

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30419 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 417/12; A61K 31/41; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **04.05.2009**
-
- (21) N° Dépôt : **31393**
- (22) Date de Dépôt : **20.11.2008**
- (30) Données de Priorité : **28.04.2006 EP 06380099.9 ; 04.01.2007 US 60/878,386**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/054187 27.04.2007**
- (71) Demandeur(s) : **NOSCIRA, S.A., AVENIDA DE LA INDUSTRIA, 52 E-28760 TRES CANTOS - MADRID (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **MARTÍNEZ GIL, Ana ; CASTRO MORERA, Ana ; MEDINA PADILLA, Miguel ; MARTÍN APARICIO, Ester ; ALONSO CASCÓN, Mercedes ; FUERTES HUERTA, Ana ; NAVARRO RICO, María Luisa ; PÉREZ PUERTO, María José ; DEL MONTE MILLÁN, María**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **UTILISATION DE DERIVES DE N-(2-THIAZOLYL)-AMIDES EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA GSK-3**
- (57) Abrégé : La présente invention a trait à l'utilisation des dérivés de N-(2-thiazolyl)-amide pour le traitement et / ou la prophylaxie d'une maladie ou une condition dans laquelle la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3) est impliquée, en particulier les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, ou le diabète non insulino-dépendant.

ABREGE

La présente invention a trait à l'utilisation des dérivés de N-(2-thiazolyl)-amide pour le traitement et / ou la prophylaxie d'une maladie ou une condition dans laquelle la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3) est impliquée, en particulier les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, ou le diabète non insulino-dépendant.



3 0 4 1 9
0 4 MAI 2009N° 31393
du 2.11.2008**UTILISATION DE DÉRIVÉS DE N-(2-THIAZOLYL)-AMIDES EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA GSK-3****DOMAINE DE L'INVENTION**

La présente invention se rapporte à l'utilisation de dérivés de N-(2-thiazolyl)-amides pour le traitement et / ou la prophylaxie d'une maladie dans laquelle la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3) est impliquée, particulièrement les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, ou le diabète non insulino-dépendant. En outre, la présente invention présente de nouveaux inhibiteurs de GSK-3, le procédé de préparation de ces composés et les compositions pharmaceutiques les comprenant.

ARRIERE PLAN DE L'INVENTION

Les recherches de nouveaux agents thérapeutiques ont été considérablement favorisées, au cours des dernières années, par une meilleure compréhension de la structure des enzymes et d'autres biomolécules associés à des maladies cibles. Une importante catégorie d'enzymes ayant fait l'objet d'une grande étude est la protéine kinase. De nombreuses maladies sont liées à des réponses cellulaires anormales engendrées par les cas favorisés par la protéine kinase. Ces maladies comprennent les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires, les troubles neurologiques et les maladies neurodégénératives, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les allergies et l'asthme, la maladie d'Alzheimer ou les maladies liées aux hormones. Par conséquent, il ya eu un effort considérable en chimie médicinale engagé pour trouver des inhibiteurs de la protéine kinase qui peuvent agir en tant qu'agents thérapeutiques.

La Glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) est une protéine kinase à sérine / thréonine composée des isoformes α et β qui sont respectivement encodées par des gènes distincts (Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim et Kimmel, Curr. Avis Génétique CURR., 10, 508-514 (2000)). La glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) à sérine / thréonine remplit un rôle très important dans les différentes voies de signalisation liées aux récepteurs (Doble, BW, Woodgett, JR J. Cell Sci. 2003, 116:1175-1186).

Toute dérégulation dans ces voies est considérée comme un événement crucial dans le développement de plusieurs troubles répandus chez les humains, tels que le diabète de type II (Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, Expert Opin. Ther. Targerts, 2002, 6:555-561), la maladie d'Alzheimer (Grimes CA, Jope RS, Prog.Neurobiol. 2001, 65:391-426), les troubles du système nerveux central, tels que les psychoses maniaco-dépressives et les maladies neurodégénératives, les troubles inflammatoires chroniques (Hoefflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett J, Nature 2000, 406:86-90). Ces maladies peuvent être causées par, ou être engendrées par le fonctionnement anormal de certaines voies de signalisation cellulaire dans lesquelles GSK-3 joue un rôle.

Il a été établi que la -GSK-3 est responsable de la phosphorylation et la modulation de l'activité d'un certain nombre de protéines régulatrices. Ces protéines comprennent la glycogène synthase qui est l'enzyme cinétiquement limitante nécessaire pour la synthèse de la glycogène, la protéine tau liée aux Microtubules, la β -caténine associée au facteur de transcription des gènes, le facteur d'initiation de la traduction e1F2B, ainsi que le citrate lyase ATP, axin, le facteur de choc thermique -1, C-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, et CEPB α . Ces différentes protéines cibles impliquent la GSK-3 dans de nombreux aspects du métabolisme, la prolifération, la différenciation et le développement cellulaire.

Actuellement, l'inhibition de GSK-3 pourrait être une stratégie viable pour le développement de nouvelles entités médicinales destinées au traitement de ces maladies auxquelles on n'a pas encore trouvé de remèdes (Martinez A, Castro A, Dorransoro I, Alonso M, Med. Res. Rev, 2002, 22:373 -- 384) à travers le mimétisme de l'insuline, la déphosphorylation des protéines tau et le traitement amyloïde, ou la modulation transcriptionnelle, respectivement.

X

L'effet neurotoxique des peptides β amyloïde ($A\beta$) solubles et déposés est une pathologie caractéristique dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). Les études in vitro and in vivo suggèrent que les peptides $A\beta$ induisent la perte d'efficacité de la voie de signalisation Wnt, et ce mécanisme semble être médié par une déstabilisation des niveaux endogènes de la β -caténine (*Activation of Wnt Signaling Rescue neurodegeneration and behavioural impairments induced by beta-amyloid fibrils*, de Ferrari et al, Mol. Psychiatrie. 2003; 8 (2) :195-208). L'activation de la voie de signalisation Wnt par le lithium ou les ligands Wnt dans les modèles animaux et cellulaires dans la maladie d'Alzheimer diminue l'effet neurotoxique de $A\beta$ en restaurant les niveaux normaux de la β -caténine et l'expression de certains gènes de survie cibles Wnt, tels que bcl-2. Les troubles au niveau des composants de la voie Wnt pourraient déclencher certains événements qui pourraient conduire à l'apparition et le développement de la maladie d'Alzheimer (la transduction du signal au cours de la neurotoxicité amyloïde-bêta-peptide: rôle dans la maladie d'Alzheimer, Fuentealba et al., Brain Res. Rev 2004; 47 (1-3) :275-89).

La présence de la dégénérescence neurofibrillaire dans les neurones du cortex cérébral est une autre anomalie qui se produit dans le cerveau des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, et la protéine tau hyperphosphorylée semble être l'une des principales composantes de ces dépôts neuronaux (la dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer partage des déterminants antigéniques avec la protéine tau liée aux microtubules axonales, Wood JG et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986; 83 (11) :4040-3). La protéine tau est un ensemble de six isoformes de protéine associés aux microtubules qui modulent les fonctions de ces structures cellulaires dans les compartiments axonaux des neurones. La protéine tau peut être phosphorylée par différentes kinases liées aux microtubules, mais la GSK3 β et la cdk5 sont ceux dont les effets contribuent le plus à la formation de la dégénérescence neurofibrillaire (la phosphorylation de la protéine tau humaine par la kinase liée aux microtubules : GSK3 β et cdk5 sont les principaux participants, M. Flaherty et al., J. Neurosci. Res. 2000; 62:463-472). En effet, l'activité de GSK-3 semble déclencher l'assemblage des filaments qui constituent la dégénérescence neurofibrillaire (la modification de la glycogène synthase kinase 3 dans la maladie d'Alzheimer est liée à la formation de la dégénérescence neurofibrillaire, Baum et al., Mol. Chem. Neuropathol. 1996; 29 (2-3) :253-61). Ainsi, la phosphorylation de la protéine tau est un autre rôle essentiel de GSK-3 qui a une influence sur la pathologie de la maladie d'Alzheimer.

Ces faits relatifs aux événements physiologiques qui se produisent dans la maladie d'Alzheimer confirment que la GSK-3 peut être une cible importante pour le traitement de cette maladie, non seulement pour sa modulation dans la voie Wnt, mais aussi pour son influence dans la formation de la dégénérescence neurofibrillaire $A\beta$.

Une autre pathologie dans laquelle la signalisation Wnt est impliquée est la maladie de Parkinson. Une caractéristique physiologique de cette maladie est la diminution des neurones qui produisent la dopamine, bien que les raisons qui provoquent cet événement ne soient pas complètement connues. Les protéines Wnt jouent un rôle important dans le processus de différenciation de ces cellules nerveuses. La normalisation des niveaux de la β -caténine par les inhibiteurs de GSK-3 conduit à une augmentation de la différenciation des neurones dopaminergiques (inhibition de GSK-3 β / stabilisation de β -caténine dans les précurseurs mésencéphales ventrales augmente la différenciation de la dopamine dans les neurones, Castelo-Branco et al., J Cell Sci. 2004; 117 (Pt 24) :5731-7).

La GSK-3 joue également un rôle important en modulant l'action cellulaire de l'insuline à travers la phosphorylation de la glycogène synthase, l'enzyme qui catalyse la condensation des monomères de glucose pour former la glycogène. La phosphorylation de la glycogène synthase par GSK-3 et d'autres kinases conduit à son inactivation et cet événement atténue l'effet de l'insuline dans les cellules. En effet, plusieurs inhibiteurs sélectifs de GSK-3 ont démontré qu'ils sont capables d'imiter l'action de l'insuline dans les modèles in vitro et in vivo (l'action mimétique de l'insuline des inhibiteurs de la peptide synthétique phosphorylée de la glycogène synthase kinase-3, Plotkin et al., Pharmacol Exp Ther. 2003; 305 (3) :974-80). Selon ces résultats expérimentaux, l'inhibition de GSK-3 pourrait avoir

un effet thérapeutique dans le traitement de la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

En prenant en considération ce qui précède, les inhibiteurs de GSK3 représentent un traitement potentiel de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le diabète et certaines autres maladies.

La protéine tau est une famille de protéines dont le rôle principal est la promotion de la stabilité des microtubules dans les cellules. Les microtubules sont la principale composante du cytosquelette, un organe cellulaire important, particulièrement pour les neurones. Le rôle majeur du cytosquelette dans les neurones est de fournir du support structurel pour former les compartiments axonaux et somatodendritiques, qui font partie d'un réseau neuronal essentiel pour le bon fonctionnement du système nerveux central. Le cytosquelette est un élément essentiel pour la survie des neurones et de nombreuses maladies neuronales et neurodégénératives sont caractérisées par des anomalies dans ce dernier. Par conséquent, la protéine tau et d'autres protéines impliquées dans la structure du cytosquelette peuvent être des cibles prometteuses pour le traitement d'un grand nombre de maladies neurodégénératives et neuronales.

Les isoformes de la protéine tau proviennent d'un épissage alternatif des ARN messagers d'un seul gène, ce qui donne six chaînes peptidiques avec un poids moléculaire qui varie entre 50 et 70 kDa. Les protéines tau sont fortement exprimées dans le système nerveux central et périphérique, et elles sont particulièrement abondantes dans les axones des neurones, où elles contribuent à l'organisation et l'intégrité des connexions synaptiques dans le système nerveux central.

Certaines études (Brandt & Lee, *J Biol. Chem.* 1993, 268, 3414-3419 et Trinczek et al., *Mol. Biol. Cell.* 1995, 6, 1887-1902) ont démontré que la protéine tau est capable de promouvoir la nucléation, la croissance et l'assemblage des microtubules. Ces fonctions de la protéine tau sont régulées par le processus de la phosphorylation / la déphosphorylation qui se produit dans de multiples sites de leur chaîne peptidique. Plusieurs kinases sont capables de la phosphorylation de ces sites *in vitro*, même s'il existe moins de kinases capables de le faire *in vivo*. Dans les conditions physiologiques normales, il existe un équilibre entre le tau phosphorylé et déphosphorylé qui régule sa liaison aux microtubules et à d'autres protéines. Toutefois, certaines manifestations pathologiques peuvent perturber cet équilibre, en éliminant les interactions entre les microtubules et la protéine tau et le désassemblage des deux éléments du cytosquelette. Les phosphorylations dans d'autres sites de la protéine tau induisent une augmentation des interactions tau-tau et une formation ultérieure d'oligomères tau, qui s'agrègent à la dégénérescence neurofibrillaire (NFTs). Tous ces changements provoquent la destruction du système de transport des microtubules le long des axones aux synapses, ce qui provoque la dégradation de fonctions neuronales et finalement la mort cellulaire.

Ainsi, la dérégulation de la protéine tau a été considérée une caractéristique de nombreux troubles neurologiques, communément connu sous le nom de tauopathies, qui se caractérisent par une accumulation anormale de filaments tau dans le cerveau. Certaines tauopathies remarquables sont, entre autres, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la maladie de Pick, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie de Creutzfeld-Jakob, le syndrome de Down ou l'angioopathie amyloïde cérébrale à protéine prion.

Plusieurs recherches actuelles sont axées sur la relation entre la dérégulation de la protéine tau et l'accumulation des plaques amyloïdes, l'autre principal caractéristique pathologique de la maladie d'Alzheimer. Certains auteurs (Price et al, *Annu. Rev Genet*, 1998, 32, 461-493 et Selkoe, *Trends Cell Biol.* 1998, 8, 447-453) suggèrent que la pathologie amyloïde se produit en amont de la pathologie tau, bien que le mécanisme y afférent n'est pas encore clairement expliqué. On considère que les dépôts d'amyloïde bêta fibrillaire induit la phosphorylation de la protéine tau qui provoque ultérieurement, la dégénérescence neuronale.

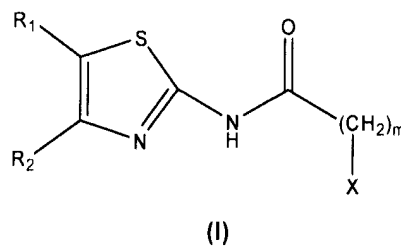
À la lumière de la fine pointe de la technologie et en tenant compte du fait que l'enzyme GSK-3, ainsi que la protéine tau sont directement impliqués dans un nombre de maladies et de troubles humains, en particulier les maladies neuronales et neurodégénératives, il s'avère nécessaire de trouver des inhibiteurs efficaces de ladite enzyme et de la phosphorylation de la protéines tau, en vue d'obtenir des médicaments efficaces pour le traitement de ces maladies et troubles.

SOMMAIRE DE L'INVENTION

La présente invention présente une famille de composés, à savoir les dérivés de N-(2-thiazolyl)-amide, définis par la formule (I), indiquée ci-dessous, démontrant un effet inhibiteur de GSK-3.

Ils peuvent désormais être utiles pour le traitement des maladies et des conditions dans lesquelles GSK-3 joue un rôle, en particulier les maladies neuronales et neurodégénératives. Plusieurs composés montrent en outre un effet inhibiteur sur la phosphorylation de la protéine tau, qui joue également un rôle important dans de nombreuses maladies neurodégénératives, de sorte que les composés de la formule (I) peuvent même avoir un double rôle pour le traitement ou la prévention des maladies neuronales et neurodégénératives.

Par conséquent, dans un premier aspect, l'invention présente l'utilisation d'un composé de la formule (I):



Dans lequel

R_1 et R_2 sont indépendamment choisis parmi H, $-NO_2$, halogène, $-NH_2$, $-CF_3$, C_1 - C_6 alkyl linéaire et $-CN$;

m est 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

X est choisi du:

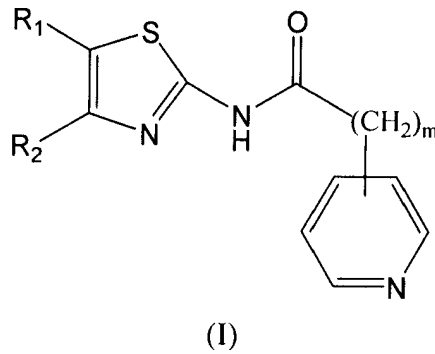
- Pyridine, lié dans les positions 2 à 6 et
- Phényle.

Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement ou la prophylaxie d'une maladie ou une condition médiée par GSK-3.

Les composés de la formule (I) peuvent être utilisés dans les essais biologiques dans lesquelles l'activité GSK-3 doit être modulée. Par conséquent, dans un autre aspect, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un composé de la formule (I) défini ci-dessus, ou tout sel ou solvate de ce dernier, en tant que réactif pour la modulation de GSK-3 dans les essais biologiques, de préférence en tant que réactif pour l'inhibition de l'activité GSK - 3.

Un autre aspect de l'invention se rapporte à une méthode pour le traitement d'une maladie dans laquelle GSK-3 est impliquée, y compris l'administration à un patient ayant besoin de ces traitements une quantité thérapeutique efficace d'un composé au moins de la formule générale (I) ou une composition pharmaceutique de ce dernier.

Un autre aspect de l'invention est un nouveau composé de la formule (I):



Dans lequel:

R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi H, -NO₂, halogène, -NH₂, -CF₃, and -CN; à la condition qu'au moins soit R₁ soit R₂ est différent de H;

m est 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ce dernier.

Selon un autre aspect, la présente invention a trait à un nouveau composé de la formule (I), destiné à être utilisé comme médicament.

Un autre aspect de la présente invention est une composition pharmaceutique, comprenant au moins un nouveau composé de la formule (I), ou tous les sels, promédicaments ou solvates pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, et un vecteur, adjuvant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

Enfin, un autre aspect de l'invention se rapporte à un procédé de préparation de nouveaux composés de la formule (I).

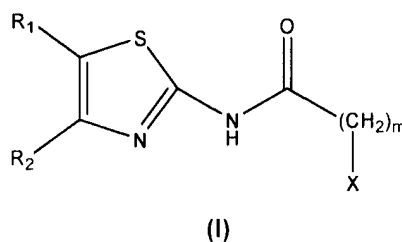
DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Dans la définition ci-dessus des composés de la formule (I), les termes suivants ont le sens indiqué:

"C1-C6 alkyl linéaire» se réfère à un radical de la chaîne hydrocarbure linéaire contenant des atomes de carbone et d'hydrogène, ne contenant aucune insaturation, ayant un à six atomes de carbone, et qui est joint au reste de la molécule par une liaison simple, e. g., méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, etc.

"Halogène" se réfère à un substituant chloro, bromo, fluoro, ou iodo.

Dans un premier aspect, l'invention présente l'utilisation d'un composé de la formule (I):



Dans lequel

R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi H, -NO₂, halogène, -NH₂, -CF₃, C₁-C₆ alkyl linéaire et -CN;

m est 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et

X est choisi parmi le groupe qui se compose du:

- Pyridine lié aux positions 2 à 6 et
- Phényle

Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ce dernier, dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie d'une maladie ou une condition méditée par la GSK-3.

Les composés préférés utilisés dans la présente invention sont ceux où X est Pyridine.

D'autres composés préférés sont ceux où m est 1, 2, 3, 4,5 ou 6.

D'autres composés préférables sont ceux où m est 1 ou 2.

D'autres composés préférables utilisés sont ceux où l'halogène est fluoro, chloro ou iodo.

D'autres composés encore plus préférables sont ceux où au moins soit R₁ soit R₂ sont différents de H.

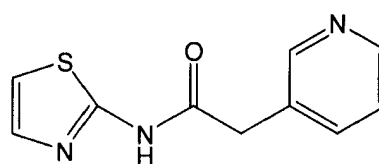
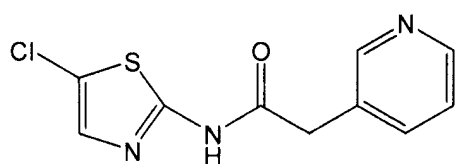
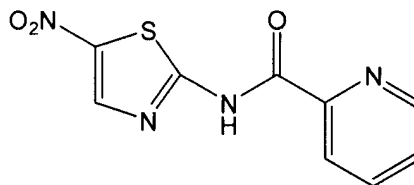
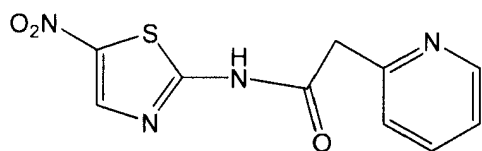
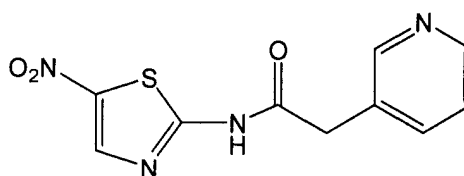
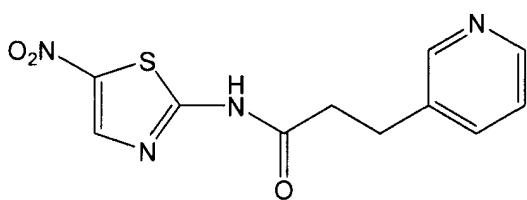
D'autres composés préférables sont ceux où soit R₁ soit R₂ est différent de H.

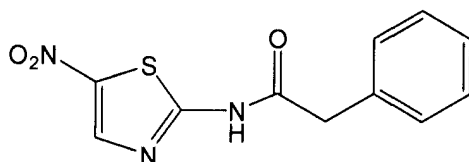
D'autres composés préférables sont ceux où soit R₁ soit R₂ est H.

De préférence, soit R₁ soit R₂ est NO₂. Aussi, les composés plus préférables sont ceux où soit R₁ soit R₂ est NO₂ et l'autre est H. d'autres composés plus préférables sont ceux où R₁ est NO₂ et R₂ est H.

D'autres composés préférables sont ceux où soit R₁ soit R₂ est Cl et l'autre est H. d'autres composés plus préférables sont ceux où R₁ est Cl et R₂ est H.

Selon un mode de réalisation, le composé de la formule (I) utilisé dans la présente invention est choisi parmi les composés suivants:





Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

Dans le cadre de la présente invention, une maladie ou une condition médiée par GSK-3, signifie toute maladie ou condition dans laquelle GSK-3 est impliquée, de préférence toute maladie ou condition nécessitant l'inhibition de GSK-3. Ces maladies ou conditions incluent, sans s'y limiter, toute maladie ou condition choisie du diabète, les conditions associées avec le diabète, les maladies chroniques neurodégénératives, y compris la démence comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la paralysie pseudo bulbaire progressive, le syndrome parkinsonien pan-encéphalitique subaiguë, le syndrome parkinsonien post-encéphalitique, l'encéphalite pugilistique, le Complexe Parkinson-SLA-Démence ou syndrome de Guam, la maladie de Pick, la maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la maladie de Creutzfeld-Jakob, angiopathie amyloïde cérébrale à protéine prion, la dégénérescence cortico-basale, la démence fronto-temporale, la maladie de Huntington, la démence liée au sida, la sclérose amyotrophique latérale, la sclérose en plaques et les maladies neuro-traumatiques telles que les accidents cérébrovasculaires aigus, l'épilepsie, les troubles de l'humeur comme la dépression, la schizophrénie et les troubles bipolaires, la psychose maniaco-dépressive, la promotion de la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral, l'hémorragie cérébrale (par exemple, en raison de l'angiopathie amyloïde cérébrale solitaire), la perte de cheveux, l'obésité, la maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose, l'hypertension, le syndrome des ovaires poly kystiques, le syndrome X, l'ischémie, les lésions cérébrales, en particulier les traumatismes crâniens, le cancer, la leucopénie, le syndrome de Down, la maladie à corps de Lewy, l'inflammation, les maladies inflammatoires chroniques, le cancer et les maladies hyperproliférantes, comme l'hyperplasias et l'immunodéficience.

Dans un mode de réalisation préférable, la maladie ou la condition est choisie de la paralysie pseudo bulbaire progressive, la maladie de Pick, la dégénérescence cortico-basale, la démence fronto-temporale, la maladie de Huntington, la sclérose amyotrophique latérale, la sclérose en plaques et les maladies telles neuro-traumatiques comme que les accidents cérébrovasculaires aigus, l'épilepsie, les troubles de l'humeur comme la dépression, la schizophrénie et les troubles bipolaires, les psychoses maniaco-dépressives, la promotion de la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral, l'hémorragie cérébrale (par exemple, en raison de l'angiopathie amyloïde cérébrale solitaire), l'obésité, le syndrome X, l'ischémie, les lésions cérébrales, en particulier les traumatismes crâniens, le syndrome de Down, la maladie de la démence à corps de Lewy, l'inflammation, les maladies inflammatoires chroniques, le cancer et les maladies hyperproliférantes comme l'hyperplasias. De préférence, la maladie ou la condition est choisi parmi la maladie d'Alzheimer, le diabète, la maladie de Parkinson, l'épilepsie et les troubles de l'humeur. Il est plus préférable que la maladie ou la condition soit choisie parmi la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'épilepsie et les troubles de l'humeur.

Sauf indication contraire, les composés de la formule (I) utilisés dans la présente invention doivent également inclure les composés qui ne diffèrent que par la présence d'un ou plusieurs atomes isotopiquement enrichis. Par exemple, les composés ayant ces structures, sauf pour le remplacement d'un hydrogène par un deutérium ou le tritium, ou le remplacement d'un carbone par un carbone enrichi ^{13}C - ou ^{14}C ou azote enrichi ^{15}N - entrent dans le cadre de cette invention.

Le terme «sels, solvates ou promédicaments pharmaceutiquement acceptables» entend tout sel, ester, solvate, ou tout autre composé pharmaceutiquement acceptable qui une fois administré par le patient, il est capable de fournir (directement ou indirectement) un composé tel que décrit ci-dessus. Toutefois, il serait souhaitable que les sels non-pharmaceutiquement acceptables entrent aussi dans le domaine de l'invention puisqu'ils peuvent être utiles dans la préparation des sels pharmaceutiquement acceptables. La préparation des sels, dérivés et promédicaments peut être effectuée par des méthodes connues dans l'art.

Par exemple, les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de la formule (I) sont synthétisés à partir de la molécule mère qui contient une partie acide ou de base exprimée par des méthodes chimiques classiques. En général, ces sels sont, par exemple, préparés par la réaction de l'acide-base libre ou de base de composés avec une quantité stœchiométrique de la base ou de l'acide approprié dans l'eau ou dans un solvant organique ou dans un mélange des deux. En général, les milieux non-aqueux comme l'éther, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, l'isopropanol ou de l'acétonitrile sont préférables. Les exemples de sels acides comprennent les sels d'acides inorganiques comme, par exemple, le chlorhydrate, le bromhydrate, l'hydroiodide, le sulfate, le nitrate, le phosphate, et des sels d'acides organiques comme, par exemple, l'acétate, le maléate, le fumarate, le citrate, l'oxalate, le succinate, le tartrate, le malate, le mandelate, et le methanesulphonate p-toluenesulphonate. Les exemples de sels alcalins incluent les sels inorganiques tels que, par exemple, le sodium, le potassium, le calcium, l'ammonium, le magnésium, l'aluminium et les sels de lithium, et les sels alcalins organiques comme, par exemple, l'éthylènediamine, l'éthanolamine, N, N-dialkyléthanolamine, le triéthanolamine, la glucamine et de sels des acides aminés de base.

Les dérivés préférables sont ceux qui favorisent la biodisponibilité des composés de cette invention lorsque ces composés sont administrés à un patient (par exemple, la possibilité pour un composé administré par voie orale d'être absorbé plus facilement dans le sang) ou qui améliorent le déblocage de la molécule mère à un compartiment biologique (par exemple, le cerveau ou le système lymphatique) par rapport à l'espèce mère.

Les composés de la formule (I) utilisés dans l'invention peuvent être sous forme cristalline soit en tant que composés libres ou en tant que solvates (par exemple, hydrates), et il est prévu que les deux formes entrent dans le cadre de la présente invention. Les méthodes de solvation sont généralement connues dans l'art. Les solvates convenables sont les solvates pharmaceutiquement acceptables. Dans un mode de réalisation, le solvate est un hydrate.

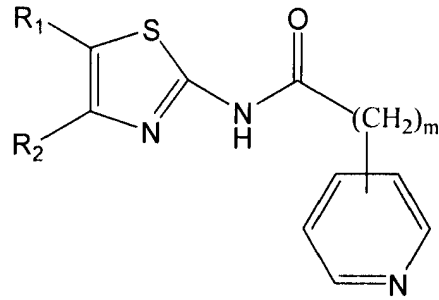
Les composés de la formule (I) ou leurs sels ou solvates sont de préférence en forme substantiellement pure ou en forme pharmaceutiquement acceptable. Par la forme pharmaceutiquement acceptable, on entend, entre autres, ayant un niveau de pureté pharmaceutiquement acceptable en exclusion des additifs pharmaceutiques normaux tels que les diluants et les vecteurs, et ne comprenant aucun élément considéré toxique à des doses normales. Le degré de pureté de la substance médicamenteuse est de préférence supérieur à 50%, de préférence au-dessus de 70%, de préférence au-dessus de 90%. Dans un mode de réalisation préférable, il est au-dessus de 95% du composé de la formule (I), ou de ses sels, solvates ou promédicaments de ce dernier.

Les composés utilisés dans l'invention représentée par la formule (I) décrite ci-dessus peuvent comprendre les énantiomères selon la présence de centres chiraux ou d'isomères selon la présence de liaisons multiples (par exemple, Z, E). Les isomères, les énantiomères ou les diastereoisomères solitaires et les mélanges de ceux-ci entrent dans le cadre de la présente invention.

Les composés de la formule (I) peuvent être utilisés dans les essais biologiques dans lesquels l'activité GSK-3 doit être modulée. Par conséquent, dans un autre aspect, l'invention a trait à l'utilisation d'un composé de la formule (I) défini ci-dessus, ou tout sel ou solvate de ce dernier, en tant que réactif pour la modulation de GSK-3 dans les essais biologiques, de préférence en tant que réactif pour l'inhibition de l'activité GSK - 3.

Un autre aspect de l'invention se rapporte à une méthode de traitement ou de prévention d'une maladie, trouble ou condition dans laquelle GSK-3 est impliquée, ladite méthode comprenant l'administration à un patient ayant besoin de ces traitements thérapeutiques une quantité efficace d'au moins un composé de la formule générale (I) ou de tout autre sel ou solvate de ce dernier, ou une composition pharmaceutique de ce dernier.

Un autre aspect de l'invention se rapporte à un nouveau composé de la formule (I):



Dans lequel:

R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi H, -NO₂, halogène, -NH₂, -CF₃, and -CN; à la condition qu'au moins soit R₁ soit R₂ est différent de H;

m est 0, 1, 2, 3, 4,5 ou 6.

Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ce dernier.

Les composés préférés sont ceux où m est 1, 2, 3, 4,5 ou 6.

Les composés préférés sont ceux où m est 1 ou 2.

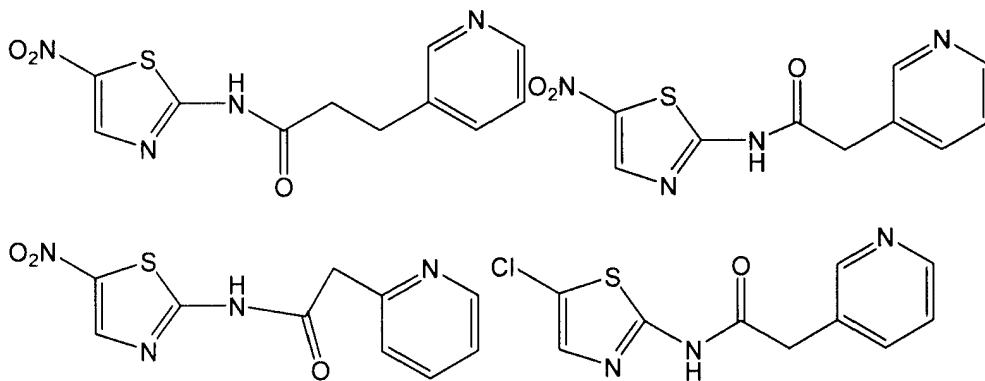
D'autres composés préférés utilisés sont ceux où l'halogène est fluoro, chloro ou iodo.

D'autres composés préférés sont ceux où soit R₁ soit R₂ est H.

De préférence, soit R₁ soit R₂ est NO₂. Aussi, les composés plus préférés sont ceux où soit R₁ soit R₂ est NO₂ et l'autre est H. d'autres composés plus préférés sont ceux où R₁ est NO₂ et R₂ est H.

D'autres composés préférés sont ceux où soit R₁ soit R₂ est Cl et l'autre est H. d'autres composés plus préférés sont ceux où R₁ est Cl et R₂ est H.

Selon un mode de réalisation préférable, le composé de la formule (I) est choisi parmi les composés suivants:



Ou de tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ce dernier.

Sauf indication contraire, les nouveaux composés de la formule (I) utilisés dans la présente invention doivent également inclure les composés qui ne diffèrent que par la présence d'un ou plusieurs atomes isotopiquement enrichis. Par exemple, les composés ayant ces structures, sauf pour le remplacement d'un hydrogène par un deutérium ou le tritium, ou le remplacement d'un carbone par un carbone enrichi ¹³C- ou ¹⁴C ou azote enrichi ¹⁵N- entrent dans le cadre de cette invention.

Le terme «sels, solvates ou promédicaments pharmaceutiquement acceptables» entend tout sel, ester, solvate, ou tout autre composé pharmaceutiquement acceptable qui une fois administré par le

patient, il est capable de fournir (directement ou indirectement) un composé tel que décrit ci-dessus. Toutefois, il serait souhaitable que les sels non-pharmaceutiquement acceptables entrent aussi dans le domaine de l'invention puisqu'ils peuvent être utiles dans la préparation de sels pharmaceutiquement acceptables. La préparation de sels, dérivés et promédicaments peut être effectuée par des méthodes connues dans l'art.

Par exemple, les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de la formule (I) sont synthétisés à partir de la molécule mère qui contient une partie acide ou de base exprimée par des méthodes chimiques classiques. En général, ces sels sont, par exemple, préparés par la réaction de l'acide base libre ou de base de composés avec une quantité stœchiométrique de la base ou de l'acide approprié dans l'eau ou dans un solvant organique ou dans un mélange des deux. En général, les milieux non-aqueux comme l'éther, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, l'isopropanol ou de l'acétonitrile sont préférables. Les exemples de sels acides comprennent les sels d'acides inorganiques comme, par exemple, le chlorhydrate, le bromhydrate, l'hydroiodide, le sulfate, le nitrate, le phosphate, et des sels d'acides organiques comme, par exemple, l'acétate, le maléate, le fumarate, le citrate, l'oxalate, le succinate, le tartrate, le malate, le mandelate, et le methanesulphonate p-toluenesulphonate. Les exemples de sels alcalins incluent les sels inorganiques tels que, par exemple, le sodium, le potassium, le calcium, l'ammonium, le magnésium, l'aluminium et les sels de lithium, et les sels alcalins organiques comme, par exemple, l'éthylènediamine, l'éthanolamine, N, N-dialkyléthanolamine, le triéthanolamine, la glucamine et de sels acides aminés de base.

Les dérivés préférables sont ceux qui favorisent la biodisponibilité des composés de cette invention lorsque ces composés sont administrés à un patient (par exemple, la possibilité pour un composé administré par voie orale d'être absorbé plus facilement dans le sang) ou qui améliorent le déblocage de la molécule mère à un compartiment biologique (par exemple, le cerveau ou le système lymphatique) par rapport à l'espèce mère.

Les nouveaux composés de la formule (I) utilisés dans l'invention peuvent être sous forme cristalline soit en tant que composés libres ou en tant que solvates (par exemple, hydrates) et il est prévu que les deux formes entrent dans le cadre de la présente invention. Les méthodes de solvatation sont généralement connues dans l'art. Les solvates convenables sont les solvates pharmaceutiquement acceptables. Dans un mode de réalisation, le solvate est un hydrate.

Les nouveaux composés de la formule (I) ou leurs sels ou solvates sont de préférence en forme substantiellement pure ou en forme pharmaceutiquement acceptable. Par la forme pharmaceutiquement acceptable, on entend, entre autres, ayant un niveau pharmaceutiquement acceptable de pureté pharmaceutique en exclusion des additifs pharmaceutiques normaux tels que les diluants et les vecteurs, et ne comprenant aucun élément considéré toxique à des doses normales. Le degré de pureté de la substance médicamenteuse est de préférence supérieur à 50%, de préférence au-dessus de 70%, de préférence au-dessus de 90%. Dans un mode de réalisation préférable, il est au-dessus de 95% des composés de la formule (I), ou de ses sels, solvates ou promédicaments.

Les nouveaux composés utilisés dans l'invention représentés par la formule (I) décrite ci-dessus peuvent comprendre les énantiomères selon la présence de centres chiraux ou d'isomères selon la présence de liaisons multiples (par exemple, Z, E). Les isomères, les énantiomères ou les diastereoisomères solitaires et les mélanges de ceux-ci entrent dans le cadre de la présente invention.

La présente invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un nouveau composé de la formule (I) de la présente invention, ou des sels, promédicaments ou stéréo-isomères pharmaceutiquement acceptables de celle-ci avec un vecteur, adjuvant, ou un excipient, pharmaceutiquement acceptable pour l'administration à un patient.

Les exemples des compositions pharmaceutiques comprennent n'importe quel solide (comprimés,

pilules, gélules, granulés) ou liquide (solutions, suspensions ou des émulsions), la composition pour l'administration par voie orale, parentérale ou à usage externe.

Dans un mode de réalisation préférable, les compositions pharmaceutiques sont sous forme orale. Les formes appropriées pour l'administration orale peuvent être les comprimés et les capsules et peuvent contenir des excipients classiques connus dans l'art tels que les liants, par exemple le sirop, l'acacia, la gélatine, le sorbitol, la tragacathe, ou le polyvinylpyrrolidone; des remplisseurs, par exemple le lactose, le sucre, l'amidon de maïs, le Phosphate de calcium, le sorbitol ou la glycine; les matières lubrifiantes tablettaires, par exemple le stéarate de magnésium; des délitants, par exemple l'amidon, le polyvinylpyrrolidone, le sodium glycolate d'amidon ou la cellulose microcristalline; les agents mouillants pharmaceutiquement acceptable comme le sodium Lauryl sulfate.

Les formes orales solides peuvent être préparées par les méthodes classiques de mélange, de remplissage ou de tabletterie. Les opérations de mélange peuvent être répétées pour distribuer la substance active dans ces compositions en utilisant de grandes quantités de remplisseurs. Ces opérations sont classiques dans l'art. Les comprimés peuvent, par exemple, être préparés la granulation par voie humide ou par voie sèche et, éventuellement, revêtus selon les méthodes bien connues dans la pratique pharmaceutique normale, en particulier avec un enrobage gastrorésistant.

Les formes pharmaceutiques peuvent également être adaptées pour l'administration parentérale, telles que les solutions stériles, les suspensions ou les produits lyophilisés dans l'unité appropriée de dosage. Des excipients adéquats peuvent également être utilisés, tels que les diluants, les tampons, ou les surfactants.

Les préparations mentionnées seront réalisées en utilisant les méthodes standards telles que celles décrites ou mentionnées dans les pharmacopées Espagnols et américaine et d'autres textes de référence similaires.

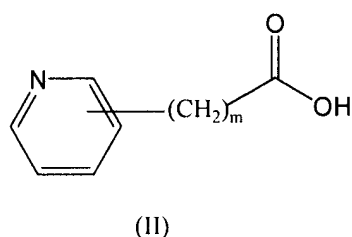
L'administration des nouveaux composés de la formule (I) ou des compositions de la présente invention peut être faite par tout moyen adéquat, telles que la perfusion intraveineuse, l'administration par voie orale, par voie intraveineuse et intrapéritonéale. L'administration par voie orale est préférable parce qu'elle est plus pratique pour le patient et aussi en raison du caractère chronique de la plupart des maladies à traiter.

Généralement, la quantité administrée d'un nouveau composé de l'invention dépendra de l'efficacité relative du composé choisi, de la gravité de la maladie à traiter et du poids du patient. Toutefois, les substances actives sont généralement administrées une fois ou plusieurs fois par jour par exemple 1, 2, 3 ou 4 fois par jour, avec une dose quotidienne totale typique de l'ordre de 0,1 à 1000 mg / kg / jour.

Les nouveaux composés et compositions de la présente invention peuvent être utilisés avec d'autres médicaments destinés à fournir une polythérapie. Les autres médicaments peuvent faire partie de la même composition, ou être fournis dans une composition séparée pour une administration simultanée ou à des moments différents.

Dans un autre aspect, la présente invention se rapporte à un nouveau composé de la formule (I) destiné à l'utilisation comme médicament.

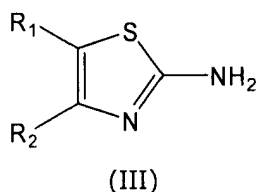
De nouveaux composés de la formule (I) peuvent être obtenus par une stratégie de parcours qui comprend le couplage du pyridyl-acide de la formule (II):



Dans lequel

m est 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

avec un thiazole de la formule (III):



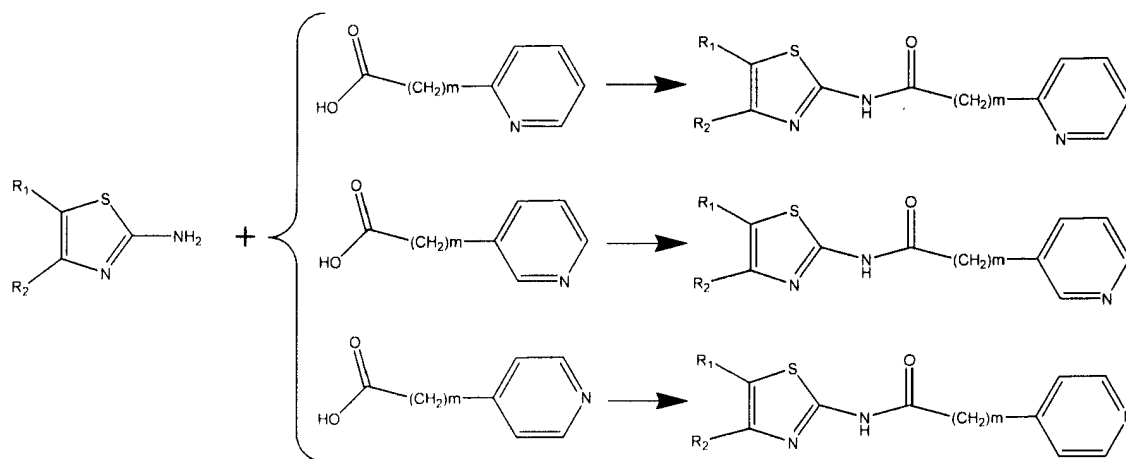
Dans lequel R₁ et R₂ sont indépendamment choisis parmi H, -NO₂, halogène, -NH₂ et -CN, à la condition qu'au moins R₁ ou R₂ est différent de H.

Les composés de la formule (II) et (III) sont disponibles sur le marché.

Procédé général pour le groupe de composés dans lequel X = pyridine.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le composé de la formule (I) est obtenu selon le procédé général suivant. Dans une solution de pyridyl-acide correspondant de la formule (II) dans le THF anhydre, 1,5 équivalents de N,N'-carbonyldiimidazole dans le THF anhydre sont ajoutés comme agent activant. Le mélange résultant est remué pendant environ 4 à 5 heures à température ambiante. Ensuite on ajoute 1 équivalent du thiazole correspondant de la formule (III) dans le THF à la réaction et ce mélange est remué pendant environ 8 à 10 heures à température ambiante. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est évaporé et le brut résultant est dissous dans CH₂Cl₂ et lavés avec de l'eau. La purification est réalisée selon les méthodes générales de la purification connue par les experts.





Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration, ils ne doivent en aucun cas être considérés comme une définition des limites de l'invention.

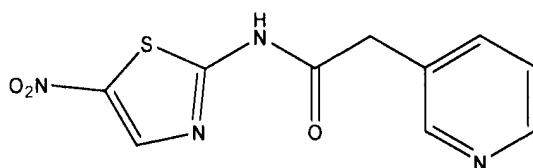
EXEMPLES

Exemples de préparation

Il sera fourni, ci-dessous, une description détaillée de la préparation de certains composés de la formule (I), selon la présente invention.

Exemple 1

La préparation de N-(5-Nitro-thiazol-2-yl)-2-pyridin-3-yl-acetamide (composé 1)



Dans une solution de 3-Pyridylacetic acid hydrochloride (2.076 g, 12 mmol) dans le THF anhydre, 1,5 équivalents de CDI (18 mmol, 2.916 g) dans le THF anhydre, on ajoute 1 équivalent de NEt_3 (1.66 mL). Le mélange résultant est remué pendant 4 heures à température ambiante. Ensuite, on ajoute 2-amino-5-nitro-thiazol (12 mmol, 1.740 g) dans le THF à la réaction et ce mélange est remué pendant 10 h à température ambiante. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est évaporé et le brut résultant brun est dissous dans CH_2Cl_2 et l'eau. Le mélange donne un précipité jaune qui est filtré et lavé avec de l'eau pour obtenir le composé désiré comme un solide jaune (2.300g, rendement de 73%, 265 M+).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 3.95 (s, 2H); 7.38 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.63 (s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO): 38.52; 123.4; 129.7; 137.1; 141.7; 142.6; 148.1; 150.3; 161.8; 170.7

Exemples biologiques

Les composés obtenus dans l'exemple 1, avec 6 autres composés de la formule (I), ont été soumis à deux essais différents à différentes concentrations, afin de déterminer leur activité biologique.

Inhibition de GSK-3 β :

Ce test se base sur le protocole détaillé par Upstate Cat. 14-306, avec quelques modifications.

La glycogène synthase kinase 3 β humaine recombinante est testée dans MOPS 11 mM pH 7.4, EDTA 0.2 mM, EGTA 1,25 mM, MgCl₂ 26,25 mM et sodium orthovanadate 0,25 mM, en présence de 62,5 μ M de phospho-glycogène synthase-Peptide 2 (GS-2) (TOCRIS, cat. 1352), 0,5 μ Ci γ -³³P-ATP et ATP sans label (Sigma, A-9187) à une concentration finale de 12,5 μ M. Après une incubation pendant 30 minutes à 30 ° C, les aliquotes sont repérés sur du papier phospho-cellulose P81. Les filtres sont lavés quatre fois pendant au moins 10 minutes chacun avec 1% d'acide phosphorique et sont mélangés avec le cocktail de scintillation dans un compteur à scintillation (PerkinElmer, Microbeta 1450). L'activité de GSK-3 est testée à des concentrations de 25 et 50 μ M, en présence des composés synthétisés selon l'exemple 1 et en présence de 6 autres composés de la formule (I). Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I (voir ci-dessous), sous forme de pourcentage de l'activité GSK-3.

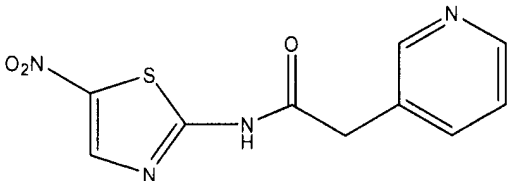
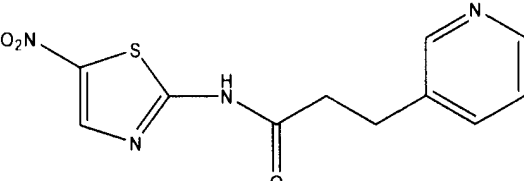
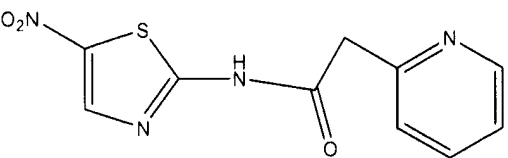
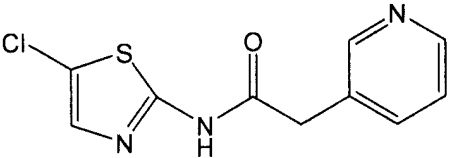
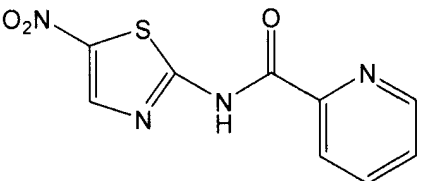
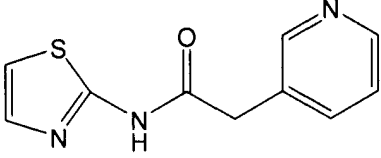
L'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau:

Les cellules de neuroblastome humain SHSY5Y ont étéensemencées en présence d'un milieu essentiel minimum / Mélange des éléments nutritifs F-12. Un jour plus tard, les cellules sont traitées avec des échantillons pendant 18 h à 37 ° C. Après le traitement, les cultures sont lavées avec une solution saline tamponnée par les phosphates et sont lysées pendant 30 min à 4 ° C dans un tampon d'extraction (10 mM Tris-HCl, pH 7.4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, 2 mM Na₃VO₄, soit 1% de Triton X-100, 10% glycérol, 0,1% SDS, 0,5% de sodium deoxycholate, 1 mM PMSF et un cocktail d'inhibiteur de protéase (Roche, Cat 1 697 498)).

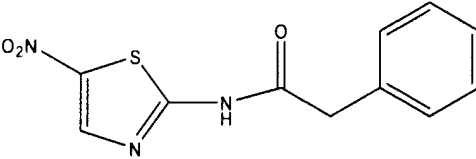
La détermination quantitative de la protéine tau phosphorylée de l'homme est faite, en prenant les aliquotes de lysat de la cellule et en utilisant un anticorps spécifique de phosphorylation contre la protéine Tau [pS396] dans un ELISA en sandwich (Biosource, Cat KHB7031). La phosphorylation de la protéine tau est estimée par la mesure de l'absorbance à 450 nm dans un lecteur de plaque microtiter (Cultek, Anthos 2010).

L'effet de la synthèse des composés selon les exemples 1.7 et celle des 6 autres composés de la formule (I) est déterminé à différentes concentrations finales, à savoir 50, 100 et 200 μ M. Les composés de la formule (I) n'ont pas été tous testés à toutes les concentrations. Les résultats sont indiqués dans le tableau 1 (voir ci-dessous) en tant que «NEG» et «POS», signifiant respectivement "négative" et "positive"; "NEG" signifie qu'aucune inhibition de la phosphorylation de la protéine tau n'a été détectée à la concentration mentionnée du composé (I); "POS" signifie que, lors de la concentration mentionnée de l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau a été détectée.

Tableau 1

N° du Composé	Formule	% de l'activité de GSK-3		L'inhibition de la phosphorylation du Tau dans les cellules		
		25 μM	50 μM	50 μM	100 μM	200 μM
Composé 1 (exemple 1)		5.21	2.78	POS	POS	-
Composé 2		8.3	5.36	POS	POS	-
Composé 3		9.49	4.1	NEG	POS	-
Composé 4		5.6	13.8	NEG	POS	-
Composé 5		76.72	43.78	-	-	-
Composé 6		22.29	50.90	-	-	-



N° du Composé	Formule	% de l'activité de GSK-3		L'inhibition de la phosphorylation de Tau dans les cellules		
		25 μ M	50 μ M	50 μ M	100 μ M	200 μ M
Composé 7		13.73	8.05	POS	POS	-

En plus des essais de la phosphorylation de la protéine tau, la quantification de la mort cellulaire en raison de la toxicité potentielle des composés 1, 4, 5, 7, 8, 9, 10 et 11 décrits ci-dessus est réalisée par la mesure du déblocage LDH (Roche, Cat 1 644 793). Pour la détermination quantitative de la survie cellulaire, les aliquotes de lysat cellulaire sont incubés avec un volume égal du mélange réactionnel pendant 20-30 min à une température ambiante. La mesure de l'absorbance est faite dans un lecteur de plaque microtiter avec un filtre 490-492 nm (Cultek, Anthos 2010).

Pour les composés 1 et 3, la survie cellulaire a été mesurée à 24 heures de traitement (voir le tableau 2), et pour le composés 2 elle a été mesurée à 18 heures de traitement (voir le tableau 3), pour les cellules SH - SY5Y. Il est généralement considéré qu'un composé est considéré toxique si la vie cellulaire est inférieure à 80% après le traitement avec un composé.

Tableau 2

Composé n°	% de la viabilité cellulaire			
	10 μ M	25 μ M	50 μ M	100 μ M
Composé 1	-	-	94.1 \pm 1.8	86.5 \pm 4.7
Composé 3	-	-	87 \pm 6.0	85.4 \pm 2.7

Tableau 3

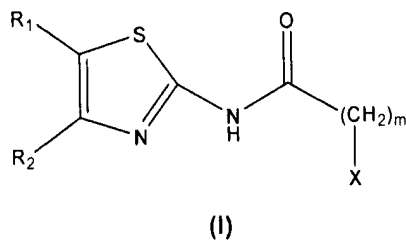
N° du composé	% de la viabilité cellulaire	
	50 μ M	100 μ M
Composé 2	95,7 \pm 4,2	93,7 \pm 7,1

En prenant en considération les résultats obtenus, les composés de la formule (I) peuvent donc être considérés non toxiques.



REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un composé de la formule (I):



Dans lequel

X est choisie de la pyridine, lié dans les positions 2 à 6, et phényle ;

Lorsque X est pyridine

R1 et R2 sont indépendamment choisis de H, -NO₂, fluoro, chloro, iodo, -NH₂, -CF₃, c1-c6 alkyl linéaire et -CN;

m est 0,1,2, 3,4,5 ou 6 et

Lorsque X est Phényle

R1 et R2 sont indépendamment choisis de H, -NO₂, fluoro, chloro, iodo, -NH₂, -CF₃, et -CN;

m est 0,1,2, 3,4,5 ou 6

Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement ou la prophylaxie d'une maladie ou une condition médiée par GSK-3.

2. L'utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que X est une Pyridine.

3. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisée en ce que m est 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

4. L'utilisation selon la revendication 3 où m est 1 ou 2.

5. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'au moins soit R1 soit R2 est différent de H.

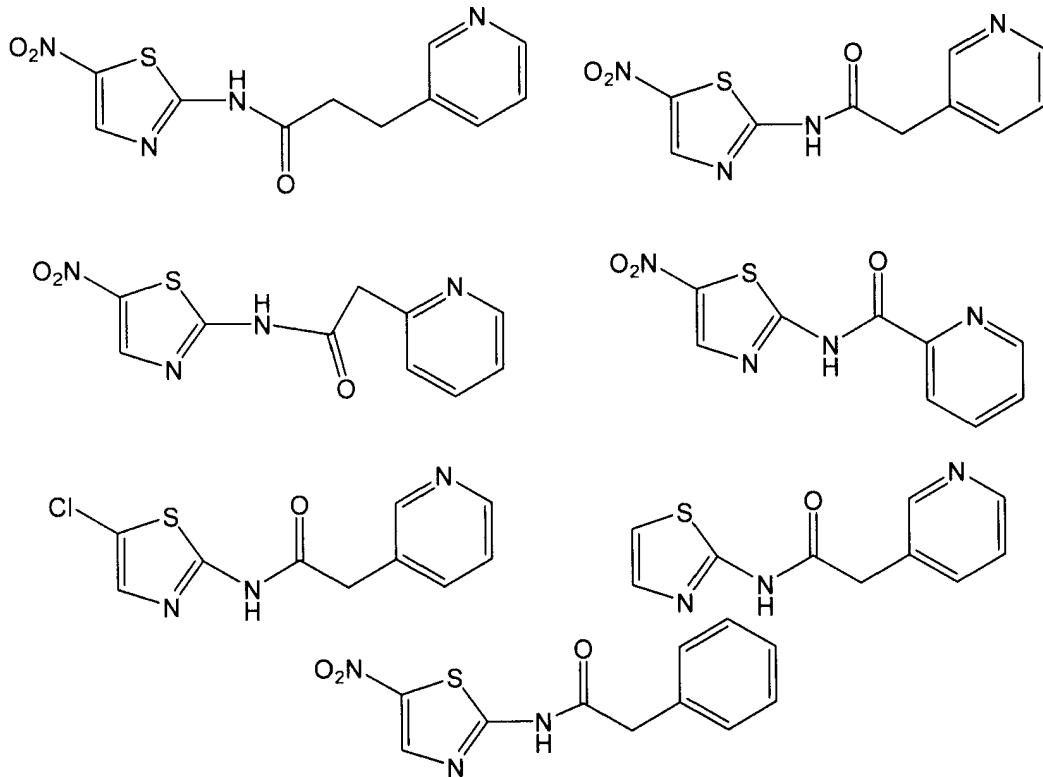
6. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'au moins soit R1 soit R2 est H.

7. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que soit R1 soit R2 est NO₂.

8. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que R1 est NO₂ et R2 est H.

9. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que R1 est Cl et R2 H.

10. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 choisi parmi les composés suivants.



Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ce dernier.

11. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le médicament est indiqué pour le traitement ou la prophylaxie d'une maladie ou condition nécessitant l'inhibition de GSK-3.

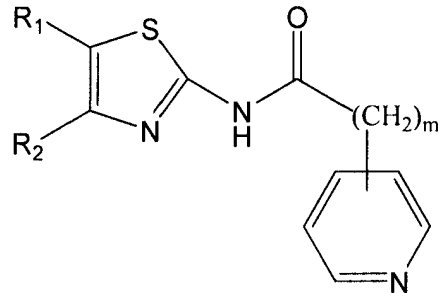
12. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la maladie ou la condition est choisie parmi le diabète, les conditions associées avec le diabète, les maladies chroniques neurodégénératives, y compris la démence comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la paralysie pseudo bulbaire progressive, le syndrome parkinsonien pan-encéphalitique subaiguë, syndrome parkinsonien post-encéphalitique, l'encéphalite pugilistique, le Complexe Parkinson-SLA- Démence ou syndrome de Guam, la maladie de Pick, la maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la maladie de Creutzfeld-Jakob, angiopathie amyloïde cérébrale à protéine prion, la dégénérescence cortico-basale, la démence fronto-temporale, la maladie de Huntington, la démence liée au sida, la sclérose amyotrophique latérale, la sclérose en plaques et les maladies neuro-traumatiques telles que les accidents cérébrovasculaires aigus, l'épilepsie, les troubles de l'humeur comme la dépression, la schizophrénie et les troubles bipolaires, la psychose maniacodépressive, la promotion de la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral, l'hémorragie cérébrale (par exemple, en raison de l'angiopathie amyloïde cérébrale solitaire), la perte de cheveux, l'obésité, la maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose, l'hypertension, le syndrome des ovaires poly kystiques, le syndrome X, l'ischémie, les lésions cérébrales, en particulier les traumatismes crâniens, le cancer, la leucopénie, le syndrome de Down, la maladie à corps de Lewy, l'inflammation, les maladies inflammatoires chroniques, le cancer et les maladies hyperproliférantes, comme l'hyperplasias et l'immunodéficience.

13. L'utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la maladie ou la condition est choisie

parmi la maladie d'Alzheimer, le diabète, la maladie de Parkinson, l'épilepsie et les troubles de l'humeur.

14. L'utilisation d'un composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou tout sel, solvate de ce dernier en tant que réactif pour la modulation de GSK3 dans les essais biologiques, préférablement comme réactif pour l'inhibition de l'activité de GSK3.

15. Un composé de la formule (I):



Dans lequel

R₁ et R₂ are sont indépendamment choisis parmi H, -NO₂, fluoro, chloro, iodo et -CF₃, à la condition qu'au moins soit R₁ soit R₂ est différent de H;

m est 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

Ou tous les sels solvates et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ce dernier.

16. Un composé selon la revendication 15 caractérisée en ce que m est 1 ou 2.

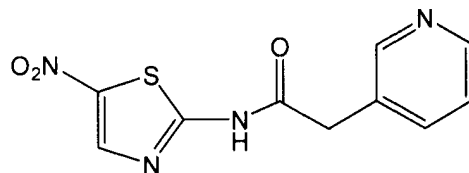
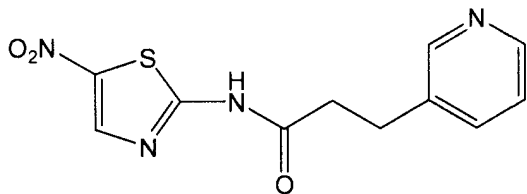
17. Un composé selon l'une quelconque des revendications 15 à 16, caractérisé en ce que soit R₁ soit R₂ est H.

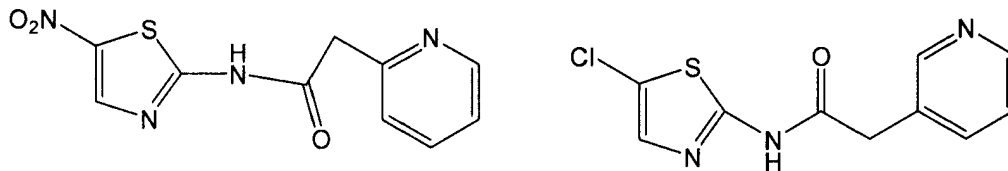
18. Un composé selon l'une quelconque des revendications 15 à 17 caractérisé en ce que soit R₁ soit R₂ est NO₂.

19. Un composé selon l'une quelconque des revendications 15 à 18, caractérisé en ce que R₁ est NO₂ et R₂ est H.

20. Un composé selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisé en ce que R₁ est Cl et R₂ est H.

21. Un composé selon la revendication 15, choisis parmi les composés suivants:



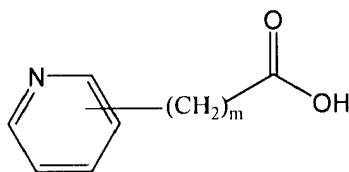


Ou tous les sels, solvates et promédicaments pharmaceutique acceptables de ce dernier.

22. Un composé selon l'une quelconque des revendications 15 à 21 destiné à l'utilisation comme un médicament.

23. Une composition pharmaceutique, comprenant au moins un composé de la formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 15 à 21 ou un sel, promédicament ou solvate pharmaceutiquement acceptables de ce dernier, et un vecteur, adjuvant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

24. Un procédé pour la préparation d'un composé de la formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 15 à 21, comprenant le couplage du pyridyl-acide de la formule (II):

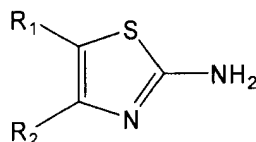


(II)

Dans lequel

m est 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

avec un thiazole de la formule (III):



(III)

Dans lequel R_1 et R_2 sont indépendamment choisis parmi H, $-NO_2$, fluoro, chloro, iodo et $-CF_3$, à la condition qu'au moins soit R_1 soit R_2 est différent de H.