, N-(2-Py), N(3-Py), N(4-Py) N-2-pirimidil, N-5-pirimidil, o sus sales farmacéuticamente aceptables y su uso como inhibidores de NO-sintaza inducible.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D277/18 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/427
A61K31/4439 A61K31/506 A61K31/497 A61P25/16 C07D295/13
C07D295/15

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 juin 1994 (1994-06-09) cité dans la demande le document en entier	1,6
A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 mai 1996 (1996-05-23) cité dans la demande le document en entier	1,6
A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 avril 1995 (1995-04-27) cité dans la demande le document en entier	1,6
P,X	WO 01 94325 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 13 décembre 2001 (2001-12-13) le document en entier	1-13

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (voir quinquies)

"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

6 mars 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/03/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2880 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dep. Internationale No
PCT/FR 02/03810

48

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 02/03810

99

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/18 C07D417/12 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/427
 A61K31/4439 A61K31/506 A61K31/497 A61P25/16 C07D295/13
 C07D295/15

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 12165 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 9 June 1994 (1994-06-09) cited in the application the whole document	1,6
A	WO 96 14842 A (MERCK & CO., INC.) 23 May 1996 (1996-05-23) cited in the application the whole document	1,6
A	WO 95 11231 A (G.D. SEARLE & CO.) 27 April 1995 (1995-04-27) cited in the application the whole document	1,6
P,X	WO 01 94325 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document	1-13

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2003

Date of mailing of the international search report

18/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkanal 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-8040, Tx. 31 661 apo nl,
 Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

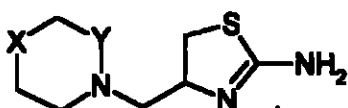
PCT/FR 02/03810

50

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
			WO 0194325 A1	13-12-2001
			US 2002198243 A1	26-12-2002
			US 2002187987 A1	12-12-2002
			US 2002022631 A1	21-02-2002

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

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



(I)

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

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

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

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

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

gos, 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 inducible 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-
mas, de los adenocarcinomas o de los sarcomas, y en las
infecciones por bacterias intracelulares o extracelula-
res, Gram positivos o Gram negativos.

5 En todas las situaciones en que una superproducción
de NO es nefasta, parece por tanto deseable disminuir la
producción de NO por la administración de sustancias ca-
paces de inhibir la NOS-2. Sin embargo, teniendo en cuen-
ta las funciones fisiológicas importantes jugadas por la
10 isoforma constitutiva NOS-3 en particular en la regula-
ción de la presión arterial, es primordial que la inhibi-
ción de la isoforma NOS-2 afecte lo menos posible a la
isoforma NOS-3. En efecto, se conoce que la administra-
ción de inhibidores no selectivos de las isoformas de NOS
15 conduce a una vasoconstricción y a un aumento de la pre-
sión arterial (Moncada, S., Palmer, R. M. J. y Higgs, E.
A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a path-
way for the regulation of cell function and communication,
Biochem. Pharmacol., 1989, 38: 1709-1715). Estos efectos
20 sobre el sistema cardiovascular son deletéreos en la me-
dida en que disminuye la aportación de nutrimentos 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 activi-
25 dad inhibidora frente a las NOS-3.

Especialmente, en las solicitudes de patentes inter-
nacionales WO94/12165, WO95/11231 y WO96/14842, se des-
criben inhibidores de NOS derivados de tiazolina.

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

bien sea Y es un metileno (CH_2) y X se elige entre los
grupos siguientes: O, NH, N-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), N-Bn, N-Ph,
N- (2-Py), N- (3-Py), N- (4-Py), N-2-pirimidilo, N-5-
35 pirimidilo, S, SO, SO_2 , CH_2 o CHPh;

o bien Y es un carboxi (C=O) y X se elige entre los si-
guientes grupos: NH, N-Ph, N- (2-Py), N- (3-Py), N- (4-Py),
N-2-pirimidilo o N-5-pirimidilo

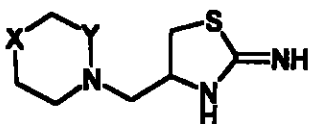
para la preparación de medicamentos útiles para prevenir
40 o tratar las enfermedades en las cuales está implicada

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

En las definiciones anteriores y las que siguen, los radicales alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada. Las abreviaturas Bn, Py y Ph significan respectivamente bencilo, piridilo, fenilo.

