

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 15.06.99.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 22.12.00 Bulletin 00/51.

56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71) Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

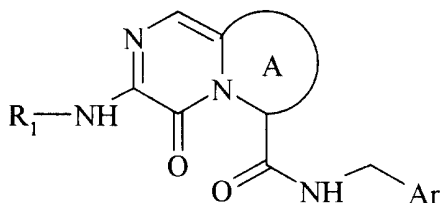
72) Inventeur(s) : DE NANTEUIL GUILLAUME, GLOA-  
NEC PHILIPPE, VERBEUREN TONY, RUPIN ALAIN et  
VALLEZ MARIE ODILE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

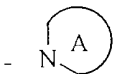
54) NOUVEAUX DERIVES BICYCLIQUES D'AMINO-PYRAZINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57) Composé de formule (I) :



dans laquelle:

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe-  
ment alkyle éventuellement substitué,



représente un cycle saturé de 4 à 7 chaînons,

- Ar représente un groupement phényle éventuellement  
substitué ou pyridyle éventuellement substitué,  
ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou  
à une base pharmaceutiquement acceptable.  
Médicaments.



La présente invention concerne des nouveaux dérivés bicycliques d'amino-pyrazinones, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de protéases à sérine apparentées à la trypsine.

5 L'une de ces protéases à sérine, la thrombine, est l'enzyme clé de la coagulation et joue un rôle central dans la pathologie des thromboses veineuses et artérielles, en raison notamment de son fort pouvoir d'auto-amplification de la cascade de la coagulation (F. Toti et coll., Sang, Thrombose, Vaisseaux 1992, 4, 483-494 et T.M. Reilly et coll., Blood Coagulation and Fibrinolysis 1992, 3, 513-517).

10 L'inhibition directe et spécifique de la thrombine est plus efficace et présente moins de risques d'hémorragie que le traitement par l'héparine. Il existe actuellement des inhibiteurs directs de thrombine, mais ces substances peptidiques présentent l'inconvénient de ne pas être actives par voie orale.

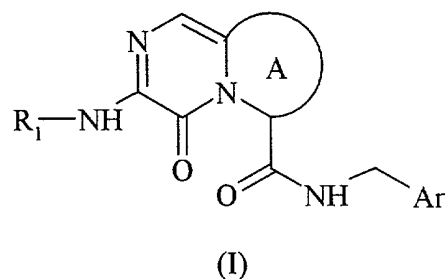
15 Des dérivés peptidomimétiques, présentant une activité anti-thrombotique orale, ont déjà été décrits dans la littérature. C'est le cas notamment des dérivés de l'acide boronique décrits dans les brevets EP 293 881, EP 471 651, EP 615 978 et EP 792 883 et des dérivés décrits dans les brevets WO 94 29336 et WO 95 23609.

Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser de nouveaux inhibiteurs de protéases à sérine afin d'augmenter la puissance et la sélectivité des composés déjà décrits dans la littérature.

20 L'activité de ces nouveaux composés est objectivée par l'augmentation de différents temps de coagulation.

De plus, ces composés sont actifs par voie orale.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- \*  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), hétérocycloalkyle, carboxy, alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou carbamoyle,
  - \*  $\text{N} \begin{array}{c} \text{A} \end{array}$  représente un cycle saturé de 4 à 7 chaînons pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, un ou deux hétéroatomes choisis parmi O et S, ou groupements  $-N(R_2)$ ,
    - $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
  - \* Ar représente un groupement phényle ou pyridyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements, identiques ou différents, amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-O-CH_2-COR_3$  ou alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement  $-COR_3$ ,
    - $R_3$  représente un groupement hydroxy ou un groupement amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.


Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique, etc.

5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc.

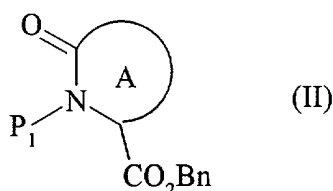
Par groupement aryle, on entend phényle, biphényle, naphtyle, tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié).

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié). Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle.

Par groupement hétérocycloalkyle, on entend un groupement mono- ou bicyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétérocycle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié).

Le cycle  tel que défini dans la formule (I) est préférentiellement un groupement azétidinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, thiazolidinyle, oxazolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, thiamorpholinyle, azépanyle, oxazépanyle, thiazépanyle, ou diazépanyle.

