DERIVES DE 2-AMINOPYRIDINES, LEUR UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de 2-aminopyridines présentant une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species* "). L'invention concerne les dérivés correspondant à la formule générale (**I**) définie plus loin, leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des NO-synthases et piégeurs de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

Compte tenu du rôle potentiel du NO et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (**I**) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces espèces chimiques sont impliquées. Notamment :

- dans le traitement de troubles cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires comprenant par exemple l'athérosclérose, la migraine, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragiques, les ischémies et les thromboses ;

- dans le traitement de troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les infarctus cérébraux, l'hémorragie sub arachnoïde, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob et les maladies à prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, les encéphalopathies d'origine virale ou toxique

- dans le traitement de troubles du muscle squelettique et des jonctions neuromusculaires (myopathie, myosite) ainsi que les maladies cutanées ;

- dans le traitement de maladies prolifératives et inflammatoires comme par exemple l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la détresse respiratoire la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastro-intestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites, rhinites) ;

- dans les traitements en relation avec des transplantations d'organes ;

- dans le traitement de maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le SIDA, les infections parasitaires et virales, le diabète, la sclérose en plaques ;

- dans le traitement du cancer ;

- dans le traitement de maladies neurologiques associées à des intoxications (empoisonnement au Cadmium, inhalation de n-hexane, pesticide, herbicide), à des traitements (radiothérapie) ou à des désordres d'origine génétique (maladie de Wilson) ;

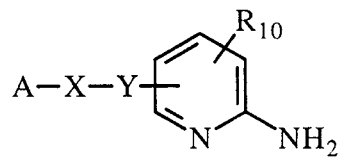
- dans le traitement de toutes les pathologies caractérisées par une production excessive ou un dysfonctionnement de NO et/ou des ROS.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du NO ou des ROS (*J. Med. Chem.* (1995) **38**, 4343-4362 ; *Free Radic. Biol. Med.* (1996) **20**, 675-705 ; *The Neuroscientist* (1997) **3**, 327-333).

Par ailleurs les inventeurs ont déjà décrit dans des brevets antérieurs des inhibiteurs de NO Synthases et leur utilisation (US patent 5,081,148; US patent 5,360,925), ainsi que l'association de ces inhibiteurs avec des produits possédant des propriétés antioxydantes ou antiradicalaires (demande de brevet WO 98 / 09653). Plus récemment, ils ont décrit dans les demandes de brevet WO 98/42696 et WO 98/58934 des dérivés d'amidines possédant des propriétés d'inhibition de NO Synthases et / ou des propriétés antioxydantes ou antiradicalaires.

La demanderesse a maintenant découvert une nouvelle classe de composés présentant une activité inhibitrice des NO-synthases et / ou une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species* "). Ces composés, de formule générale **(I)** définie ci-après, sont des dérivés de 2-aminopyridines.

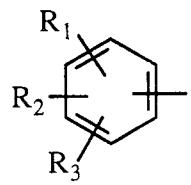
Les composés selon l'invention correspondent à la formule générale **(I)**



(I)

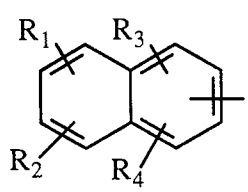
dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



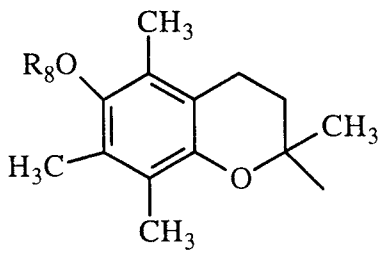
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, **aralkoxy** ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R_4, -SR_4, -S(O)R_4, -SO_2R_4, ou -NR_5R_6, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR_7-,
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R_9, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical $-(CH_2)_m-Q-$, **$-(CH_2)_m-CH=CH-Q-$**, $-(CH_2)_m-C(=W)-Q-$, $-(CH_2)_m-NR_{11}-C(=W)-Q-$, $-(CH_2)_m-NR_{11}-C(=W)-O-Q-$, $-(CH_2)_m-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-Q-$, $-(CH_2)_m-NH-Z-NH-C(=W)-$, $-(CH_2)_m-N=C(R_{16})-NR_{12}-$, $-(CH_2)_m-CH=CH-C(=W)-Q$ ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$,

n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou $-SR_{15}$, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

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

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition notamment à des acides organiques ou inorganiques ou à des bases, et en particulier à l'état d'hydrates.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par radicaux thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend les radicaux thioalkyle ou alkoxy dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

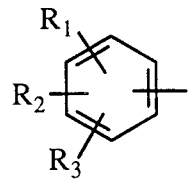
Le terme aryle désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple phényle, naphtyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi le groupe constitué d'un atome halogène, d'un radical alkyle, d'un radical alkoxy et d'un radical nitro. Le terme aralkoxy fait référence à un radical alkoxy substitué par un radical aryle tel que défini ci-dessus.

De préférence, les composés de formule générale (**I**) tels que décrits précédemment seront tels que X représente l'un des radicaux -NH-CO- ou -CO-Q-, Q représentant l'un des radicaux pipérazine ou homopipérazine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone. Par ailleurs, on choisira de préférence Y comme étant un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13}, n et p ont les significations indiquées précédemment.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (**I**) dcrits précédemment seront choisis tels que :

A représente :

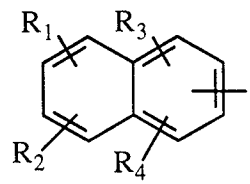
- un radical



dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-NR_5R_6$, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,

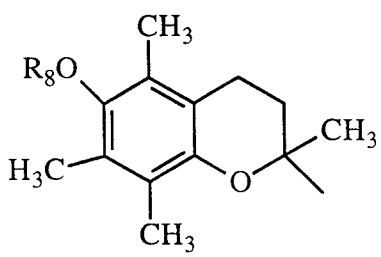
- un radical 3,5-di*tert*-butyl-4-hydroxyphényle ou 4-(diméthylamino)phényle,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, l'un au moins de R_1, R_2, R_3 et R_4 représentant de préférence le groupe OH,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène ;

X représente l'un des radicaux -NH-CO- ou -CO-Q-, Q représentant un radical pipérazine éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle ;

Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6, ou bien Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée et compter jusqu'à 10 atomes de carbone ;

et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

On préférera tout particulièrement les composés de formule générale (**I**) suivants décrits dans les exemples :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)butyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-6-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-méthoxybenzamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,6-dihydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxybenzamide ;

- chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxybenzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthylbenzamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide ;

- chlorhydrate de α-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-pentynamide ;

-chlorhydrate de α,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-acétamide ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(*E*)-3-phényl-2-propényl]amine ;

- fumarate de (*E*)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propènamide ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol ;

- N-[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]-4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]-1-butanamine ;

- 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide.

Plus préférentiellement, les produits de formule générale (**I**) seront choisis parmi le groupe constitué des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;

- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl) éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-méthoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthyl-benzamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl) butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(*E*)-3-phényl-2-propényl]amine ;

- fumarate de (*E*)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propènamide ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol ;

- 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide.

Encore plus préférentiellement, les produits de formule générale **(I)** seront choisis parmi le groupe constitué des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

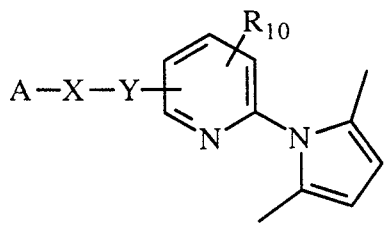
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

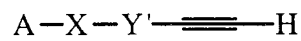
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol.

L'invention offre de plus, à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules générales **(II)** et **(III)**



(II)

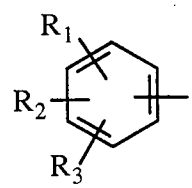


(III)

dans lesquelles

A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



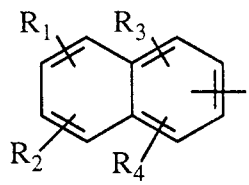
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, **aralkoxy** ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R_4, -SR_4, -S(O)R_4, -SO_2R_4, ou -NR_5R_6, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy, R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et $-NR_7-$,

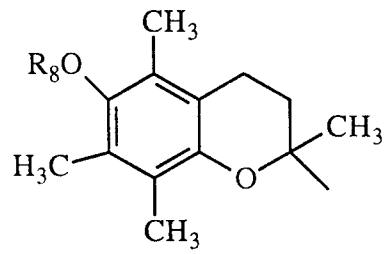
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical $-CO-R_9$, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical $-(CH_2)_m-Q-$, **$-(CH_2)_m-CH=CH-Q-$**, $-(CH_2)_m-C(=W)-Q-$, $-(CH_2)_m-NR_{11}-C(=W)-Q-$, $-(CH_2)_m-NR_{11}-C(=W)-O-Q-$, $-(CH_2)_m-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-Q-$, $-(CH_2)_m-NH-Z-NH-C(=W)-$, $-(CH_2)_m-N=C(R_{16})-NR_{12}-$, $-(CH_2)_m-CH=CH-C(=W)-Q$ ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$,

n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou $-SR_{15}$, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et Y' représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comptant de 1 à 8 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

étant enfin entendu que, pour le composé de formule générale (III) uniquement, lorsque A représente le radical phényle, un radical phényle substitué par un ou plus des atomes halogènes ou le radical naphtyle, X ne représente pas -NH-CO- ou -CO-Q'- dans lequel Q' est le radical pipérazine.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention (c'est-à-dire en particulier les composés de formules générales **(I)**, **(II)** et **(III)** décrites précédemment) peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques, et donc posséder deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention

inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (**I**) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et l'utilisation de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer des médicaments destinés à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible, à inhiber la péroxidation lipidique ou à assurer la double fonction d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la péroxidation lipidique.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* **66**:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale **(I)** par le procédé décrit ci-dessous.

Préparation des composés de formule générale (I) :

Les composés de formule générale **(I)**, dans lesquels A, X, Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale **(II)** ou des intermédiaires de formule générale **(III)** et **(IV)** selon le schéma 1.

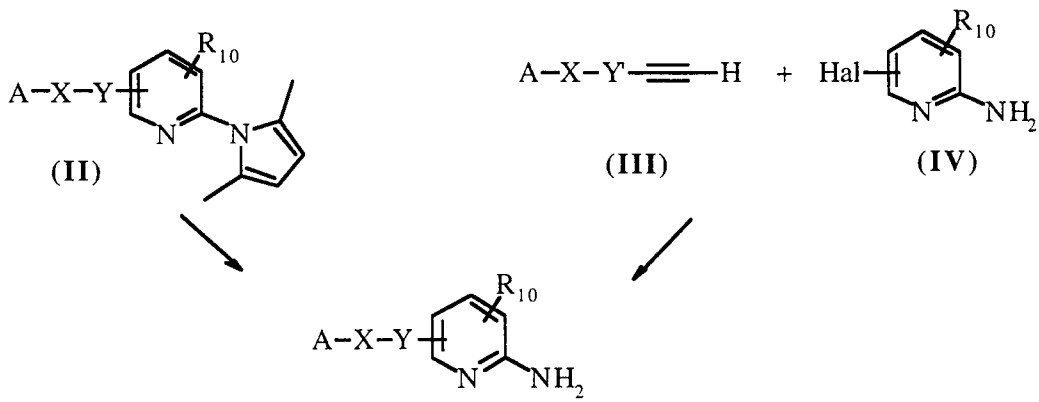


Schéma 1

Les molécules finales de formule générale **(I)** sont obtenues après coupure du groupe protecteur 2,5-diméthyl pyrrole des composés de formule générale **(II)** par chauffage en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, à une température variant de 60° C à 100° C, dans un solvant tel que par exemple l'éthanol selon un protocole expérimental décrit dans *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1984), 2801-2807. Lorsque les composés de formule générale **(I)** portent une amine protégée par un groupe labile en milieu acide (par exemple : carbamate de *tert*-butyle), celle-ci est libérée lors de l'étape finale de salification effectuée, dans ce cas, à l'aide d'un acide fort, en particulier HCl.

Alternativement les composés de formule générale **(I)** peuvent être obtenus par chauffage des alcynes de formule générale **(III)** avec les intermédiaires halogèno-pyridines de formule générale **(IV)**, soit en présence de dérivés du Palladium (0), tel que Pd(PPh3)4 en opérant sous atmosphère inerte dans la n-butylamine, soit en présence de dérivé du Palladium (II), tel que $Pd(OAc)_2$, et de PPh_3 dans la pipéridine (*J. Med. Chem.*, (1996), **36** (16), 3179-3187). Les dérivés acétyléniques de formule générale **(I)** ainsi obtenus peuvent éventuellement être transformés en dérivés éthyléniques par réduction soit sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur de type Lindlar soit par réduction en

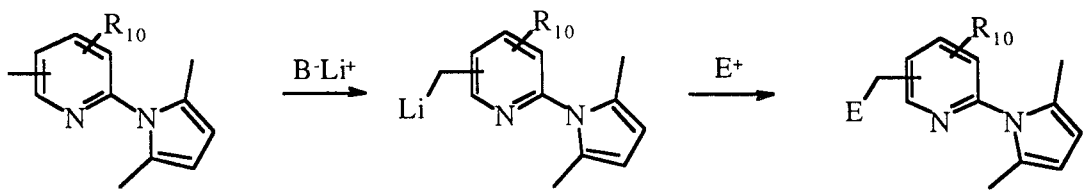
présence d'un hydrure tel que le RedAl (*J. Org. Chem.*, (1988), **53**, 3845). Les composés acétyléniques de formule générale **(I)** peuvent également être réduits par le Pd/C sous atmosphère d'hydrogène dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol pour conduire directement aux alcanes correspondants.