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

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



(Ia)

Estos tautómeros forman igualmente parte de la invención.

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

4-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
4-(piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
y
4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

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

4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,
su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

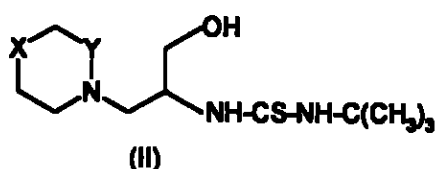
Igualmente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de fórmula (I) para el cual:

Bien sea Y es un metileno (CH₂) y X se elige entre los grupos siguientes: O, NH, N-alquilo (C₁-C₄), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidilo, N-5-

pirimidilo, S, SO, SO₂, CH₂ o CHPh; o bien Y es un carboxi (C=O) y X se elige entre los siguientes grupos: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidilo o N-5-pirimidilo,

5 así como sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, su tautómero y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



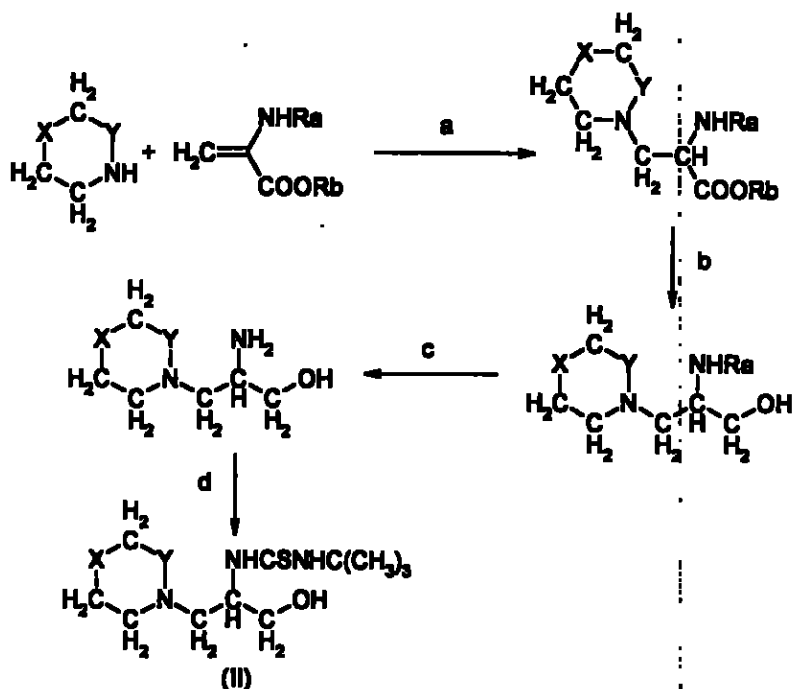
10

en la cual X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

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

15

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



20

en estas fórmulas X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula (I), 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 radi-

cal acetilo o terc-butoxicarbonilo y Rb es un radical alquilo (1-4C) o alcoxycarbonilo, preferentemente, metilo, etilo o isobutiloxycarbonilo.

La reacción a se efectúa generalmente en presencia
5 de un ácido de Lewis tal como el tricloruro de hierro (III), en el seno de un disolvente tal como el diclorometano o el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de la reacción. Cuando X representa NH, X puede ser mono-
10 protegido al principio por 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 terc-butoxicarbonilo.

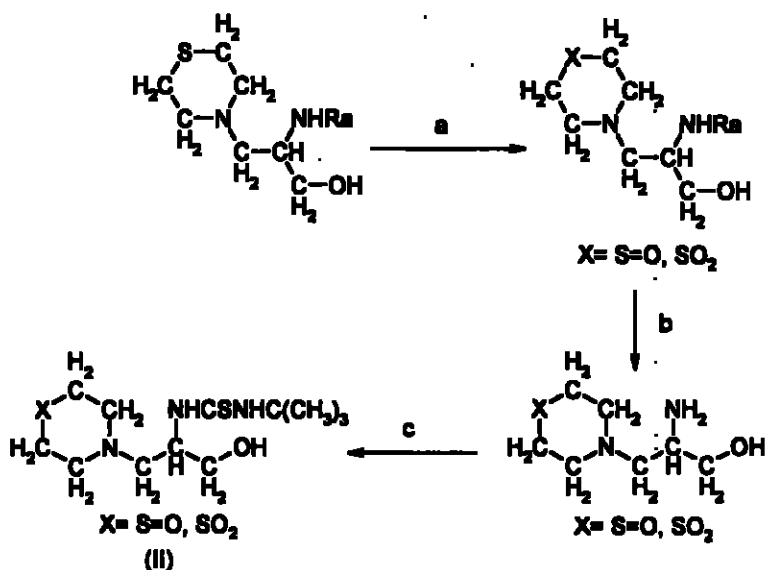
15 La reacción de reducción b se efectúa preferentemente en medio de un hidruro tal como el borohidruro de sodio o el aluminohidruro de litio, en el seno de un alcohol alifático (1-4C) o del tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