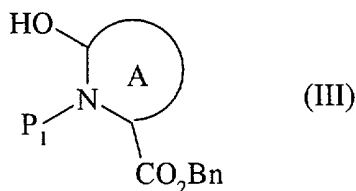
- 5 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (II) :



dans laquelle A a la même signification que dans la formule (I), P<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction amino et Bn représente le groupement benzyle,

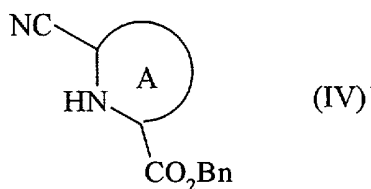
- 10 à l'aide d'un agent réducteur approprié,

pour conduire au composé de formule (III) :



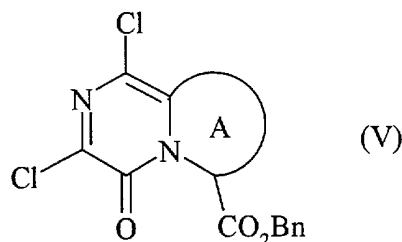
dans laquelle A, P<sub>1</sub> et Bn ont la même signification que précédemment,

- 15 composé de formule (III) dont on transforme la fonction hydroxy en fonction cyano par des réactions classiques de la chimie organique, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (IV) :



dans laquelle A et Bn ont la même signification que précédemment,

composé de formule (IV) que l'on met en réaction avec du chlorure d'oxalyle pour conduire au composé de formule (V) :



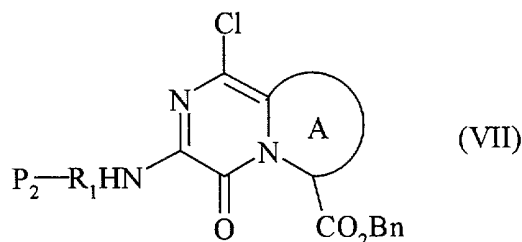
5 dans laquelle A et Bn ont la même signification que précédemment,

composé de formule (V) que l'on met en réaction avec un composé de formule (VI) :



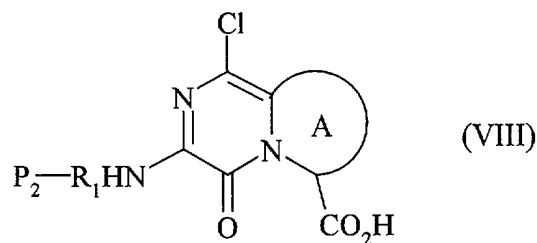
dans laquelle  $R_1$  a la même signification que dans la formule (I), et  $P_2$  représente : soit un atome d'hydrogène lorsqu'aucune fonction carboxy n'est présente dans le groupement  $R_1$ ,

10 soit le groupement tert-butyle dans le cas contraire, pour conduire au composé de formule (VII) :



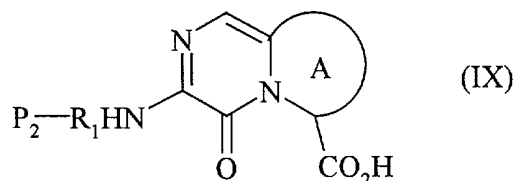
dans laquelle A, Bn,  $R_1$  et  $P_2$  ont la même signification que précédemment,

15 composé de formule (VII) que l'on transforme ensuite, par hydrogénation catalytique ou par saponification, en composé de formule (VIII) :



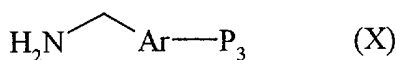
dans laquelle A,  $R_1$  et  $P_2$  ont la même signification que précédemment,

composé de formule (VIII) que l'on transforme ensuite, par hydrogénation catalytique en milieu alcalin, en composé de formule (IX) :



dans laquelle A, R<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

5 composé de formule (IX) que l'on met en réaction avec un composé de formule (X) :



dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I), et P<sub>3</sub> représente : soit un atome d'hydrogène lorsqu'aucune fonction amino n'est présente dans le groupement Ar, soit un groupement protecteur de la fonction amino dans le cas contraire,

10 pour conduire, après éventuelle déprotection, au composé de formule (I),

composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 Les composés de formule (II) sont obtenus par benzylation des acides correspondants.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes.