Lorsque les composés de formule générale **(III)** portent une amine protégée (principalement sous forme de carbamate de *tert*-butyle), celle-ci est libérée après la condensation **(III)** + **(IV)** lors de l'étape finale de salification des molécules en présence d'un acide fort (par exemple HCl).

Préparation des composés de formule générale (II), (III) et (IV) :

A) Les composés de formule générale **(II)** peuvent être préparés selon les méthodes suivantes :

Les précurseurs synthétiques qui conduisent aux intermédiaires de formule générale **(II)** sont préparés à partir des composés de formule générale **(II.1)**, tel que par exemple la 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine. Celle-ci est obtenue à partir de la 6-amino-2,4-lutidine commerciale selon un protocole expérimental décrit dans *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, (1984), **12**, 2801-2807. Le traitement des composés de formule générale **(II.1)** par une base forte telle que, par exemple, nBuLi, à une température variant de -50° C à -30° C dans un solvant anhydre tel que l'éther éthylique, sous atmosphère inerte et en présence éventuellement de N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine permet de former le dérivé lithié (intermédiaire **(II.2)**) qui en présence d'un électrophile E^+ conduit aux adduits de formule générale **(II.X)**.



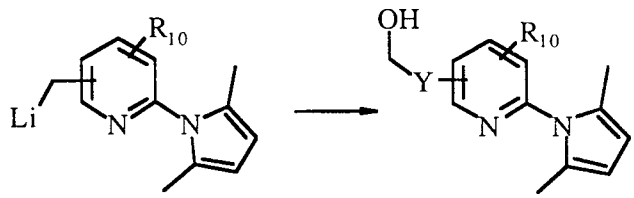
(II.1) **(II.2)** **(II.X)**

Parmi les électrophiles E^+ qui peuvent réagir sur l'espèce lithiée de formule générale **(II.2)**, on peut citer par exemple le CO_2, les halogéno-esters, les halogéno-orthoesters, le paraformaldéhyde, les halogéno-alcools protégés (par exemple sous forme d'acétal de tétrahydropyranne) ou les halogéno-amines protégées..

1) Méthodes d'accès aux 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)pyridines substituées de formule générale **(II.X)** :

1.1) Préparation des alcools de formule générale **(II.3)** :

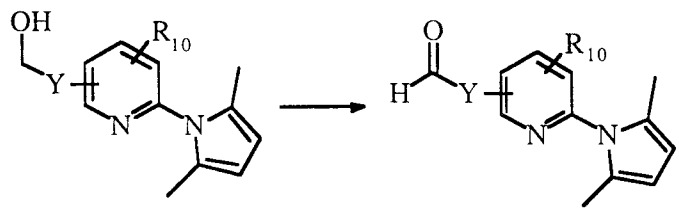
L'action du dérivé **(II.2)** sur le paraformaldéhyde ou sur les halogèno-alcools protégés permet d'accéder, après éventuelle déprotection, aux alcools de formule générale **(II.3)**, dans lesquels Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus.



(II.2) **(II.3)**

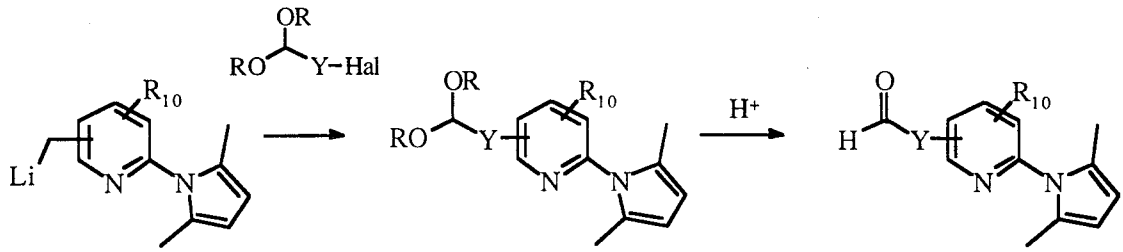
1.2) Préparation des aldéhydes de formule générale **(II.4)** :

Les aldéhydes de formule générale **(II.4)**, dans lesquels Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés par oxydation des alcools de formule générale **(II.3)** et en utilisant, par exemple le chlorure d'oxalyle dans le DMSO (oxydation de Swern) ou bien un complexe pyridine-sulfurtrioxyde en présence d'une base telle que la triéthylamine (*Tetrahedron Lett.*, (1982), **23**, 807) :



(II.3) **(II.4)**

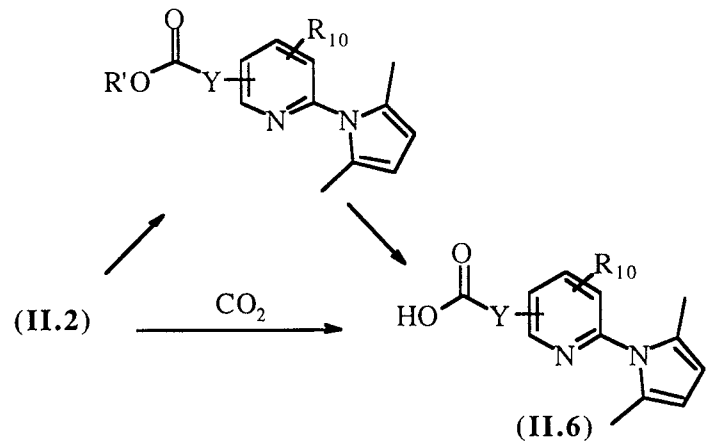
Ou bien ces aldéhydes sont également accessibles par la condensation des intermédiaires de formule générale **(II.2)** avec des dérivés de type halogéno-acétals suivie par une étape de déprotection classique en milieu acide :



(II.2) (II.5) (II.4)

1.3) Préparation des acides carboxyliques de formule générale **(II.6)** :

L'action de l'intermédiaire **(II.2)** sur le CO_2 et sur les dérivés halogéno-esters ou orthoesters permet d'accéder, après éventuelle déprotection, aux acides carboxyliques de formule générale **(II.6)**, dans lesquels Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus :

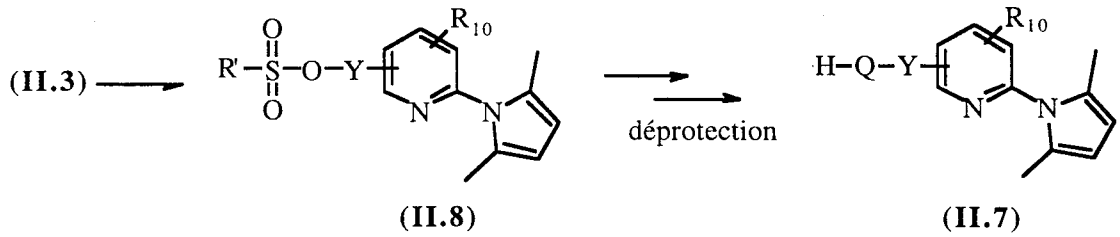


(II.2) (II.6)

Ces acides peuvent également être obtenus par l'oxydation des aldéhydes de formule générale **(II.4)** par le nitrate d'argent selon un protocole expérimental décrit dans *J. Org. Chem.*, (1985), **50**, 2981-2987.

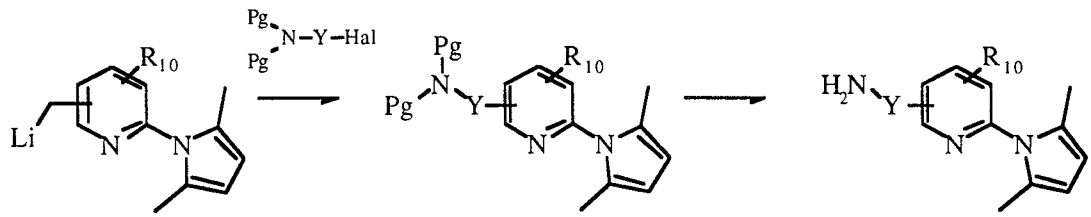
1.4) Préparation des amines de formule générale **(II.7)** :

Les alcools de formule générale **(II.3)**, précédemment décrits, permettent d'accéder aux amines de formule générale **(II.7)** dans lesquels Q, Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus. La fonction alcool est classiquement activée sous forme d'un dérivé sulfonate de formule générale **(II.8)** avant d'être déplacée par une amine et en particulier une amine hétérocyclique. La condensation s'effectue en présence de carbonate de Césium et de LiI à une température de 70 °C à 100 °C et en particulier à reflux de la butanone. Les hétérocycles tels que la pipérazine sont utilisés sous forme mono-protégés (par ex. Boc) lors de la condensation et une étape supplémentaire de déprotection sélective est alors nécessaire pour libérer la deuxième fonction amine :



(II.8) (II.7)

Dans le cas particulier où Q est une simple liaison et Y = $-HN(R_{13})-(CH_2)_p-$, les amines de formule générale (**II.7**) sont préparées à partir de l'intermédiaire (**II.2**) qui est condensé sur des halogéno-amines protégées (par exemple sous forme de dérivés silylés ou phtalimides) dans des conditions précédemment décrites. Les amines primaires de formule générale (**II.7**) sont finalement obtenues après déprotection dans des conditions décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

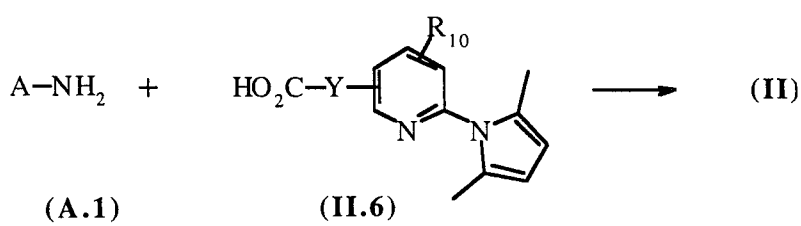


(II.2) (II.9) (II.7)

2) Méthodes d'accès aux composés de formule générale (II) :

2.1) Carboxamides de formule générale (**II**) :

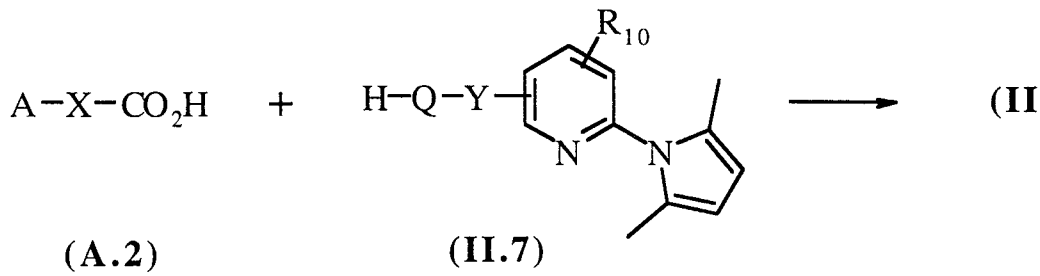
2.1.1) Les carboxamides de formule générale (**II**), dans lesquels A, X, Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (**A.1**) avec les acides de formule générale (**II.6**), précédemment décrits, selon les méthodes classiques utilisées en condensation peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis (Springer-Verlag, 1984)). La synthèse des amines de formule générale (**A.1**), non commerciales, est décrite plus loin.



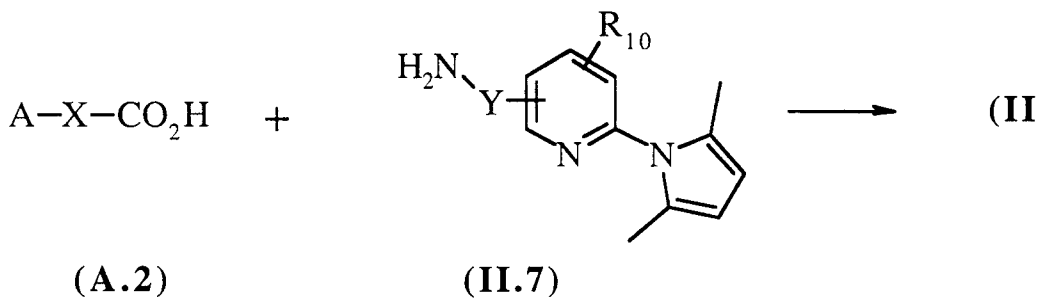
(A.1) (II.6)

2.1.2) Les carboxamides de formule générale (**II**), dans lesquels A, X, Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus, peuvent également être préparés par condensation des acides

carboxyliques de formule générale (**A.2**) avec les amines de formule générale (**II.7**) dans les conditions précédemment décrites. La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (**A.2**), non commerciaux, est décrite plus loin.