20 La reacción de desprotección c 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, en particular, los descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication
25 (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-
30 butoxicarbonilo esta reacción se efectúa en medio de ácido clorhídrico en el seno del dioxano, a una temperatura cercana a 20°C.

La reacción d se efectúa por acción del terc-butil isotiocianato, en el seno de un disolvente inerte tal como un alcohol alifático (1-4C) (preferentemente, metanol
35 o 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.

40 Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X representa bien sea SO, o bien SO₂, se pueden obtener por

oxidación directa del compuesto de fórmula (I) para el cual X representa S. Esta oxidación se efectúa según los métodos conocidos de oxidación de los derivados azufrados tal como los descritos por M. HUDLICKY, Oxidation in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Por ejemplo, se opera por acción de un perácido orgánico o una sal de un perácido orgánico (ácido percarboxílico o persulfónico, especialmente, el ácido perbenzoico, el ácido 3-cloro-perbenzoico, el ácido 4-nitroperbenzoico, el ácido peracético, el ácido pertrifluoroacético, el ácido perfórmico y el ácido monoperftálico) o un perácido mineral o una sal de un perácido mineral (por ejemplo el ácido periódico o persulfúrico), en el seno de un disolvente inerte tal como un disolvente clorado (por ejemplo, cloroformo o diclorometano), a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C. Igualmente, se puede utilizar el peróxido de hidrógeno o un peryodato (peryodato de sodio por ejemplo), en el seno de un disolvente inerte tal como un alcohol alifático inferior, el agua o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C. Estos productos se pueden igualmente preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) correspondientes, los mismos obtenidos según el esquema de la reacción siguiente:



25

La reacción de oxidación a se efectúa según los métodos conocidos de oxidación de los derivados azufrados tal como las descritas anteriormente.

La reacción de desprotección b 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, en particular, el descrito 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 c se efectúa por acción del terc-butil isotiocianato, en el seno de un disolvente inerte tal como un alcohol alifático (1-4C) (preferentemente, metanol o 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.

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 W. H. y coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) o por formación de sales o por síntesis a partir de los precursores quirales. Los diastereoisómeros se pueden preparar según los métodos clásicos conocidos (cristalización, cromatografía o a partir de los 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 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-

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 glomerulo-nefritis, el lupus eritematoso, la psoriasis, el crecimiento de algunas formas de tumores tal como, por ejemplo, los epitelomas, los adenocarcinomas o los sarcomas, y las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram positivos o Gram negativos.

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

citrulina. Después de 5 minutos de decantación, se midió la radiactividad que permanece en la fase líquida con un contador de centelleo en presencia de un líquido de centelleo apropiado. El rendimiento de la recuperación de la L-[³H]-citrulina formada se pudo estimar utilizando la L-[ureido-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.

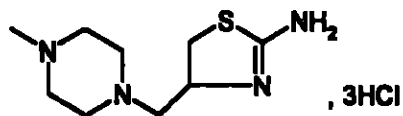
Se mide la selectividad por la relación CI₅₀ NOS-3/CI₅₀ NOS-2. Esta selectividad es superior a 45.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

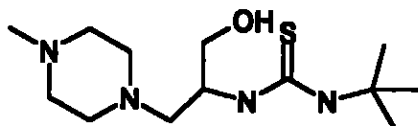
Ejemplo 1:

4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina-trihidrocloreto

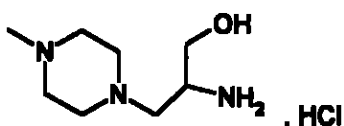


Se calienta una suspensión de 0,42 g de N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-tiourea en 3,9 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a una temperatura cercana a 100°C durante 5 horas. Después del enfriamiento, el medio de la reacción se concentra a continuación hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 55°C. Se seca el merengue obtenido en un desecador bajo vacío (2 kPa) durante 4 horas. se obtiene así 0,47 g de hidrocloreto de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina, bajo forma de un merengue de color blanco quebradizo muy higroscópico. Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ con adición de algunas gotas de CD₃COOD d₄, δ en ppm): de 2,55 a 2,90 (mf: 4H), 2,80 (s: 3H); de 2,95 a 3,30 (mf: 4H), de 3,30 a 3,60 (mf: 2H); 3,40 (dd, J = 11,5 y 5,5 Hz: 1H); 3,69 (dd, J = 11,5 y 7,5 Hz: 1H); 4,51 (mt: 1H).

N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-tiourea



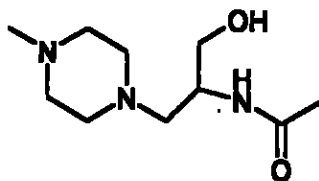
A una solución de 1 g de hidrocloreuro de 2-amino-3-
 5 (4-metil-piperazin-1-il)-1-propanol en 20 cm³ de etanol anhidro y 1,43 cm³ de trietilamina, se añaden 0,78 cm³ de terc-butilisotiocianato. Se agita la mezcla de la reacción bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a 20°C durante 42 horas luego se calienta a una temperatura
 10 cercana a 50°C durante 1 hora y 30 minutos. Después del enfriamiento a una temperatura cercana a 20°C, se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se recoge el residuo de evaporación con 10 cm³ de agua y 40 cm³ de diclorometano.
 15 Se extrae la fase acuosa por 2 veces con 30 cm³ de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 15 cm³ de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran luego se evaporan bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 20°C. Se obtienen así 0,42 g de
 20 N-(terc-butil)-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-tiourea, en forma de un merengue blanca. Espectro infrarrojo entre láminas de KBr 3279; 3075; 2939; 2806; 1533; 1459; 1359; 1295; 1204; 1010 y 821 cm⁻¹.
hidrocloreuro de 2-amino-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-
 25 propanol



Se calienta una suspensión de 0,89 g de N-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-acetamida en 10,3 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico
 30 6N a una temperatura cercana a 100°C durante 3 horas. Después del enfriamiento a una temperatura cercana a 60°C, se filtra el medio de la reacción y se evapora el filtrado bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 60°C. Se obtiene así 1 g de hidrocloreuro de 2-
 35 amino-3-(4-metil-piperazinil)-1-propanol en forma de un merengue pegajoso de color beige.

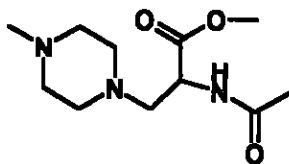
Espectro IR (KBr) 3337; 2955; 2637; 2522; 1617; 1457; 1062; 1009 y 962 cm^{-1} .

N-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-acetamida



5 Se enfría una solución bajo atmósfera inerte de 3,27 g de 2-(acetilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en 100 cm^3 de metanol anhidro a una temperatura cercana a 10°C, luego se añaden por espátulas 10 0,76 g de borohidruro de sodio. Se agita la mezcla de la reacción durante 5 horas a una temperatura cercana a 20°C, luego se añaden de nuevo 0,26 g de borohidruro de sodio y la agitación se prosigue durante 38 horas. Se vierten a continuación 15 5 cm^3 de agua sobre la masa de la reacción que se concentra a continuación bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se tritura la pasta residual obtenida con el diclorometano y se filtra el insoluble. Se concentra el filtrado bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 20°C. 20 Se purifica el residuo por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 μm , diámetro 5 cm y altura 19 cm), utilizando como eluyente mezclas sucesivas de diclorometano-metanol-amoniaco a 20% (98/2/0, 95/5/0,1, 90/10/0,2, 25 80/20/0,25, y 50/50/0,25 en volúmenes). 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 0,92 g de N-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-acetamida, en forma 30 de un líquido de color amarillo. Espectro IR CH_2Cl_2 3621; 3429; 3352; 2944; 2803; 1657; 1513; 1460; 1284; 1050; 1011 y 816 cm^{-1} .