Ce sont de puissants inhibiteurs de protéases à sérine apparentées à la trypsine qui présentent une importante sélectivité vis-à-vis de la thrombine par rapport à d'autres protéases à sérine de la coagulation et de la fibrinolyse.

20

Ces propriétés les rendent donc utiles dans le traitement des angines stables ou non, des maladies d'origine thrombotique et/ou donnant lieu à des complications thrombotiques, dans le traitement ou la prévention de l'infarctus du myocarde et des thromboses veineuses ou artérielles, ainsi que dans le traitement des complications des maladies vasculaires et cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'artérite, la maladie veineuse, etc.

Ils peuvent également être utilisés en association thérapeutique avec un thrombolytique.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits de départ connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

La préparation A conduit à un intermédiaire de synthèse, utile pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).



**PREPARATION A : 6-Tert-butyloxycarbonylamino-3-aminométhyl-2-méthylpyridine**

*Stade A* : 6-Amino-3-cyano-2-méthylpyridine

5 A 10 mmoles de 6-amino-3-bromo-2-méthylpyridine en solution dans le diméthylformamide est ajouté du cyanure de cuivre (I) (12 mmoles). Le mélange est porté au reflux pendant 10 heures, puis refroidi à 80°C et coulé dans une solution de cyanure de sodium (40 mmoles) dans l'eau. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, puis séchée et évaporée pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide ocre.

10 *Stade B* : 6-Tert-butyloxycarbonylamino-3-cyano-2-méthylpyridine

A 10 mmoles du composé décrit dans le stade précédent en solution dans le tert-butanol est ajoutée une solution de soude 1N (11 mmoles) et du di-tert-butyl dicarbonate (11 mmoles). Après 1 heure d'agitation, les solvants sont évaporés, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée, séchée et évaporée pour conduire au produit attendu.

15 *Stade C* : 6-Tert-butyloxycarbonylamino-3-aminométhyl-2-méthylpyridine

Une solution du composé décrit dans le stade précédent (10 mmoles) dans l'éthanol est placée sous hydrogène pendant une nuit en présence de nickel de Raney. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé pour conduire au produit attendu.

20 **EXEMPLE 1 : (6S)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate**

*Stade A* : (2S)-N-Tert-butoxycarbonyl-5-oxoprolinate de benzyle

A 10 mmoles de (2S)-5-oxoprolinate de benzyle (dont le procédé de préparation est décrit

par E. Campagne et coll. (J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 391)) en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées à 0°C 11 mmoles de diméthylaminopyridine et 11 mmoles de di-tert-butyl dicarbonate. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé puis séché et évaporé pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile visqueuse.

*Stade B : (2S)-N-Tert-butoxycarbonyl-5-hydroxy-prolinate de benzyle*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le tétrahydrofurane sont ajoutées, sous argon et à -78°C, 18 mmoles d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Après 20 minutes d'agitation à -78°C, une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % sont ajoutées. Après 1 nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré, le filtrat est évaporé, repris par du dichlorométhane. La phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5. On obtient le produit attendu sous la forme d'une huile jaune.

*Stade C : (2S)-N-Tert-butoxycarbonyl-5-méthoxy-prolinate de benzyle*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent est ajoutée une solution d'acide para-toluène sulfonique à 0,1 % dans le méthanol anhydre (88 ml). Après ½ heure d'agitation, une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % est ajoutée et le produit est extrait par du dichlorométhane. On obtient le produit attendu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

*Stade D : (2S)-5-Cyano-prolinate de benzyle, chlorhydrate*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent sont ajoutées, à -40°C et sous argon, une solution de tétrachlorure d'étain dans le dichlorométhane anhydre à 5 % v/v (7,1 ml), puis du cyanure de triméthylsilyle (20,6 mmoles). Après 2 heures d'agitation à

-40°C, une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % est ajoutée, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, la phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5. L'huile jaune obtenue est mise en solution dans l'acétate d'éthyle puis on fait passer à 0°C un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 30 minutes. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle et séché sous vide au dessiccateur.