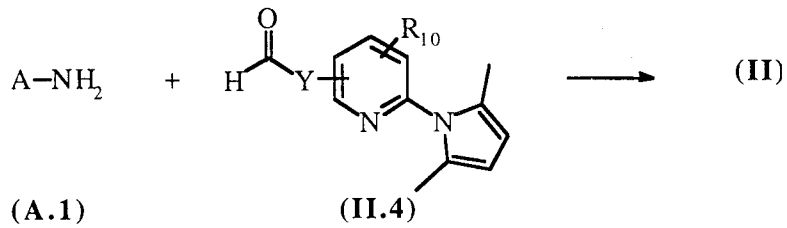
(**A.2**) (**II.7**)



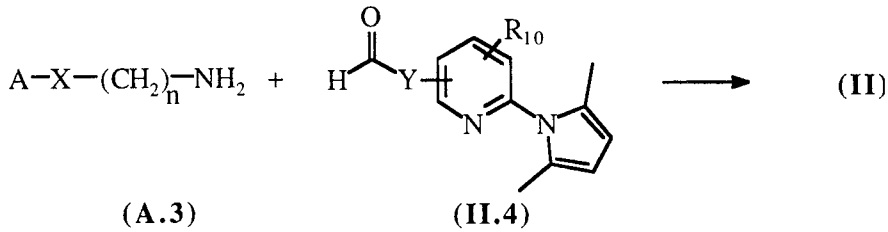
(**A.2**) (**II.7**)

2.2) Amines de formule générale (**II**) :

2.2.1) Les amines de formule générale (**II**), dans lesquels A, X, Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus, sont préparées par condensation d'une amine de formule générale (**A.1**) ou (**A.3**) avec un aldéhyde de formule générale (**II.4**) au cours d'une étape d'amination réductrice en présence d'un réducteur, tel que par exemple le borohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium et dans un solvant tel que, par exemple, le 1,2-dichloroéthane. La synthèse des amines de formule générale (**A.3**) est décrite plus loin.

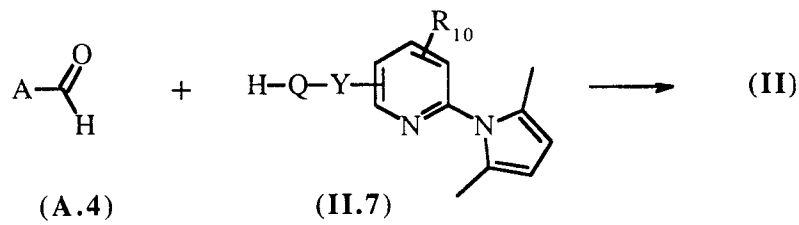


(A.1) (II.4) (II)

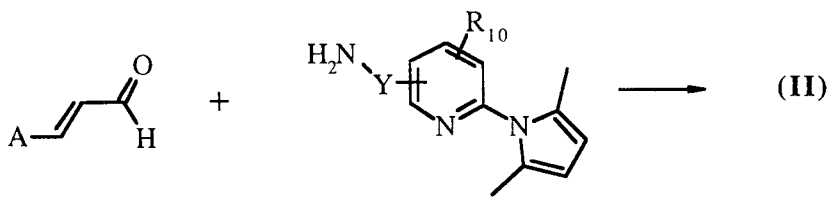


(A.3) (II.4) (II)

2.2.2) Les amines de formule générale **(II)**, dans lesquels A, X, Y et R_{10} sont tels que définis ci-dessus, peuvent également être préparées par condensation des aldéhydes de formule générale **(A.4)** ou des dérivés de cinnamaldéhydes de formule générale **(A.5)** avec les amines de formule générale **(II.7)** dans les conditions précédemment décrites :



(A.4) (II.7) (II)



(A.5) (II.7) (II)

3) Méthodes d'accès aux intermédiaires de formule générale **(A.X)** :

3.1) Synthèse des amines de formule générale **(A.1)** :

Dans le cas particulier où A est un dérivé phénolique, les anilines de formule générale **(A.1)** sont obtenues par hydrogénation, en présence d'une quantité catalytique de Pd/C, des dérivés nitrophénols correspondants, eux-mêmes synthétisés selon une méthode décrite dans la littérature (*J. Org. Chem.*, (1968), **33** (1), 223-226).

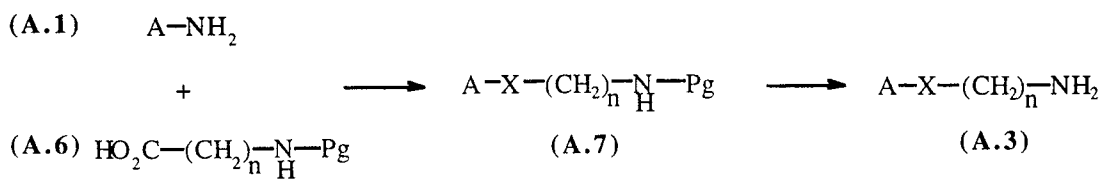
Les amino-diphénylamines de formule générale (**A.1**) sont accessibles à partir des méthodes décrites dans la littérature (*Synthesis* (1990) 430 ; *Indian J. Chem.* (1981) **20B**, 611-613 ; *J. Med. Chem.* (1975) **18(4)**, 386-391). Les nitro-diphénylamines intermédiairement obtenus conduisent, soit par hydrogénation catalytique, soit à l'aide de $SnCl_2$ (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), **24**, 927-930; *Tetrahedron Letters* (1984), **25**, (8), 839-842) aux amino-diphénylamines de formule générale (**A.1**).

3.2) Synthèse des acides carboxyliques de formule générale (**A.2**) :

Les acides carboxyliques de formule générale (**A.2**) peuvent être préparés selon des méthodes décrites dans la littérature : *Can. J. Chem.* (1972), **50**, 1276-1282, *J. Org. Chem.* (1961) **26**, 1221-1223 ou *Acta Chem. Scandinavica* (1973) **27**, 888-890.

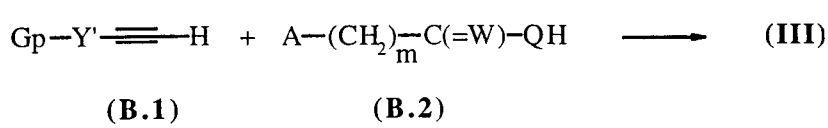
3.3) Synthèse des amines de formule générale (**A.3**) :

Les amines de formule générale (**A.3**), dans lesquelles A, X et n sont tels que décrits précédemment, sont préparés, en deux étapes, par condensation des amines de formule générale (**A.1**) avec les aminoacides protégés, commerciaux, de formule générale (**A.6**) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique précédemment décrite. La déprotection de l'amine terminale de l'intermédiaire de formule générale (**A.7**) est alors effectuée lors de la dernière étape, et par exemple en milieu acide fort pour couper la fonction *tert*-butoxycarbonyle :



B) Les composés de formule générale (**III**) peuvent être préparés selon les méthodes suivantes :

Les composés acétyléniques de formule générale (**III**), dans lesquels A, Q, W, Y et m sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par substitution nucléophile des dérivés acétyléniques commerciaux de formule générale (**B.1**), dans lesquels Gp est un groupe labile tel que halogène ou dérivés sulfoniques, par une amine de formule générale (**B.2**) selon une procédure décrite dans *J. Med. Chem.*, (1996), **39** (16), 3179-3187.



Les amines de formule générale **(B.2)** sont aisément accessibles à partir de méthodes décrites dans la littérature (p. ex. : *J. Med. Chem.*, (1992), **35** (23), 4464-4472).

C) Les composés de formule générale **(IV)** peuvent être préparés selon les méthodes suivantes :

Les dérivés halogénés des 2-aminopyridine de formule générale **(IV)**, dans lesquels R_{10} est tel que défini ci-dessus, non commerciaux, peuvent être préparés selon des méthodes de la littérature et en particulier celles décrites dans *J. Org. Chem.*, (1962), **27**, 2473-2478, *Rec. Trav. Chim.*, (1966), **85**, 803 ou *Aust. J. Chem.*, (1982), **25**, 2025-2034.

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

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide : 1

1.1) 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinepentanoate de méthyle :

Sous atmosphère d'argon, on dissout 0,4 g (2 mmoles) de 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine (préparé à partir de la 6-amino-2,4-lutidine selon J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1984), **12**, 2801-2807) dans 5 ml d'éther éthylique anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi à -25° C et on ajoute goutte-à-goutte 0,9 ml (2,2 mmoles) d'une solution 2,5 M de BuLi dans l'hexane. Après 10 minutes à -25° C, on ajoute 0,35 ml (2 mmoles) de 4-bromobutyrate de triméthyle. Après avoir laissé la température remonter lentement à 23° C pendant la nuit, on ajoute 10 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium au mélange réactionnel et on dilue finalement avec 10 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et lavée successivement par 10 ml d'eau et 10 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 95/5) pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 55 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,70 (m, 2H, CH_2) ; 1,80 (m, 2H, CH_2) ; 2,10 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,35 (m, 5H, CH_2 + CH_3) ; 2,80 (m, 2H, CH_2) ; 3,65 (s, 3H, O-CH_3) ; 5,90 (s, 2H, pyrrole) ; 6,85 (s, 1H, pyridine) ; 6,95 (s, 1H, pyridine).

1.2) acide 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinepentanoïque :

On ajoute goutte-à-goutte une solution de 0,37 g (6,6 mmoles) de KOH dans 10 ml d'un mélange eau/méthanol (1/1) à une solution de 0,98 g (3,3 mmoles) de l'intermédiaire 1.1 dans 10 ml de méthanol. L'ensemble est agité 15 heures à 23° C et finalement dilué par 20 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 20 ml d'acétate d'éthyle et ensuite acidifiée à froid par une solution 2M d'acide chlorhydrique. Le produit est alors extrait par 2 fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, la solution organique est concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 7/3). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 64 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,70 (m, 2H, CH_2) ; 1,85 (m, 2H, CH_2) ; 2,10 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,40 (m, 5H, CH_2 + CH_3) ; 2,80 (m, 2H, CH_2) ; 5,90 (s, 2H, pyrrole) ; 6,85 (s, 1H, pyridine) ; 7,00 (s, 1H, pyridine).

1.3) 2,6-di-t-butyl-4-nitrophénol :

Le 2,6-di-t-butylphénol (8 g, 39 mmoles) est dissous dans 25 ml de cyclohexane à 10° C. Un mélange (1/1) acide nitrique / acide acétique (5 ml) est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel maintenu à cette température. On agite ensuite pendant 15 minutes à température ambiante, puis on filtre le précipité formé, on le rince par de l'eau et du pentane. Le 2,6-di-t-butyl-4-nitrophénol obtenu (6,34 g, 65 %) est séché à l'étuve et sera utilisé sans autre purification dans les étapes suivantes. Poudre jaune pâle. Point de fusion : 167-168° C.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,48 (s, 18H, 2tBu) ; 5,93 (s, 1H, OH) ; 8,13 (s, 2H, H arom.).

1.4) 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol :

Le 2,6-di-t-butyl-4-nitrophénol (6,3 g, 25 mmoles) est dissous dans du méthanol (100 ml). On ajoute 0,6 g de palladium sur charbon (10 %) et on place l'ensemble sous atmosphère d'hydrogène sous 2 bars de pression. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'heptane et filtré. On obtient ainsi le 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol (2,7 g, 48 %) qui sera utilisé sans autre purification dans les étapes suivantes. Poudre rose. Point de fusion : 123-124° C.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 6,60 (s, 2H, Ph) ; 4,65 (s large, 1H, OH) ; 3,15 (s large, 2H, NH_2) ; 1,42 (s, 18H, 2x tBu).

1.5) N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinepentanamide :

A une solution de 0,59 g (2,06 mmoles) de l'intermédiaire 1.2, de 0,46 g (2,06 mmoles) de 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol et de 0,31 g (2,27 mmoles) d'hydroxybenzotriazole dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute en une portion 0,47 g (2,27 mmoles) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, à 23° C, le précipité formé est filtré et le filtrat est concentré à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 20 ml d'eau et 20 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, concentrée sous vide et le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol : 98/2). Les fractions pures sont collectées et évaporées sous vide pour conduire à une huile transparente avec un rendement de 39 %.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,35 (s, 18H, 2 tBu) ; 1,60 (m, 2H, CH_2) ; 1,70 (m, 2H, CH_2) ; 2,00 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,25 (m, 2H, CH_2) ; 2,35 (s, 3H, CH_3) ; 2,70 (m, 2H, CH_2) ; 5,75 (s, 2H, pyrrole) ; 6,70 (s, 1H, OH) ; 7,00 (s, 1H, pyridine) ; 7,10 (s, 1H, pyridine) ; 7,35 (s, 2H, Ph) ; 9,55 (s,1H, CO-NH).

1.6) chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide :

On dissout l'intermédiaire 1.5 (0,43 g, 0,88 mmole) dans 9 ml d'éthanol additionné de 3 ml d'eau et on ajoute 0,31 g (4,40 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à 22° C, l'ensemble est dilué par 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et le produit est extrait par 20 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la solution organique est lavée successivement par 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 10 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par de l'éther éthylique et filtré pour conduire à la base libre sous forme d'un solide beige avec un rendement de 76 %. Le produit est ensuite salifié par traitement de 0,27 g (0,67 mmole) de la base libre en solution dans 5 ml de méthanol sec avec 2,68 ml (2,68 mmoles) d'une solution anhydre d'HCl 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre beige. Point de fusion : 162-164° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,35 (s, 18H, 2 tBu) ; 1,50-1,80 (m, 4H, 2 CH_2) ; 2,30 (s, 5H, CH_2 + CH_3) ; 2,70 (m, 2H, CH_2) ; 6,60 (s, 2H, pyridine) ; 6,70 (s, 1H, OH) ; 7,40 (s, 2H, Ph) ; 7,75 (s large, 2H, NH_2) ; 9,66 (s, 1H, CO-NH) ; 13,95 (s large, 1H, NH^+).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1657 cm^{-1}.