2-(acetilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)propanoato de metilo



35

A una solución de 8,57 g de 2-acetamidoacrilato de metilo en 500 cm³ de diclorometano agitada bajo atmósfera inerte, se añaden 6,65 cm³ de N-metilpiperazina luego 0,97 g de tricloruro de hierro y se agita el conjunto a una temperatura próxima a 20°C durante 66 horas. Se vierten entonces 300 cm³ de una solución acuosa de sulfato de sodio sobre la mezcla de la reacción que se agita enérgicamente luego se filtra sobre Celita. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C para dar un líquido de color anaranjado. Se extrae la fase acuosa por 3 veces con 150 cm³ de diclorometano y se reúnen todos los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de sodio, luego se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 20°C para dar un aceite de color amarillo. Se reúnen los dos productos intermedios resultantes de las dos fases orgánicas y se purifican por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 µm; diámetro 5 cm y altura 25 cm), utilizando como eluyente mezclas sucesivas de diclorometano-metanol-amoniaco a 20% (99/1/0, 97/3/0, 90/10/0,25 y 80/20/0,25 en volúmenes). Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se obtienen así 3,3 g de 2-(acetilamino)-3-(4-metil-piperazinil)-propanoato de metilo en forma de un líquido de color amarillo. Espectro IR CCl₄ 3437; 3318; 2941; 2798; 1749; 1685; 1499; 1458; 1374; 1286; 1204; 1168 y 1014 cm⁻¹.

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

Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden utilizar comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, tabletas) o gránulos. En estas composi-

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,
5 sustancias distintas que los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración
10 oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como el agua, el etanol, el glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender sustan-
15 cias distintas que los diluyentes, por ejemplo, productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración pa-
renteral, pueden ser preferentemente soluciones acuosas o
20 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-
plo, el oleato de etilo u otros disolventes orgánicos
25 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 maneras, por ejemplo, por filtración aseptizante, incor-
porando a la composición agentes esterilizantes, por
30 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-
téril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

35 Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes tales como la mantequilla de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilen-
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 invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral, focal o global, los traumatismos cerebrales o espinales, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la jaqueca, la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad, la epilepsia, la diabetes, la aterosclerosis, la miocarditis, la artritis, la artrosis, el asma, el síndrome del 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:

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

- Estearato de magnesio 1 mg

EJEMPLO B

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

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

EJEMPLO C

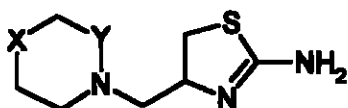
Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la composición siguiente:

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

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

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (I):



(I)

5 en la cual:

bien sea Y es un metileno (CH₂) y X se elige entre los grupos siguientes: O, NH, N-alquilo (C₁-C₄), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidilo, N-5-pirimidilo, S, SO, SO₂, CH₂ o CHPh;

10 o bien Y es un carboxi (C=O) y X se elige entre los siguientes grupos: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidilo o N-5-pirimidilo,

siendo entendido que los radicales alquilo (C₁-C₄) contienen de 1 a 4 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada. Las abreviaturas Bn, Py y Ph significan respectivamente bencilo, piridilo y fenilo,

15 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

2.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre:

4-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

4-(piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

25 y

4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

3.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque se elige entre:

4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina,

35

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

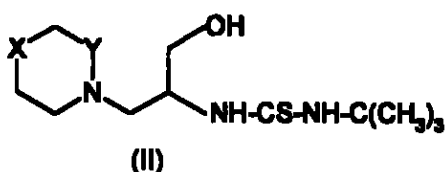
4.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su aplicación como medicamento.

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

10 6.- Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado 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).

20 7.- Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque contiene 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.

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



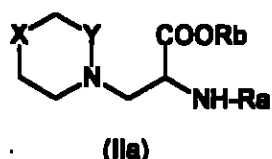
en la cual X e Y tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

30

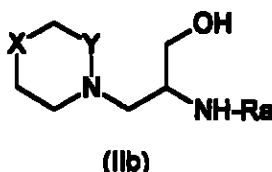
9.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 8, caracterizado porque la ciclización se hace en medio ácido a una temperatura cercana a 100°C.