*Stade E : (6S)-1,3-Dichloro-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylate de benzyle*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'orthodichlorobenzène est ajouté du chlorure d'oxalyle (40 mmoles). Après 15 heures d'agitation à 100°C, le mélange est ramené à température ambiante et les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide beige.

*Stade F : (6S)-1-Chloro-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo-[1,2-a]-pyrazine-6-carboxylate de benzyle*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'acétate d'éthyle sont ajoutées 30 mmoles de phénéthylamine. Après 2 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et de l'acétate d'éthyle est ajouté. La phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

*Stade G : Acide (6S)-1-chloro-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylique*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le dioxane sont

ajoutés 42 mg de Pd/C à 10 %. Le mélange est placé sous hydrogène pendant 5 heures à pression et température ambiantes. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

*Stade H : Acide (6S)-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazine-6-carboxylique*

5

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le dioxane est ajoutée une solution de soude 1N (20 mmoles). Le mélange est placé sous hydrogène pendant une nuit à pression et température ambiantes en présence de Pd/C à 10 % (42 mg). Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé, le résidu est repris par de l'eau puis acidifié par KHSO<sub>4</sub>. Le précipité est filtré puis séché sous vide au dessiccateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

10

*Stade I : (6S)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate*

15

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent et 11 mmoles du composé décrit dans la préparation A en solution dans le diméthylformamide sont ajoutées 11 mmoles de tétrafluoroborate de O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium et 11 mmoles de diisopropyléthylamine. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu obtenu est mis en solution dans l'acétate d'éthyle puis on fait passer à 0°C un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 30 minutes. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle et séché sous vide au dessiccateur.

20

*Microanalyse élémentaire :*

25

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Calculé :</i>	56,22	5,74	17,10	14,43
<i>Trouvé :</i>	56,93	5,73	17,34	14,60

**EXEMPLE 2** : (6*R*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

5 Le produit attendu est obtenu à partir de (2*R*)-5-oxoproline selon le procédé décrit dans l'exemple 1.

**EXEMPLE 3** : N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

10 Le produit attendu est obtenu à partir de (±)-5-oxoproline selon le procédé décrit dans l'exemple 1.

**EXEMPLE 4** : (6*S*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de l'acide (2*S*)-6-oxo-2-pipéridine carboxylique.

**EXEMPLE 5** : (3*R*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-5-oxo-6-(2-phénéthylamino)-2,3-dihydro-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrazine-3-carboxamide, dichlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de l'acide (4*R*)-2-oxo-1,3-thiazolidine-4-carboxylique.

**EXEMPLE 6 :** (6*S*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-3-[(2,2-diphényléthyl)amino]-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades F à I de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de la 2,2-diphényléthylamine.

**EXEMPLE 7 :** (6*S*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-3-[(3,4-diméthoxyphénéthyl)amino]-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades F à I de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de la 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

**EXEMPLE 8 :** (6*S*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-[(2-(4-pyridyl)éthyl)-amino]-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades F à I de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de la 4-(2-aminoéthyl)-pyridine.

**EXEMPLE 9 :** (6*S*)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-3-[(2-cyclohexyléthyl)-amino]-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, dichlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades F à I de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de la 2-cyclohexyléthylamine.

**EXEMPLE 10 : (2R)-N-[(6S)-6-(((6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl)-amino)-carbonyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-3-yl]-phénylalanine, chlorhydrate**

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades F à I de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de l'ester tert-butylique de la (2R)-phénylalanine.

**EXEMPLE 11 : (3S)-N-[(6-Amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-5-oxo-6-(2-phénéthylamino)-2,3-dihydro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrazine-3-carboxamide, dichlorhydrate**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir de l'acide (4S)-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxylique, dont la préparation est décrite dans Synth. Commun. 1993, 23 (20), 2839.

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

**EXEMPLE 12 : Inhibition de la thrombine et de protéases à sérine de la fibrinolyse**

15 Pour évaluer in vitro l'activité inhibitrice des produits de l'invention sur la thrombine humaine (Sigma, activité spécifique 3230 UNIH/mg), le fibrinogène humain purifié (4 mM, Stago) (Fg) a été ajouté à une quantité donnée de thrombine (0.7 nM) préalablement incubée avec ou sans l'inhibiteur à tester (20°C, 10 minutes).

20 Pour évaluer in vitro la sélectivité de ces produits vis-à-vis de la plasmine, le même protocole a été appliqué à la plasmine humaine purifiée (2 nM, Stago), en utilisant pour substrat un peptide paranitroanilidé : <Glu-Phe-Lys-pNA (0.50 mM, S 2403, Kabi).

Inhibiteurs, enzymes et substrats sont dilués dans le même tampon (tampon phosphate 0.01 mM, pH 7.4, contenant 0.12 M de chlorure de sodium et 0.05 % de sérum albumine bovine) puis distribués dans une microplaque en polystyrène sous un volume de 50 µl.

La fibrine formée par la thrombine ou par le paranitroanilide libéré par l'action de la protéase à sérine est mesurée spectrophotométriquement à 405 nm après 15 à 30 minutes de réaction à 20°C.

5 Dans ce test, les composés de l'invention sont des inhibiteurs puissants de la thrombine humaine vis-à-vis du fibrinogène humain ( $CI_{50}$  (concentration des composés inhibant 50 % de l'activité enzymatique) de l'ordre de 1 à 100 nM). De plus, les composés possèdent une sélectivité très importante vis-à-vis d'une protéase à sérine de la fibrinolyse, la plasmine.

### **EXEMPLE 13 : Composition pharmaceutique**

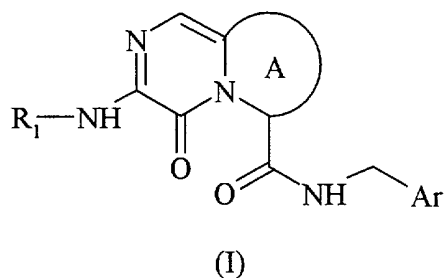
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

10	Composé de l'exemple 1 .....	10 g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g
	Amidon de blé .....	10 g
	Lactose .....	100 g
	Stéarate de magnésium.....	3 g
15	Talc .....	3 g



## REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) :



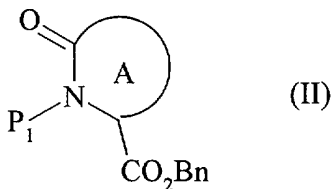
dans laquelle :

- 5 \*  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), hétérocycloalkyle, carboxy, alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou carbamoyle,
- 10 \*  $\text{N} \begin{array}{c} \text{A} \end{array}$  représente un cycle saturé de 4 à 7 chaînons pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, un ou deux hétéroatomes choisis parmi O et S, ou groupements  $-N(R_2)$ ,
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- 15 \* Ar représente un groupement phényle ou pyridyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements, identiques ou différents, amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-O-CH_2-COR_3$  ou alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement  $-COR_3$ ,

- R<sub>3</sub> représente un groupement hydroxy ou un groupement amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que N<sup>A</sup> représente un groupement azétidinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, thiazolidinyle, oxazolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, thiamorpholinyle, azépanyle, oxazépanyle, thiazépanyle, ou diazépanyle.
- 10 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le (6*S*)-N-[(6-amino-2-méthyl-3-pyridyl)-méthyl]-4-oxo-3-(2-phénéthylamino)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (II) :

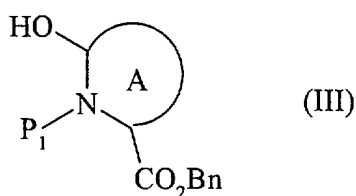


15

dans laquelle A a la même signification que dans la formule (I), P<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction amino et Bn représente le groupement benzyle,

à l'aide d'un agent réducteur approprié,

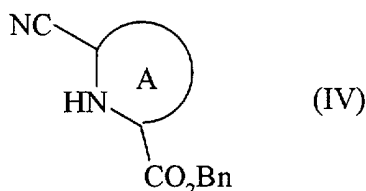
pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle A, P<sub>1</sub> et Bn ont la même signification que précédemment,

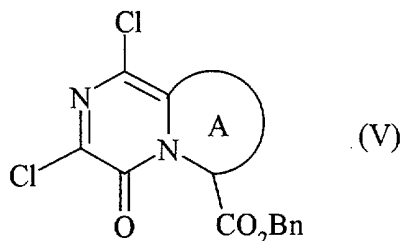
composé de formule (III) dont on transforme la fonction hydroxy en fonction cyano par des réactions classiques de la chimie organique, pour conduire, après déprotection de la

5 fonction amino, au composé de formule (IV) :



dans laquelle A et Bn ont la même signification que précédemment,

composé de formule (IV) que l'on met en réaction avec du chlorure d'oxalyle pour conduire au composé de formule (V) :



10

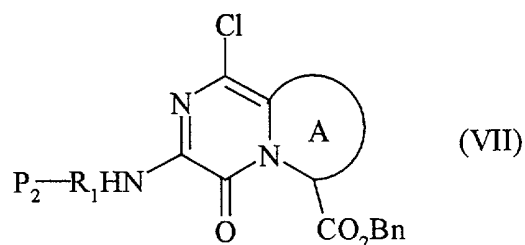
dans laquelle A et Bn ont la même signification que précédemment,

composé de formule (V) que l'on met en réaction avec un composé de formule (VI) :



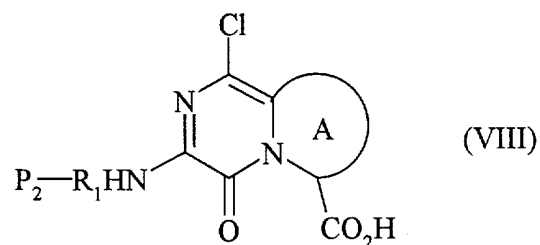
dans laquelle R<sub>1</sub> a la même signification que dans la formule (I), et P<sub>2</sub> représente : soit un

15 atome d'hydrogène lorsqu'aucune fonction carboxy n'est présente dans le groupement R<sub>1</sub>, soit le groupement tert-butyle dans le cas contraire, pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle A, Bn, R<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

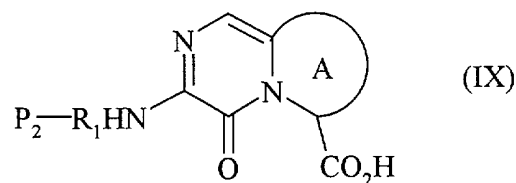
composé de formule (VII) que l'on transforme ensuite, par hydrogénation catalytique ou par saponification, en composé de formule (VIII) :



5

dans laquelle A, R<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

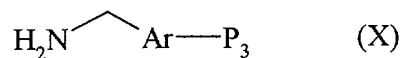
composé de formule (VIII) que l'on transforme ensuite, par hydrogénation catalytique en milieu alcalin, en composé de formule (IX) :



10

dans laquelle A, R<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

composé de formule (IX) que l'on met en réaction avec un composé de formule (X) :



dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I), et P<sub>3</sub> représente : soit un atome d'hydrogène lorsqu'aucune fonction amino n'est présente dans le groupement Ar, soit un groupement protecteur de la fonction amino dans le cas contraire,

15

pour conduire, après éventuelle déprotection, au composé de formule (I),

composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5      5. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5 utiles en tant qu'inhibiteurs de protéases à sérine apparentées à la trypsine.
- 10     7. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 6 utiles en tant qu'inhibiteurs de thrombine.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 575619  
FR 9907538

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO 98 09987 A (SIDDIQUI M ARSHAD ;ST DENIS YVES (CA); IAF BIOCHEM INT (CA); CODY) 12 mars 1998 (1998-03-12) * revendications; exemples *	1,5-7
A	WO 98 17274 A (KOLATAC CHRISTINE ;COBURN CRAIG (US); MERCK & CO INC (US); RUSH DI) 30 avril 1998 (1998-04-30) * revendications; exemples *	1,5-7
A	WO 96 30396 A (MOLECUMETICS LTD ;KAHN MICHAEL (US)) 3 octobre 1996 (1996-10-03) * revendications; exemples *	1,5-7
A	WO 96 19483 A (IAF BIOCHEM INT ;DIMAIO JOHN (CA); SIDDIQUI M ARSHAD (CA); GILLARD) 27 juin 1996 (1996-06-27) * revendications; exemples *	1,5-7
A	WO 97 30708 A (BRADY STEPHEN F ;LUMMA WILLIAM C (US); LYLE TERRY A (US); MERCK &) 28 août 1997 (1997-08-28) * revendications; exemples *	1,5-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
		C07K A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 février 2000		Fuhr, C
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie                      A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.02 (P04C13)