Exemple 2 : chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide : 2

2.1) 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-{4-[(3,4,5,6-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl}-pyridine :

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, on dissout 2 g (10 mmoles) de 2-(2,5-diméthyl-pyrrol-1-yl)-4,6-diméthyl-pyridine dans 15 ml d'éther éthylique anhydre auxquels on ajoute une quantité catalytique de NaI. L'ensemble est refroidi à -25° C avant l'addition goutte-à-goutte de 4,4 ml (11 mmoles) d'une solution 2,5 M de BuLi dans l'hexane, suivis 15 minutes plus tard de 1,65 ml (10 mmoles) de 2-(3-chloropropoxy)tétrahydro-2H-pyranne. Après 10 minutes d'agitation à -25° C, on

laisse revenir lentement la température du mélange réactionnel à 23° C pendant une nuit. L'ensemble est finalement dilué par 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium suivi de 30 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite par 20 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées successivement par 30 ml d'eau et 20 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 9/1). On obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 82 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,51-1,85 (m, 10H, 5 CH_2) ; 2,11 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 2,80 (t, 2H, CH_2, J = 7,64 Hz) ; 3,46 (m, 2H, CH_2) ; 3,80 (m, 2H, CH_2) ; 4,57 (m, 1H, CH-O) ; 5,87 (s, 2H, pyrrole) ; 6,84 (s, 1H, pyridine) ; 6,97 (s, 1H, pyridine).

2.2) 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanol :

On dissout 2,08 g (6,07 mmoles) de l'intermédiaire 2.1 dans 10 ml (12,1 mmoles) d'une solution à 5 % d'HCl dans le méthanol. Après 2 heures d'agitation à 23° C, le mélange réactionnel est neutralisé par addition d'une solution saturée de $NaHCO_3$, concentré partiellement sous vide et finalement dilué par 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 20 ml d'eau suivi de 10 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 6/4). Les fractions pures sont collectées et évaporées pour conduire à une huile incolore avec un rendement de 77 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,60 (m, 2H, CH_2) ; 1,83 (m, 2H, CH_2) ; 2,11 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,39 (s, 3H, CH_3) ; 2,81 (t, 2H, CH2, J = 7,63 Hz) ; 3,64 (t, 2H, CH_2, J = 6,38 Hz) ; 5,88 (s, 2H, pyrrole) ; 6,86 (s, 1H, pyridine) ; 6,99 (s, 1H, pyridine).

2.3) 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanal :

A une solution de 0,4 g (1,54 mmole) de l'intermédiaire 2.2 dans 5 ml de DMSO, on ajoute successivement 1,3 ml (9,2 mmoles) de triéthylamine et une solution de 0,74 g (4,6 mmoles) du complexe sulfurtrioxide-pyridine dans 5 ml de DMSO. Au bout d'une heure d'agitation à 30° C, le mélange réactionnel est versé dans 50 ml d'eau et le produit est extrait par 20 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par 20 ml d'eau suivi de 10 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et finalement concentrée à sec sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice

(éluant : heptane/acétate d'éthyle : 8/2), les fractions pures sont collectées et évaporées sous vide pour conduire à une huile incolore avec un rendement de 70 %.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 2,40 (m, 2H, CH_2) ; 2,50 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,83 (s, 3H, CH_3) ; 2,93 (m, 2H, CH_3) ; 3,18 (t, 2H, CH_3, J = 7,36 Hz) ; 6,23 (s, 2H, pyrrole) ; 7,52 (s, 1H, pyridine) ; 7,60 (s, 1H, pyridine) ; 10,12 (s, 1H, CHO).

2.4) acide 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanoïque :

A une solution de 0,61 g (2,38 mmoles) de l'intermédiaire 2.3 dans 20 ml éthanol, on ajoute successivement une solution de 1,02 g (5,95 mmoles) de $AgNO_3$ dans 4 ml d'eau et goutte-à-goutte une solution de 1,73 g (31 mmoles) de KOH dans 30 ml d'eau. Un précipité noir se forme rapidement et l'ensemble est agité pendant 3 heures à 22° C. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est acidifié par une solution molaire d'HCl jusqu'à pH = 3. La solution aqueuse est extraite par 3 fois 20 ml de dichlorométhane, les phases organiques sont collectées, filtrées sur papier et le filtrat est lavé par 2 fois 20 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une huile jaune foncée avec un rendement de 92 %. Le produit est utilisé tel quel dans la réaction suivante.

2.5) N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.5, l'intermédiaire 2.4 remplaçant l'intermédiaire 1.4. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 41%. Point de fusion = 78-80° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,34 (s, 18H, 2 tBu) ; 1,97 (m, 2H, CH_2) ; 2,04 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,27 (m, 2H, CH_2) ; 2,35 (s, 3H, CH_3) ; 2,73 (m, 2H, CH_2) ; 5,76 (s, 2H, pyrrole) ; 6,71 (s, 1H, OH) ; 7,04 (s, 1H, pyridine) ; 7,13 (s, 1H, pyridine) ; 7,38 (s, 2H, Ph) ; 9,56 (s, 1H, CO-NH).

2.6) chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.6, l'intermédiaire 2.5 remplaçant l'intermédiaire 1.5. Après salification de la base libre dans des conditions précédemment décrites, on obtient le chlorhydrate sous forme d'une poudre mauve avec un rendement de 56%. Point de fusion : 164-166° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,34 (s, 18H, 2 tBu), 1,96 (m, 2H, CH_2), 2,24 (s, 3H, CH_3), 2,28 (m, 2H, CH_2), 2,68 (m, 2H, CH_2), 6,57 (s, 1H, pyridine), 6,60 (s, 1H, pyridine), 6,75 (s, 1H, OH), 7,38 (s, 2H, Ph), 7,80 (s large, 2H, NH_2), 9,69 (s, 1H, CO-NH), 13,93 (s large, 1H, NH+).

IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1662 cm^{-1}.

Exemple 3 : chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide : 3

3.1) N-[4-(diméthylamino)phényl]-6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanamide :

Le protocole expérimental utilisé pour condenser la N,N-diméthyl-p-phénylènediamine sur l'intermédiaire 2.4 est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 1.5. on obtient le produit attendu sous forme d'une huile violette avec un rendement de 52 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 2,11 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,14 (m, 2H, CH_2) ; 2,35 (m, 2H, CH_2) ; 2,42 (s, 3H, CH_3) ; 2,90 (m, 8H, $N(CH_3)_2$ + CH_2) ; 5,92 (s, 2H, pyrrole) ; 6,66 (m, 2H, Ph) ; 6,94 (s, 1H, pyridine) ; 7,06 (s, 1H, pyridine) ; 7,27 (m, 2H, Ph) ; 8,44 (s, 1H, CO-NH).

3.2) chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.6, l'intermédiaire 3.1 remplaçant l'intermédiaire 1.5. On obtient une poudre beige avec un rendement de 28 %. Point de fusion : 158-160° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 2,00 (m, 2H, CH_2) ; 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 2,40 (m, 2H, CH_2) ; 2,70 (m, 2H, CH_2) ; 3,06 (m, 6H, $N(CH_3)_2$) ; 6,60 (m, 2H, Ph) ; 7,75 (m, 6H, Ph + pyridine + NH_2) ; 10,4 (s, 1H, CO-NH) ; 13,30 (s large, 1H, NH^+) ; 14,05 (s large, 1H, NH^+).

IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1661 cm^{-1}.

Exemple 4 : chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine : 4

4.1) 1-(3-butynyl)-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine :

Dans un ballon contenant 15 ml de DMF, on introduit successivement 0,64 g (2 mmoles) de [(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine (*J. Med. Chem.*, (1992), **35** (23), 4464-4472), 0,49 g (2,19 mmoles) de p-toluènesulfonate de 3-butynyle et 0,18 g (2,19 mmoles) de $NaHCO_3$ en poudre. Le mélange réactionnel est chauffé à 70° C pendant 16 heures. Après refroidissement, l'ensemble est dilué par 100 ml d'eau et 80 ml de dichlorométhane. La phase organique est décantée et lavée par 3 fois 50 ml d'eau, 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et finalement concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 1/3). On obtient une poudre blanche avec un rendement de 69%. Point de fusion : 150-152° C.

4.2) chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine :

Une solution de 0,24 g (1,35 mmole) de 2-amino-5-bromo-pyridine et de 0,50 g (1,35 mmole) de l'intermédiaire 4.1 dans 10 ml de n-butylamine est dégazée pendant 30 minutes à l'aide d'un courant d'argon avant l'addition de 0,096 g (0,083 mmole) de $Pd(PPh_3)_4$. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé pendant 16 heures sous atmosphère d'argon. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris par 100 ml d'un mélange 1/1 de dichlorométhane et d'eau. La phase organique est décantée, lavée successivement par 2 fois 50 ml d'eau, 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol : 15/1). On obtient la base libre sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 48 %.

On dissout ensuite 0,15 g (0,32 mmole) de la base libre dans 7 ml d'éthanol sec et la solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace avant l'addition goutte-à-goutte de 1,3 ml d'une solution 1N d'HCl dans l'éther éthylique anhydre. Après 30 minutes d'agitation à 23° C, la solution est concentrée à sec sous vide. Le solide apparu est repris par 10 ml d'éther éthylique sec et filtré sur Büchner, après lavage par 2 fois 10 ml d'éther éthylique sec, le solide est prélevé et séché une nuit à l'étuve à 60° C. Le chlorhydrate est ainsi obtenu sous forme d'une poudre beige claire avec un rendement de 69 %. Point de fusion : 210-212° C.

RMN ^{13}C (DMSO d6, 100 MHz, δ) : 12,02 ; 12,23 ; 13,00 ; 14,63 ; 20,55 ; 24,80 ; 25,00 ; 30,98 ; 42,72 ; 50,80 ; 53,34 ; 77,44 ; 78,28 ; 87,85 ; 107,23 ; 113,66 ; 117,17 ; 120,83 ; 120,85 ; 123,16 ; 139,76 ; 143,60 ; 145,21 ; 146,35 ; 153,80 ; 171,15.

MS (%) : 463,2 (M+1, 100).

IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1670 cm^{-1}.

Exemple 5 : chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)butyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine : 5

Dans un autoclave en inox, on dissout 0,15 g (0,32 mmole) du composé 4.2 (base libre) dans 10 ml d'éthanol en présence de 0,1 g de Pd/C à 10 %. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'hydrogène (1,5 bar) pendant 1 heure et demie à 23° C. Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration et la solution éthanolique est concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol : 5/1). La base libre est ainsi obtenue sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 54 %. Le produit est salifié dans les conditions précédemment décrites. Poudre blanche. Point de fusion : 221-223° C.

RMN ^{13}C (DMSO d6, 100 MHz, δ) : 12,04 ; 12,25 ; 13,04 ; 20,58 ; 22,28 ; 23,83 ; 25,12 ; 27,01 ; 29,84 ; 30,64 ; 31,07 ; 42,67 ; 50,75 ; 51,02 ; 55,07 ; 78,30 ; 113,59 ; 117,18 ; 120,84 ; 120,88 ; 123,18 ; 125,48 ; 133,51 ; 143,63 ; 145,31 ; 146,35 ; 153,12 ; 171,14.

MS (%) : 467,3 (M+1, 100).

IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1671 cm^{-1}.

Exemple 6 : chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine : 6

6.1) 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridineéthanol :

Une solution de 1 g (5 mmoles) de 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine (préparé à partir de la 6-amino-2,4-lutidine selon *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*,(1984), **12**, 2801-2807) dans 5 ml d'éther éthylique anhydre est additionnée goutte-à-goutte à une solution, refroidie à -20° C, de 2,47 ml (6,15 mmoles) de nBuLi (2,5M dans l'hexane) dans 10 ml d'éther éthylique anhydre. Après une heure d'agitation entre -20 et -15° C, la température interne est ramenée à 23° C et l'agitation est maintenue une

demi-heure à cette température, période pendant laquelle un précipité apparaît. Le mélange réactionnel est alors dilué par 3,5 ml de THF anhydre et sa température rabaissée à -20° C avant l'addition en une portion de 0,6 g de paraformaldéhyde. La température du milieu est ensuite ramenée à 23° C et l'agitation est maintenue une demi-heure supplémentaire. Finalement la réaction est neutralisée par l'addition de 20 ml d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par 2 fois 20 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est séchée, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 2/1). On obtient une huile incolore avec un rendement de 24 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,27 (s, 1H, OH) ; 2,14 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,41 (s, 3H, CH_3) ; 3,03 (m, 2H, CH_2) ; 4,03 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-OH) ; 5,90 (s, 2H, pyrrole) ; 6,91 (s, 1H, pyridine) ; 7,01 (s, 1H, pyridine).

6.2) p-toluènesulfonate de 6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridineéthanol :

A un mélange de 2 g (8,69 mmoles) de l'intermédiaire 6.1 et de 0,87 g (8,69 mmoles) de triéthylamine en solution dans 15 ml de dichlorométhane, refroidi à l'aide d'un bain de glace, on ajoute une solution de 1,65 g (8,69 mmoles) de chlorure de p-toluène sulfonyle dans 3 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 23° C pendant 16 heures, concentré sous vide et le résidu dilué par 40 ml d'acétate d'éthyle. Après lavage par 3 fois 20 ml d'eau suivi de 20 ml de saumure, la solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 4/1). On obtient une poudre beige avec un rendement de 71 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 2,10 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,39 (s, 3H, CH_3) ; 2,42 (s, 3H, CH_3) ; 3,14 (m, 2H, CH_2) ; 4,40 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-O) ; 5,78 (s, 2H, pyrrole) ; 6,91 (s, 1H, pyridine) ; 7,00 (s, 1H, pyridine) ; 7,56 (m, 4H, Ph).

6.3) 1-[(diméthyléthoxy)carbonyl]-4-{2-[6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]éthyl}pipérazine :

On dissout successivement 2,15 g (5,6 mmoles) de l'intermédiaire 6.2, 0,73 g (3,9 mmoles) de N-Boc-pipérazine, 3,65 g (11,2 mmoles) de carbonate de césium et 0,037 g (0,28 mmole) de LiI dans 10 ml de butanone. Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après retour à 23° C, 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 ml d'eau et 20 ml de

saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 1/1). On obtient une huile jaune foncée avec un rendement de 65 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,44 (s, 9H, tBu) ; 2,12 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,41 (s, 3H, CH_3) ; 2,44 (m, 4H, 2 CH_2) ; 2,90 (m, 4H, 2 CH_2) ; 3,41 (m, 4H, 2 CH_2) ; 5,86 (s, 2H, pyrrole) ; 6,91 (s, 1H, pyridine) ; 7,00 (s, 1H, pyridine).

6.4) 1-{2-[6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]éthyl}pipérazine :

A une solution de 5,3 g (16,5 mmoles) de l'intermédiaire 6.3 dans 150 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute goutte-à-goutte 100 ml d'une solution aqueuse d'HCl 6N. Après une heure d'agitation à 23° C, le mélange réactionnel est décanté. La phase aqueuse est recueillie, rendue basique (pH = 11) par addition d'une solution aqueuse de soude 2N et le produit est finalement extrait par 2 fois 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par 2 fois 50 ml de saumure. Après décantation, la solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une huile orange avec un rendement de 87 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 2,12 (s, 6H, 2 CH_3 pyrrole) ; 2,40 (s, 3H, CH_3), 2,50 (m, 4H, 2 CH_2) ; 2,86 (m, 8H, 4 CH_2) ; 5,84 (s, 2H, pyrrole) ; 6,84 (s, 1H, pyridine) ; 7,00 (s, 1H, pyridine).

6.5) 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-{2-[6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]éthyl}pipérazine :

On ajoute 1,65 g (10,2 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole à une solution de 2,5 g (10 mmoles) de l'acide 3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-carboxylique (Trolox) dans 20 ml de THF. Après une heure d'agitation à 23° C, une solution de 2,2 g (10 mmoles) de l'intermédiaire 6.4 dans 10 ml de THF est additionnée goutte-à-goutte en 10 minutes. Le mélange réactionnel est agité à 23° C pendant 16 heures et finalement concentré sous vide. Le résidu est alors dissous dans 100 ml d'un mélange dichlorométhane/eau (2/1). Après décantation, la solution organique est successivement lavée par 2 fois 20 ml d'eau, 20 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et finalement concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 1/5). On obtient une poudre blanche avec un rendement de 70 %. Point de fusion : 82-84° C.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,58-3,04 (m, 30H, Trolox + 2 CH_3 pyrrole + 4 CH_2), 3,60 (m, 2H, CH_2), 4,00 (m, 2H, CH_2), 5,88 (s, 2H, pyrrole), 6,84 (s, 1H, pyridine), 6,98 (s, 1H, pyridine).

6.6) chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.6, l'intermédiaire 6.5 remplaçant l'intermédiaire 1.5. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 40 % après salification. Point de fusion : 179-182° C.

RMN ^1H (pyridine d5, 400 MHz, δ) : 0,97-1,93 (m, 16H, Trolox), 1,35 (s, 3H, CH_3 pyridine), 2,10 (m, 3H, CH_2 + 1/2 CH_2), 2,30 (m, 2H, CH_2), 2,40 (m, 3H, CH_2 + 1/2 CH_2), 2,95 (s large, 1H, 1/2 CH_2), 3,19 (s large, 1H, 1/2 CH_2), 3,59 (s large, 2H, CH_2), 5,67 (s, 1H, pyridine), 5,85 (s, 1H, pyridine). IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1662 cm^{-1}.

Exemple 7 : chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-6-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine : 7

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.2, la 2-amino-6-bromo-pyridine remplaçant 2-amino-5-bromo-pyridine. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle. Point de fusion : 172-175° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 3H, CH_3) ; 1,95 (s, 3H, CH_3) ; 2,00 (m, 2H, Ω CH_2-CH_2) ; 2,05 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 2,55 (m, 2H, Ω CH_2-CH_2) ; 3,15 (m, 4H, CH_2N) ; 3,35 (m, 4H, CH_2N) ; 3,50 (m, 4H, CH_2-CH_2-C...C-) ; 6,80 (m, 2H, pyridine) ; 7,55 (s large, 1H, NH^+) ; 7,80 (m, 1H, pyridine) ; 8,00 (s large, 1H, NH^+).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1656 cm^{-1}.

Exemple 8 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-methoxy-benzamide : 8

8.1) 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, le 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane remplaçant le 4-bromobutyrate de triméthyle. On obtient une huile jaune avec un rendement de 62 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,52 (m, 2H, CH_2) ; 1,78 (m, 2H, CH_2) ; 2,11 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,39 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,72 (t, 2H, CH_2, J = 7,02 Hz) ; 2,79 (t, 2H, CH_2, J = 7,62 Hz) ; 5,87 (s, 2H, pyrrole) ; 6,85 (s, 1H, pyridine) ; 6,98 (s, 1H, pyridine).

8.2) N-{4[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]butyl}-2-hydroxy-5-méthoxy benzamide :

A une solution de 0,336 g (2 mmoles) d'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 0,515 g (2 mmoles) d'intermédiaire 8.1, 0,3 ml de triéthylamine, 0,27 g (2 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et 0,383 g (2 mmoles) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide. Après avoir agité le mélange réactionnel une nuit à 25° C, on dilue l'ensemble avec 40 ml d'eau et l'agitation est maintenue 10 minutes supplémentaires. Le produit est finalement extrait à l'aide de 2 fois 50 ml de dichlorométhane. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant acétate d'éthyle/heptane : 7/3) pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 47 %.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,56 (m, 2H, CH_2) ; 1,71 (m, 2H, CH_2) ; 2,00 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,34 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,73 (m, 2H, CH_2) ; 3,30 (m, 2H, CH_2) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3) ; 5,75 (s, 2H, pyrrole) ; 6,80-7,38 (m, 5H, arom.) ; 8,83 (t large, 1H, CONH, J = 5,44 Hz) ; 12,20 (s large, 1H, OH arom.).

8.3) chlorhydrate de N-[(6-amino-4-methyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-methoxy-benzamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1.6, l'intermédiaire 8.2 remplaçant l'intermédiaire 1.5. On obtient un solide couleur mauve avec un rendement de 29 %. Point de fusion : 131-134° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,55 (m, 2H, CH_2) ; 1,69 (m, 2H, CH_2) ; 2,27 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,69 (t, 2H, CH_2, J = 7,4 Hz) ; 3,31 (m, 2H, CH_2) ; 3,73 (s, 3H, OCH_3) ; 6,59-7,45 (m, 5H, arom.) ; 7,74 (s large, 2H, NH_2) ; 8,96 (t, 1H, CONH, J = 5,36 Hz), 12,20 (s large, 1H, NH^+) ; 13,93 (s large, 1H, OH arom.).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1640-1660 cm^{-1}.

Exemple 9 : N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,6-dihydroxy-benzamide : 9

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8, l'acide 2,6-dihydroxybenzoïque remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient la base libre sous la forme d'un solide rose pâle avec un rendement de 41 %. Point de fusion : 158-159° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,06-1,62 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,07 (s, 3H, CH_3 pyridine), 2,45 (m, 2H, CH_2) ; 3,34 (m, 2H, CH_2) ; 5,75 (s large, 2H, NH_2) ; 5,73-6,40 (m, 5H, arom.) ; 7,13 (s large, 1H, CONH) ; 9,00 (s large, 1H, OH) ; 12,00 (s large, 1H, OH).

Exemple 10 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-benzamide : 10

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8, l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient un solide blanc avec un rendement de 45 %. Point de fusion : 105-106° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,54 (m, 2H, CH_2) ;: 1,67 (m, 2H, CH_2) ; 2,27 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,69 (m, 2H, CH_2) ; 3,29 (m, 2H, CH_2) ; 6,59-7,24 (m, 5H, arom.) ; 7,73 (s large, 2H, NH_2) ; 8,76 (t, 1H, CONH, J = 5,16 Hz) ; 9,06 (s large, 1H, NH^+) ; 11,80 (s large, 1H, OH) ; 13,86 (s large, 1H, OH).

IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1658 cm^{-1}.

Exemple 11 : chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-benzamide : 11

11.1) 5-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino-N-{4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]butyl}-2-hydroxy benzamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 8.2, l'acide 5-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy benzoïque (*J. Med. Chem.*, (1994), **37** (6), 845-859) remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient une mousse blanche avec un rendement de 33 %.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,45 (s, 9H, tBu) ; 1,54 (m, 2H, CH_2) ; 1,65 (m, 2H, CH_2) ; 2,01 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,44 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,67 (m, 2H, CH_2) ; 3,29 (m, 2H, CH_2) ; 5,75 (s, 2H, pyrrole) ; 6,79-7,85 (m, 5H, arom.) ; 8,71 (t, 1H, CONH, J = 5,48 Hz) ; 9,11 (s large, 1H, NH-Boc) ; 11,89 (s large, 1H, OH).

11.2) chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-methyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-benzamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1.6, l'intermédiaire 11.1 remplaçant l'intermédiaire 1.5. La coupure du carbamate de

tert-butyle est effectuée dans l'éthanol en présence d'une solution aqueuse d'HCl 3N. On obtient le chlorhydrate sous forme d'un solide beige clair avec un rendement de 15 %. Point de fusion : décomposition à 180° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,58 (m, 4H, CH_2) ; 2,37 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,59 (m, 2H, CH_2) ; 3,34 (m, 2H, CH_2) ; 6,62 (s, 2H, pyridine) ; 7,08-7,85 (m, 3H, arom.) ; 7,76 (s large, 2H, NH_2) ; 8,85 (t, 1H, CONH, J = 5,48 Hz) ; 10,09 (s large, 1H, NH^+) ; 10,29 (s large, 2H, NH_2 aniline) ; 12,28 (s large, 1H, OH).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1662 cm^{-1}.

Exemple 12 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthyl-benzamide : 12

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8, l'acide 2,5-dihydroxy-3-méthyl benzoïque (*Can. J. Chem.*, (1972), **50**, 1276-82) remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient un solide beige avec un rendement de 43%. Point de fusion : 189-190° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,53 (m, 2H, CH_2) ; 1,67 (m, 2H, CH_2) ; 2,07 (s, 3H, CH_3 phénol) ; 2,27 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,67 (m, 2H, CH_2) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 6,58-7,05 (m, 4H, arom.) ; 7,74 (s large, 2H, NH_2) ; 8,80 (s large, 1H, CONH) ; 8,93 (s large, 1H, OH) ; 12,47 (s, 1H, OH) ; 13,90 (s large, 1H, NH^+).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1630 cm^{-1}.

Exemple 13 : N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide : 13

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8, l'acide 2,5-dihydroxy-3-isopropyl benzoïque (préparé selon la méthode décrite dans *Can. J. Chem.*, (1972), **50**, 1276-82) remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient un solide rose pâle avec un rendement de 14 %. Point de fusion : 164-165° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,13 (d, 6H, CH_3 (isopropyle), J = 6,5 Hz) ; 1,52-1,60 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,08 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,44 (m, 2H, CH_2) ; 3,19 (m, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 5,66 (s, 2H, NH_2) ; 6,05 (s, 1H, pyridine) ; 6,18 (s, 1H, pyridine) ; 6,82 (s, 1H, arom.) ; 7,04 (s, 1H, arom.) ; 8,74 (s large, 1H, CONH) ; 8,88 (s large, 1H, OH) ; 12,69 (s large, 1H, OH).

Exemple 14 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzamide : 14

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8, l'acide 2,4-diméthoxy-6-hydroxy benzoïque remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient un solide blanc avec un rendement de 27 %. Point de fusion : 183-184° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,52 (m, 2H, CH_2) ; 1,65 (m, 2H, CH_2) ; 2,25 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,67 (m, 2H, CH_2) ; 3,31 (m, 2H, CH_2) ; 3,74 (s, 3H, OCH_3) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 6,05 (s, 1H, pyridine) ; 6,10 (s, 1H, pyridine) ; 7,60 (m, 2H, arom.) ; 7,76 (s large, 2H, NH_2) ; 8,57 (t large, 1H, CONH, J = 5,37 Hz) ; 14,02 (s large, 1H, NH^+) ; 14,40 (s, 1H, OH).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1661 cm^{-1}.

Exemple 15 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxy-benzamide : 15

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 8, l'acide 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoïque remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. On obtient un solide blanc avec un rendement de 53 %. Point de fusion : 259-260° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,38 (s, 18H, 2 x tBu) ; 1,55 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,36 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,57 (m, 2H, CH_2) ; 3,23 (m, 2H, CH_2) ; 6,60 (s, 2H, pyridine) ; 7,39 (s, 1H, NH^+) ; 7,56 (s, 2H, arom.) ; 7,73 (s large, 2H, NH_2) ; 8,31 (t, 1H, CONH, J = 5,6 Hz) ; 13,91 (s, 1H, OH).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1662 cm-1.

Exemple 16 : chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide : 16

16.1) 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridine-heptanol :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.1, le dérivé triméthylsilylé du 6-bromo-1-hexanol (*J. Org. Chem.*, (1988), **53** (12), 2732-7) remplaçant le 2-(3-chloropropoxy)tétrahydro-2H-pyranne. Le produit brut obtenu est ensuite dissous dans du THF et traité par une solution (1M dans le THF) de fluorure de tétrabutylammonium (1,2-1,5 éq.) à 20° C. Après une heure d'agitation, on ajoute goutte à goutte une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est finalement concentré sous vide et le résidu repris par du dichlorométhane. La phase organique est

lavée par de l'eau suivi de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol : 98/2). On obtient une huile jaune clair avec un rendement de 79 %.

16.2) chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires successifs 2.3 à 2.6, à partir du dérivé alcoolique 16.1 au lieu de l'intermédiaire 2.2. Poudre blanche. Point de fusion : 149-151° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,20-1,45 (m, 22H, 2 x tBu + 2 x CH_2) ; 1,56 (s large, 2H, CH_2) ; 1,64 (s large, 2H, CH_2) ; 2,23 (t, 2H, CH_2) ; 2,27 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,63 (t, 2H, CH_2) ; 6,57 (s, 1H, pyridine) ; 6,59 (s, 1H) ; 7,39 (s, 2H, arom.) ; 7,72 (s large, 2H, NH_2) ; 9,59 (s, 1H) ; 13,78 (s, 1H, NH^+).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1656 cm^{-1}.

Exemple 17 : chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide : 17

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **16**, le dérivé triméthylsilylé du 5-chloro-1-pentanol (préparé selon *J. Org. Chem.*, (1988), **53** (12), 2732-7) remplaçant le dérivé triméthylsilyl du 6-bromo-1-hexanol. Solide blanc cassé. Point de fusion : 101-103° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,34 (m, 20H, 2 x tBu + CH_2) ; 1,57 (m, 2H, CH_2) ; 1,65 (m, 2H, CH_2) ; 2,25 (m, 5H, CH_2 + CH_3 pyridine) ; 2,65 (t, 2H, CH_2) ; 6,59 (s, 2H, pyridine + OH) ; 6,72 (s, 1H, pyridine) ; 7,39 (s, 2H, arom.) ; 7,74 (s large, 2H, NH_2) ; 9,61 (s, 1H, CO-NH) ; 13,82 (s, 1H, NH^+).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1661 cm^{-1}.

Exemple 18 : chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide : 18

18.1) Acide 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridine acétique :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.1, le gaz carbonique remplaçant le 2-(3-chloropropoxy)tétrahydro-2H-pyranne. Le brut réactionnel est purifié sur une colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol : 95/5). On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 45 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 2,15 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 2,50 (s, 3H, CH_3) ; 3,90 (s, 2H, CH_2) ; 5,90 (s, 2H, pyrrole) ; 7,00 (s, 1H, pyridine) ; 7,10 (s, 1H, pyridine) ; 8,0-9,0 (bosse, CO_2H).

18.2) chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les intermédiaires 1.5 et 1.6. Solide couleur blanc cassé. Point de fusion : 258-260° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 x tBu) ; 2,45 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 3,95 (s, 2H, CH_2) ; 6,80 (d, 2H, pyridine) ; 6,95 (s, 1H, CO-NH) ; 7,55 (s, 2H, arom.) ; 8,00 (s large, 1H, OH) ; 10,40 (s, 1H, NH^+).

Exemple 19 : chlorhydrate de α-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-pentynamide : 19

19.1) N-(4-diméthylaminophényl)-α-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-4-pentynamide :

A une suspension de 1 g (4,78 mmoles) du dichlorhydrate de N,N diméthyl-1,4-phénylènediamine dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,73 ml (5,26 mmoles) de triéthylamine, 0,71 g (5,26 mmoles) d'hydroxybenzotriazole, 1,02 g (4,78 mmoles) d'acide 2-*tert*-butoxycarbonylamino-pent-4-ynoïque et 2,014 g (10,52 mmoles) de chlorhydrate de 1(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl carbodiimide. Le mélange réactionnel est agité 16 heures à 23° C et finalement dilué par 50 ml d'eau. La phase organique est décantée et lavée par 3 x 50 ml d'eau suivi de 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol : 30/0,5). On obtient un solide beige avec un rendement de 56 % (0,88 g).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,40 (s, 9H, tBu) ; 2,10 (m, 1H, CH) ; 2,75 (m, 2H, CH_2) ; 2,90 (s, 6H, 2 x CH_3N) ; 4,40 (m, 1H, CH-CO) ; 5,45 (d large, 1H, NH) ; 6,70 (m, 2H, arom.) ; 7,30 (m, 2H, arom.) ; 8,10 (s large, 1H, NH).

19.2) 5-(6-amino-2-pyridinyl)-N-(4-diméthylaminophényl)-α-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-4-pentynamide

L'intermédiaire 19.2 est préparé par condensation de l'intermédiaire 19.1 sur la 2-amino-6-bromo-pyridine dans des conditions expérimentales identiques à celles décrites pour la

synthèse de l'intermédiaire 4.2. On obtient un solide beige avec un rendement de 35 % (0,4 g). Point de fusion : 192-194° C.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,45 (s, 9H, tBu) ; 2,90 (s, 6H, 2 x CH_3N) ; 3,00 (m, 2H, CH_2-C...C-) ; 4,50 (m, 3H, NH_2 + CH-CO) ; 5,50 (d large, 1H, NH) ; 6,45 (d, 1H arom.) ; 6,70 (m, 3H arom.) ; 7,40 (m, 3H arom.) ; 8,10 (s large, 1H, NH).

19.3) chlorhydrate de α-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-pentynamide :

A une solution, refroidie à l'aide d'un bain de glace, de 0,4 g (0,94 mmole) de l'intermédiaire 19.2 dans un mélange de 15 ml d'éthanol et 5 ml de dichlorométhane, on ajoute 5 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N. Après 5 minutes d'agitation, l'ensemble est concentré sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par 25 ml d'eau et la phase aqueuse est lavée successivement par 20 ml d'heptane et 20 ml de dichlorométhane. Après décantation, la solution aqueuse est lyophilysée pour conduire à 0,13 g (30 %) d'un solide beige. Point de fusion > 250° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 3,00 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 3,30 (m, 2H, CH_2-C...C-) ; 4,30 (m, 1H, CH-CO) ; 7,00 (m, 2H, arom.) ; 7,55 (m, 2H, arom.) ; 7,75 (m, 2H, arom.) ; 7,85 (m, 1H, arom.).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1655 cm^{-1}.

Exemple 20 : chlorhydrate de α,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pentanamide : 20

20.1) 6-amino-α-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **5**, l'intermédiaire 19.2 remplaçant le composé 4.2. On obtient une poudre beige claire avec un rendement de 94 %. Point de fusion : 63-66° C.

RMN ^1H (CDCl3, 100 MHz, δ) : 1,50 (s, 9H, tBu) ; 1,90 (m, 4H, CH-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$) ; 2,70 (m, 2H, CH_2-Arom.) ; 2,90 (s, 6H, 2 x CH_3N) ; 4,20 (s large, 1H, CH-CO) ; 4,60 (s large, 2H, NH_2) ; 5,80 (s large, 1H, NH) ; 6,40 (m, 2H, arom.) ; 6,70 (d, 2H, arom.) ; 7,40 (m, 3H, arom.) ; 8,10 (s large, 1H, NH).

20.2) chlorhydrate de α,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinepentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.3, l'intermédiaire 20.1 remplaçant l'intermédiaire 19.2. On obtient une poudre beige très hygroscopique avec un rendement de 57 % (0,66 g).

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,85 (m, 4H, CH-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$) ; 2,75 (m, 2H, CH_2-Arom.) ; 3,10 (s, 6H, 2 x CH_3N) ; 4,20 (s large, 1H, CH-CO) ; 6,70 (d, 2H, arom.) ; 7,70 (s large, 2H, NH^+) ; 7,80 (m, 3H, arom. + NH^+) ; 7,90 (s large, 2H, NH^+) ; 8,50 (s large, 3H, arom.) ; 11,45 (s large, 1H, NH^+) ; 14,40 (s large, 1H, NH^+).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1659 cm^{-1}.

<u>Exemple 21</u> : chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide : <u>21</u>

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **<u>17</u>**, la N,N-diméthyl-p-phénylènediamine remplaçant le 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol. Solide gris hygroscopique.

RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz, δ) : 1,43 (m, 2H, CH_2) ; 1,72 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 2,34 (t, 2H, CH_2) ; 2,55 (t, 2H, CH_2) ; 2,90 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 6,25 (s, 1H, pyridine) ; 6,36 (s, 1H, pyridine) ; 6,77 (d, 2H, arom.) ; 7,35 (d, 2H, arom.).
MS : MH+ = 341,2.

<u>Exemple 22</u> : chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide : <u>22</u>

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **<u>16</u>**, la N,N-diméthyl-p-phénylènediamine remplaçant le 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol. Solide jaunâtre hygroscopique.

RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz, δ) : 1,48 (s large, 4H, 2 x CH_2) ; 1,74 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,37 (s, 3H, CH_3) ; 2,44 (t, 2H, CH_2) ; 2,73 (t, 2H, CH_2) ; 3,30 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 6,64 (s, 1H, pyridine) ; 6,66 (s, 1H, pyridine) ; 7,64 (d, 2H, arom.) ; 7,84 (d, 2H, arom.).
MS : MH+ = 355,2.

Exemple 23 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide : 23

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **8**, l'acide pipéronylique remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. Solide beige. Point de fusion : 176-178° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,51 (m, 2H, CH_2) ; 1,62 (m, 2H, CH_2) ; 2,27 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,68 (m, 2H, CH_2) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 6,07 (s, 2H, CH_2) ; 6,58 (m, 1H, arom.) ; 6,60 (s, 1H, pyridine) ; 6,95 (d, 1H, arom.) ; 7,39 (s, 1H, pyridine) ; 7,45 (d, 1H, arom.) ; 7,73 (s large, 2H, NH_2) ; 8,35 (t, 1H, CONH) ; 13,92 (s large, 1H, NH+).
MS : MH+ = 328,2.

Exemple 24 : chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide : 24

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **1**, la N,N-diméthyl-p-phénylènediamine remplaçant le 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol. Solide gris hygroscopique.

RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz, δ) : 1,72 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 2,35 (t, 2H, CH_2) ; 2,56 (t, 2H, CH_2) ; 2,88 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 6,24 (s, 1H, pyridine) ; 6,35 (s, 1H, pyridine) ; 6,76 (d, 2H, arom.) ; 7,34 (d, 2H, arom.).
MS : MH+ = 327,2.

Exemple 25 : chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide : 25

25.1) 2-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl)]acétamide :

L'intermédiaire 25.1 est obtenu après coupure de la fonction *tert*-butoxycarbonyle (voir T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)) du N-[4-(diméthylamino)phényl)]-2-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-acétamide, lui-même préparé selon un protocole expérimental décrit dans *Synth. Commun.*, (1993), **23** (9), 1339-1349. Solide blanc. Point de fusion : 166-168° C.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,60 (s large, 2H, NH_2) ; 2,90 (s, 6H, 2 x CH_3) ; 3,45 (s, 2H, CH_2) ; 6,70 (d, 2H, arom.) ; 7,45 (d, 2H arom.) ; 9,10 (s large, 1H, NH).

25.2) 2-(3,3-diméthoxypropyl)-6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl pyridine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, le diméthylacétal du bromoacétaldéhyde remplaçant le 4-bromobutyrate de triméthyle. On obtient une huile jaune avec un rendement de 72 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 1,90 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-$CH(OCH_3)_2$) ; 2,10 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,40 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,80 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-Arom.) ; 3,30 (s, 6H, 2 x CH_3-O) ; 4,40 (t, 1H, $\underline{CH}(OCH_3)_2$) ; 5,80 (s, 2H, pyrrole) ; 6,90 (d, 2H, pyridine).

25.3) 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridine propanol :

Une solution de 0,3 g (10,4 mmoles) de l'intermédiaire 25.2 dans un mélange de 20 ml d'acide acétique et 10 ml d'une solution aqueuse de HCl 1N est agitée 18 heures à 23° C. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide et le résidu dissous dans 50 ml d'eau. La solution aqueuse est amenée à pH 9-10 par addition de $NaHCO_3$ et elle est extraite par 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont collectées et lavées par 100 ml d'eau suivi de 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration sous vide, le résidu est purifié sur une colonne de silice flash (éluant : acétate d'éthyle / heptane : 1/3). On obtient 0,1 g d'une huile incolore (40 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 2,10 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,40 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 3,00 (m, 4H, CH_2-CH_2) ; 5,80 (s, 2H, pyrrole) ; 6,90 (d, 2H, pyridine) ; 9,80 (s, 1H, CHO).

25.4) {{4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]butyl}amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]acétamide :

A une solution de 0,33 g (1,69 mmole) de l'intermédiaire 25.1 dans 20 ml de dichloro-1,2-éthane anhydre, on ajoute 1 g de tamis moléculaire 4 Å pulvérulent activé et 0,6 g (2,79 mmoles) de triacétoxyborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est refroidi à −15° C et on ajoute goutte-à-goutte 0,45 g (1,86 mmole) de l'aldéhyde 25.3 dissous dans 10 ml de dichloro-1,2 éthane anhydre. Après agitation pendant 18 heures à 23° C, le mélange est dilué par 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, agité et décanté. La phase aqueuse est de nouveau extraite par 2 x 50 ml de dichlorométhane. Finalement, toutes les phases organiques sont collectées et lavées par 100 ml de saumure. Cette

solution organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est alors purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol : 20/1). On obtient une huile incolore avec un rendement de 15 % (0,12 g).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) : 2,00 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-pyridine) ; 2,10 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,30 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,40 (s large, 1H, NH) ; 2,80 (m, 4H, CH_2-CH_2-N) ; 2,90 (s, 6H, 2 x CH_3-N) ; 3,35 (s, 2H, N-CH_2-C=O) ; 5,80 (s, 2H, pyrrole) ; 6,70 (d, 2H, arom.) ; 6,90 (d, 2H, pyridine) ; 7,40 (d, 2H, arom.) ; 9,10 (s large, 1H, NHCO).

25.5) {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide:

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1.6, l'intermédiaire 25.4 remplaçant l'intermédiaire 1.5. On obtient, après chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/éthanol/ammoniaque (20 %) : 20/0,5/0,5), un solide blanc avec un rendement de 46 %.

25.6) chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide:

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.3, l'intermédiaire 25.5 remplaçant l'intermédiaire 19.2. On obtient une poudre beige très hygroscopique avec un rendement de 65 % (0,038 g).

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 2,10 (m, 2H, -CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-) ; 2,30 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,80 (m, 2H, -CH_2-N) ; 3,15 (m, 2H, CH_2-arom.) ; 3,25 (s, 6H, 2 x CH_3-N) ; 4,10 (s, 2H, N-CH_2-C=O) ; 6,60 (d, 2H, pyridine) ; 7,55 (d, 2H, arom.) ; 7,65 (d, 2H, arom.).

MS : MH+ = 341.

<u>Exemple 26</u> : chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine : <u>26</u>

26.1) 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-N-[3-(4-hydroxy-3-methoxy-phényl)2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine :

A une solution de 0,39 g (1,5 mmole) de l'intermédiaire 8.1 dans 15 ml de méthanol, on ajoute 0,27 g (1,5 mmole) de 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde et 2 g de tamis moléculaire 3 Å activé. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à 20° C avant

l'addition, à 0 °C, de 0,06 g (1,65 mmole) de $NaBH_4$, l'agitation est maintenue, à 20° C, 24 heures supplémentaires. Finalement l'excès d'hydrure est détruit par addition de 5 ml d'eau et le mélange est filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH à 20 % : 95/4,5/0,5). On obtient une huile brune avec un rendement de 40 %.

26.2) chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.6, l'intermédiaire 26.1 remplaçant l'intermédiaire 1.5. Solide brun. Point de fusion : 60-62 °C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,65 (m, 2H, CH_2) ; 1,72 (m, 2H, CH_2) ; 2,28 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,69 (s large, 2H, CH_2) ; 2,94 (s large, 2H, CH_2) ; 3,66 (s large, 2H, CH_2) ; 3,72 (s, 3H, CH_3-O) ; 6,10 (m, 1H, -CH=CH-CH_2) ; 6,67 (d, 1H, -CH=CH-CH_2) ; 6,82 (d, 1H, arom.) ; 6,88 (d, 1H, arom.) ; 7,00 (s, 1H, arom.) ; 7,73 (s large, 2H, NH_2) ; 8,91 (s large, 2H, NH + OH) ; 9,23 (s, 1H, NH^+).
MS : MH+ = 342,3.

Exemple 27 : chlorhydrate de 6-amino-N-[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide : 27

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.5, la 4-chloro-2-(phénylamino)-phénylamine (*Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1909), 322) remplaçant la 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol. Poudre beige. Point de fusion : 176-178° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,70 (s large, 4H, 2 x CH_2) ; 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 2,62 (t, 2H, CH_2) ; 2,95 (t, 2H, CH_2) ; 6,54 (s, 1H, pyridine) ; 6,60 (s, 1H, pyridine) ; 7,32 (s, 1H, arom.) ; 7,40-8,00 (m, 8H, arom.) ; 14,1 (s large, 1H, NHCO).
IR : $\nu_{C=O}$ (amide) : 1660 cm^{-1}.

Exemple 28 : chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-acétamide : 28

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **8**, l'acide 3,4-(méthylènedioxy)-phénylacétique remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. Solide beige. Point de fusion : 56-58° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,42 (m, 2H, CH_2) ; 1,62 (m, 2H, CH_2) ; 2,27 (s, 3H, CH_3) ; 2,61 (t, 2H, CH_2) ; 3,05 (m, 2H, CH_2) ; 3,30 (s, 2H, CH_2-CO) ; 5,95 (s, 2H, O-CH_2-O) ; 6,53 (s, 1H, pyridine) ; 6,60 (s, 1H, pyridine) ; 6,68 (d, 1H, arom.) ; 6,79 (s, 1H, arom.) ; 6,81 (d, 1H, arom.) ; 7,76 (s large, 2H, NH_2) ; 8,05 (t, 1H, NH-CO) ; 13,99 (s, 1H, NH^+).
MS : MH+ = 342,2.

Exemple 29 : fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine : 29

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **26**, le pipéronal remplaçant le 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde. Solide beige. Point de fusion : 224-226° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,58 (s, 4H, 2 x CH_2) ; 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,43 (t, 2H, CH_2) ; 2,76 (t, 2H, CH_2) ; 3,93 (s, 2H, CH_2-NH) ; 5,95 (s large, 3H, NH_2 + NH) ; 6,01 (s, 2H, O-CH_2-O) ; 6,10 (s, 1H, fumarate) ; 6,20 (s, 1H, fumarate) ; 6,50 (s, 2H, pyridine) ; 6,91 (s, 2H, arom.) ; 7,05 (s, 1H, arom.).
MS : MH+ = 314.

Exemple 30 : fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(*E*)-3-phényl-2-propényl]amine : 30

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **26**, le *trans*-cinnamaldéhyde remplaçant le 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde. Solide crème. Point de fusion : 163-165° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,61 (s large, 4H, 2 x CH_2) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (t, 2H, CH_2) ; 2,85 (t, 2H, CH_2) ; 3,63 (d, 2H, CH=CH-CH_2) ; 4,47 (s large, 1H, NH) ; 5,87 (s large, 2H, NH_2) ; 6,10 (s, 1H, fumarate) ; 6,21 (s, 1H, fumarate) ; 6,31 (m, 1H, CH=CH-CH_2) ; 6,50 (s, 2H, pyridine) ; 6,72 (d, 1H, CH=CH-CH_2) ; 7,20-7,50 (m, 5H, arom.).
MS : MH+ = 296.

Exemple 31 : fumarate de (*E*)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propènamide : 31

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **8**, l'acide 3,4-méthylènedioxycinnamique remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. Solide crème. Point de fusion : 111-113° C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,45 (m, 2H, CH_2) ; 1,61 (m, 2H, CH_2) ; 2,12 (s, 3H, CH_3) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 3,18 (m, 2H, CH_2) ; 6,05 (s, 2H, O-CH_2-O) ; 6,16 (s, 1H, fumarate) ; 6,26 (s, 1H, fumarate) ; 6,44 (d, 1H, CH=CH-CO) ; 6,60 (s, 2H, pyr.) ; 6,93 (d, 1H, arom.) ; 7,05 (d, 1H, arom.) ; 7,11 (s, 1H, arom.) ; 7,31 (d, 1H, CH=CH-CO) ; 7,97 (t, 1H, NH-CO).

MS : MH+ = 354.

Exemple 32 : 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol : 32

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **26.1**, le 2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde remplaçant le 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde. Huile ocre.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,62 (m, 2H, CH_2) ; 1,74 (m, 2H, CH_2) ; 2,21 (s, 3H, CH_3) ; 2,57 (t, 2H, CH_2, J= 7,5 Hz) ; 2,72 (t, 2H, CH_2, J= 6,85 Hz) ; 3,74 (s, 3H, O-CH_3) ; 3,96 (s, 2H, CH_2-NH) ; 4,00-5,00 (s large, 3H, NH_2 + NH) ; 6,20 (s, 1H, pyridine) ; 6,34 (s, 1H, pyridine) ; 6,60 (s, 1H, arom.) ; 6,75 (m, 2H, arom.).

MS : MH+ = 316.

Exemple 33 : N-[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]-4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]-1-butanamine : 33

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **26.1**, le 2-benzyloxy-4,5-diméthoxybenzaldéhyde remplaçant le 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde. Huile brune.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,45 (m, 2H, CH_2) ; 1,67 (m, 2H, CH_2) ; 2,01 (s, 6H, 2 x CH_3 (pyrrole)) ; 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,66 (m, 2H, CH_2) ; 3,64 (s, 2H, CH_2-NH) ; 3,66 (s, 3H, O-CH_3) ; 3,74 (s, 3H, O-CH_3) ; 4,40 (s large, 1H, NH) ; 5,07 (s, 2H, O-CH_2-Ph) ; 5,75 (s, 2H, pyridine) ; 6,70-7,50 (m, 9H, arom. + pyridine).

Exemple 34 : 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine : 34

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.6**, le composé **33** remplaçant l'intermédiaire **1.5**. On obtient la base libre sous forme d'une mousse brune.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ) : 1,66 (m, 2H, CH_2) ; 1,80 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 2,43 (m, 2H, CH_2) ; 2,86 (m, 2H, CH_2) ; 3,82 (s, 3H, O-CH_3) ; 3,86 (s, 3H, O-CH_3) ; 4,14 (s, 2H, $\underline{CH_2}$-NH) ; 5,05 (s, 2H, O-$\underline{CH_2}$-Ph) ; 5,20-6,10 (m, 3H, NH_2 + NH) ; 6,20-7,40 (m, 9H, arom. + pyridine).
MS : MH+ = 436.

Exemple 35 : 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol : 35

Ce composé est obtenu par débenzylation du composé **34** en présence d'hydrogène et de Pd/C dans des conditions classiques. Mousse beige.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,67 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,22 (s, 3H, CH_3) ; 2,60 (m, 2H, CH_2) ; 2,86 (m, 2H, CH_2) ; 3,68 (s, 3H, O-CH_3) ; 3,70 (s, 3H, O-CH_3) ; 3,97 (s, 2H, $\underline{CH_2}$-NH) ; 6,50-7,00 (m, 4H, arom. + pyridine) ; 7,21 (s large, 1H, OH) ; 9,10 (s large, 2H, NH_2) ; 14,00 (s large, 1H, NH).
MS : MH+ = 346.

Exemple 36 : fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide : 36

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé **8**, l'acide 3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-carboxylique (Trolox) remplaçant l'acide 2-hydroxy-5-méthoxy-benzoïque. Solide blanc. Point de fusion : 131-136 °C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,30-1,35 (m, 2H, CH_2) ; 1,32 (s, 3H, Trolox) ; 1,42 (m, 2H, CH_2) ; 1,70 (m, 1H, CH_2 Trolox) ; 1,90-2,10 (4 x s, 12H, 3 x CH_3 Trolox + CH_3 Pyr.) ; 2,15 (m, 1H, CH_2 Trolox) ; 2,36 (m, 2H, CH_2) ; 2,50 (m, 2H, CH_2 Trolox) ; 3,08 (m, 2H, CH_2) ; 6,08 (s large, 2H, NH_2) ; 6,11 (s, 1H, pyridine) ; 6,16 (s, 1H, pyridine) ; 6,58 (s, 1H, OH) ; 7,25 (t large, 1H, NHCO, J = 5,2 Hz).
MS : MH+ = 412.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude des effets sur la NO synthase constitutive neuronale de cervelet de rat

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur effets sur la transformation par la NO synthase de la [^{3}H]L-arginine en [^{3}H]L-citrulline en accord avec la méthode modifiée de Bredt et Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990) **87**: 682-685). Des cervelets de rats Sprague-Dawley (300 g - Charles River) sont rapidement prélevés, disséqués à 4° C et homogénéisés dans un volume de tampon d'extraction (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7.4, pepstatin A 10 mg/ml, leupeptine 10 mg/ml). Les homogénats sont ensuite centrifugés à 21000 g pendant 15 min à 4° C. Le dosage se fait dans des tubes à essai en verre dans lesquels sont distribués 100 µl de tampon d'incubation contenant 100 mM d'HEPES (pH 7,4), 2 mM d'EDTA, 2,5 mM de $CaCl_2$, 2 mM de dithiotréitol, 2 mM de NADPH réduit et 10 µg/ml de calmoduline. On ajoute 25 µl d'une solution contenant 100 nM de [^{3}H]L-arginine (Activité spécifique : 56.4 Ci/mmole, Amersham) et 40 µM de L-arginine non radioactive. La réaction est initiée en ajoutant 50 µl d'homogénat, le volume final étant de 200 µl (les 25 µl manquants sont soit de l'eau, soit le produit testé. Après 15 min, la réaction est stoppée avec 2 ml de tampon d'arrêt (20 mM d'HEPES, pH 5,5, 2 mM d'EDTA). Après passage des échantillons sur une colonne de 1 ml de résine DOWEX, la radioactivité est quantifiée par un spectromètre à scintillation liquide. Les composés des exemples 1, 3, 8, 10, 12, 13, 21, 23 à 26, 29 à 32, 34 et 35 décrits ci-dessus présentent une CI_{50} inférieure à 5 µM.

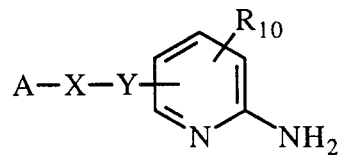
Etude des effets sur la péroxidation lipidique du cortex cérébral de rat

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de péroxidation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la péroxidation des acides gras insaturés est un bon indice de la péroxidation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) **186** : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est conservé à -80° C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g/ 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4° C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la péroxidation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37° C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de péroxidation

lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de $FeCl_2$ à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37° C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45° C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) **285**, 203-206). Les composés des exemples 1, 6, 13, 21, 24, 26 et 35 décrits ci-dessus présentent une CI_{50} inférieure à 30 µM.

REVENDICATIONS

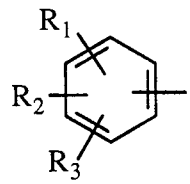
1. Produit caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale **(I)**



(I)

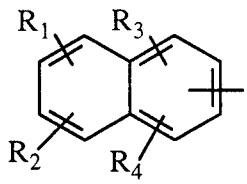
dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



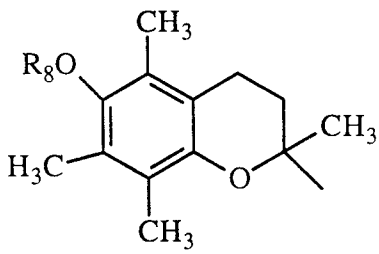
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, **aralkoxy** ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R_4, -SR_4, -S(O)R_4, -SO_2R_4, ou -NR_5R_6, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR_7-,
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R_9, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -$(CH_2)_m$-Q-, **-$(CH_2)_m$-CH=CH-Q-**, -$(CH_2)_m$-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-O-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-Q-, -$(CH_2)_m$-NH-Z-NH-C(=W)-, -$(CH_2)_m$-N=C(R_{16})-NR_{12}-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,
Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,
Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,
m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement

substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$,
n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou $-SR_{15}$, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

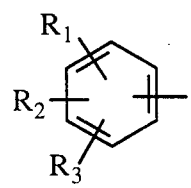
ou un sel d'un produit de formule générale (**I**).

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

A représente :

- un radical

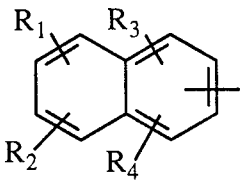


dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-NR_5R_6$, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,

R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,

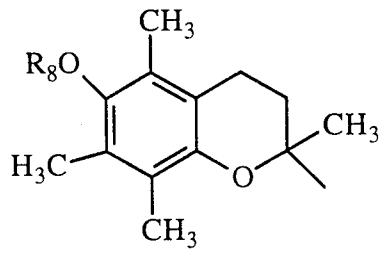
- ou un radical 3,5-di*tert*-butyl-4-hydroxyphényle ou 4-(diméthylamino)phényle,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, l'un au moins de R_1, R_2, R_3 et R_4 représentant de préférence le groupe OH,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène ;

X représente l'un des radicaux -NH-CO- ou -CO-Q-, Q représentant un radical pipérazine éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle ;

Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6, ou bien Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée et compter jusqu'à 10 atomes de carbone ;

et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

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

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;

- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)butyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-6-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-méthoxybenzamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,6-dihydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxybenzamide ;

- chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxybenzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthylbenzamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide ;

- chlorhydrate de α-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-pentynamide ;

- chlorhydrate de α,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-acetamide ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(*E*)-3-phényl-2-propényl]amine ;

- fumarate de (*E*)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propènamide ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol ;

- N-[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]-4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]-1-butanamine ;

- 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;

- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-methoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthyl-benzamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

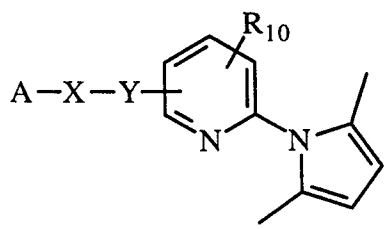
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

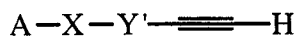
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol.

7. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale **(II)** et **(III)**



(II)

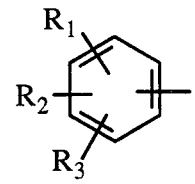


(III)

dans lesquelles :

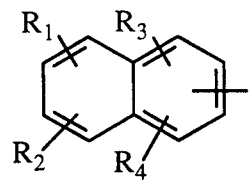
A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



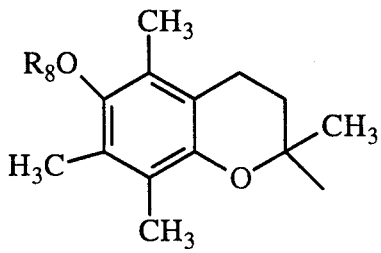
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, **aralkoxy** ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R_4, -SR_4, -S(O)R_4, -SO_2R_4, ou -NR_5R_6, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR_7-,
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R_9, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -$(CH_2)_m$-Q-, **-$(CH_2)_m$-CH=CH-Q-,** -$(CH_2)_m$-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-O-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-Q-, -$(CH_2)_m$-NH-Z-NH-C(=W)-, -$(CH_2)_m$-N=C(R_{16})-NR_{12}-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_n$-S-$(CH_2)_p$- ou -$(CH_2)_n$-NR_{13}-$(CH_2)_p$-,

n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou -SR_{15}, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et Y' représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comptant de 1 à 8 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

étant enfin entendu que, pour le composé de formule générale (III) uniquement, lorsque A représente le radical phényle, un radical phényle substitué par un ou plus des atomes halogènes ou le radical naphtyle, X ne représente pas -NH-CO- ou -CO-Q'- dans lequel Q' est le radical pipérazine.

8. A titre de médicament, un produit de formule générale **(I)** selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

10. Utilisation d'un produit de formule générale **(I)** selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.

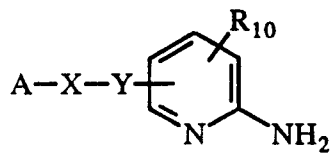
11. Utilisation d'un produit de formule générale **(I)** selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la péroxidation lipidique.

12. Utilisation d'un produit de formule générale **(I)** selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la péroxidation lipidique.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau International le 12 novembre 1999 (12.11.99);
revendications 1, 10-12 modifiées;autres revendications inchangées (14 pages)]

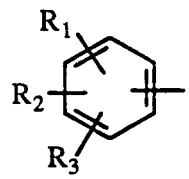
1. Produit caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale **(I)**



(I)

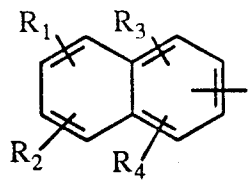
dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



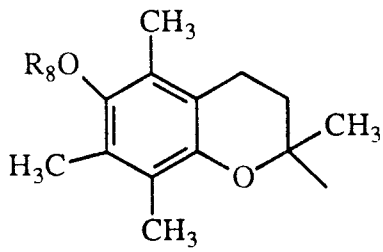
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical $-O-CO-R_4$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-SO_2R_4$, ou $-NR_5R_6$, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et $-NR_7-$,
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R_9, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -$(CH_2)_m$-Q-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-Q-, -$(CH_2)_m$-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-O-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-Q-, -$(CH_2)_m$-NH-Z-NH-C(=W)-, -$(CH_2)_m$-N=C(R_{16})-NR_{12}-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement

substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$,
n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou $-SR_{15}$, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

à l'exclusion toutefois du N-(2-amino-6-méthyl-3-pyridylméthyl)-3,4,5-triméthoxybenzamide, du N-(2-amino-3-pyridylméthyl)-3,4,5-triméthoxybenzamide et du N-(2-amino-6-méthyl-3-pyridylméthyl)-3,4,5-triéthoxybenzamide ;

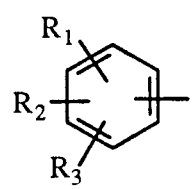
ou un sel d'un produit de formule générale **(I)**.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

A représente :

- un radical



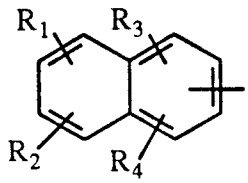
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de

carbone ou un radical $-NR_5R_6$, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,

R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,

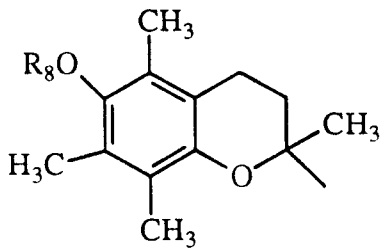
- ou un radical 3,5-di*tert*-butyl-4-hydroxyphényle ou 4-(diméthylamino)phényle,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, l'un au moins de R_1, R_2, R_3 et R_4 représentant de préférence le groupe OH,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène ;

X représente l'un des radicaux -NH-CO- ou -CO-Q-, Q représentant un radical pipérazine éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle ;

Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6, ou bien Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée et compter jusqu'à 10 atomes de carbone ;

et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

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

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)butyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-6-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-méthoxybenzamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,6-dihydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxybenzamide ;
- chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxybenzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthylbenzamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide ;

- chlorhydrate de α-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-pentynamide ;

- chlorhydrate de α,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-acetamide ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(*E*)-3-phényl-2-propényl]amine ;

- fumarate de (*E*)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propènamide ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol ;

- N-[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]-4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]-1-butanamine ;

- 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;

- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-methoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthyl-benzamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;

- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;

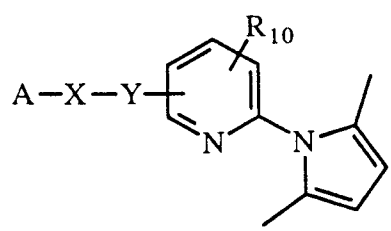
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;

- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;

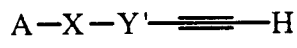
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;

- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol.

7. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale **(II)** et **(III)**



(II)

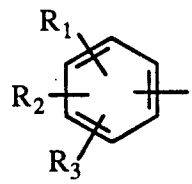


(III)

dans lesquelles :

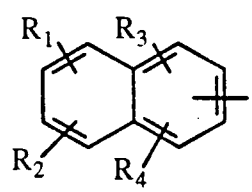
A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



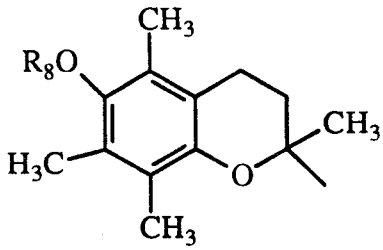
dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R_4, -SR_4, -S(O)R_4, -SO_2R_4, ou -NR_5R_6, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR_7-,
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R_9, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -$(CH_2)_m$-Q-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-Q-, -$(CH_2)_m$-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-O-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-Q-, -$(CH_2)_m$-NH-Z-NH-C(=W)-, -$(CH_2)_m$-N=C(R_{16})-NR_{12}-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_n$-S-$(CH_2)_p$- ou -$(CH_2)_n$-NR_{13}-$(CH_2)_p$-,

n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou -SR_{15}, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et Y' représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comptant de 1 à 8 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

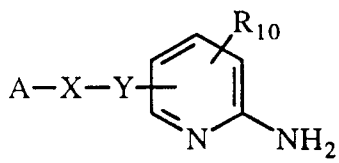
étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

étant enfin entendu que, pour le composé de formule générale **(III)** uniquement, lorsque A représente le radical phényle, un radical phényle substitué par un ou plus des atomes halogènes ou le radical naphtyle, X ne représente pas -NH-CO- ou -CO-Q'- dans lequel Q' est le radical pipérazine.

8. A titre de médicament, un produit de formule générale **(I)** selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

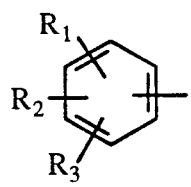
10. Utilisation d'un produit de formule générale **(I)'**



(I)'

dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

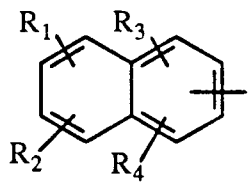
- un radical



dans lequel R_1, R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié

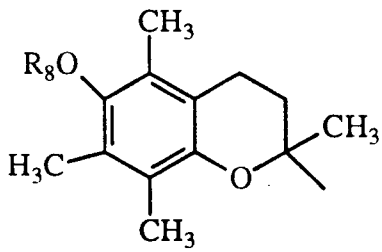
ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R_4, -SR_4, -S(O)R_4, -SO_2R_4, ou -NR_5R_6, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,
R_4 représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
et R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou NR_5R_6 constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR_7-,
R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R_9, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
R_9 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -$(CH_2)_m$-Q-, -$(CH_2)_m$-CH=CH-Q-, -$(CH_2)_m$-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-O-Q-, -$(CH_2)_m$-NR_{11}-C(=W)-NR_{12}-

Q-, $-(CH_2)_m-NH-Z-NH-C(=W)-$, $-(CH_2)_m-N=C(R_{16})-NR_{12}-$, $-(CH_2)_m-CH=CH-C(=W)-Q$ ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$,

n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO_2 ou $-SR_{15}$, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un produit de formule générale **(I)'**, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.

11. Utilisation d'un produit de formule générale **(I)'** tel que défini dans la revendication 10, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la péroxidation lipidique.

12. Utilisation d'un produit de formule générale (I)' tel que défini dans la revendication 10, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la péroxidation lipidique.