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

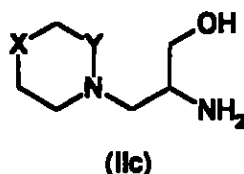
11.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 8 y en la cual X e Y tienen el mismo significado que la reivindicación 1, caracterizado porque se somete un compuesto formulado (IIa):



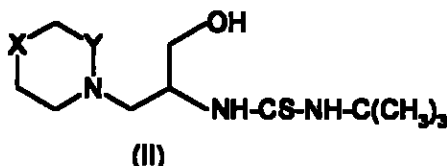
siendo Ra un grupo protector de la formación amina y Rb un grupo protector de la función ácida a la acción de un agente de reducción con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IIb):



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



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



12.- Como productos intermedios, los compuestos de fórmulas II, IIa, IIb y IIc tal como se definen en la reivindicación 11 con excepción de los productos siguientes:

- N-[2-hidroxi-1-1-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-tiobenzamida
- metil-2-(N-CBZ-amino-3-morfolino-propionato
- boc-DL-β-4-morfolinil)-alanina-metil-éster
- metil-2-acetamido-3-piperidinopropanoato
- metil-2-acetamido-3-morfolinopropanoato
- etil-2-(N-bencil-amino)-3-piperidinopropanoato, y

etil 2-(N-bencil-amino)-3-morfolinopropanoato.

13.- Como productos intermedios N-(terc-butil)-N'-
[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-tiourea;
5 N-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-
acetamida; y 2-(acetilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-
propanoato de metilo.

ST01033

PATENTE de INVENCION

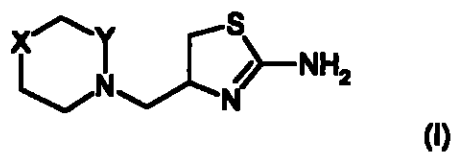
UTILIZACION DE DERIVADOS DE 2-AMINO-TIAZOLINA COMO INHIBIDORES DE NO-SINTASA INDUCTIBLE

5

AVENTIS PHARMA S.A.

RESUMEN

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



en la cual:

bien sea Y es un metileno (CH₂) y X se elige entre los
15 grupos siguientes: O, NH, N-alquilo (C₁-C₄), N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidilo, N-5-pirimidilo, S, SO, SO₂, CH₂ o CHPh;
o bien Y es un carboxi (C=O) y X se elige entre los siguientes grupos: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py),
20 N-2-pirimidilo o N-5-pirimidilo
o sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidores de NO-sintasa inductible.

REQUETE PCT

ST01033

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:46:05 PM

0	Réservé 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	ST01033
I	Titre de l'invention	UTILISATION DE DERIVES DE 2-AMINO-THIAZOLINE COMME INHIBITEURS DE NO-SYNTHESE INDUCTIBLE
II	Déposant	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés sauf US
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse:	20 Avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No. de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur:	01 47 02 50 14
II-10	Courrier électronique:	pierrick.rousseau@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)	BIGOT, Antony
III-1-5	Adresse:	8 rue Jean Rostand F-91300 MASSY France
III-1-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-1-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR

REQUETE PCT

ST01033

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 06.11.2002 03:46:05 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)	CARRY, Jean-Christophe
III-2-5	Adresse:	41 rue du Dauphiné F-94100 SAINT MAUR DES FOSSES 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)	MIGNANI, Serge
III-3-5	Adresse:	14 Avenue de Robinson F-92290 CHATENAY-MALABRY France
III-3-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-3-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
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

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 eurasien et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT
V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	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-3 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-4	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 14510
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	60/352,797	
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	09 juillet 2002 (09.07.2002)	
VII-2-2	Numéro	FA 613629	
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP	
VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	5	-
IX-2	Description	16	-
IX-3	Revendications	4	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	26	
	Éléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-9	Pouvoir distinct original	✓	-
IX-13	Document(s) de priorité	Élément(s) VI-1, VI-2	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	

REQUETE PCT

ST01033

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 08.11.2002 03:46:05 PM

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

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

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

RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PRESTAMO DE DOCUMENTOS

77

RESPONSABLE _____

Fecha _____

No.	Expediente Número	Edicto Número	Estado	Fecha	No.	Expediente Número	Edicto Número	Estado	Fecha
1					6				
2					7				
3					8				
4					9				
5					10				

Firma responsable: _____

Identificación: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

NOTA: Este expediente es un documento público que no puede ser retirado de la Superintendencia de Industria y Comercio, su incumplimiento acarreará sanciones de ley.

13

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:

Fecha:

Folio 78

2020
Bogotá D C

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

REFERENCIA:	Radicación N°	04-042477
	Solicitud internacional	PCT/FR02/03810
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	752
	Folios	001

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

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, **31 MAYO 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia