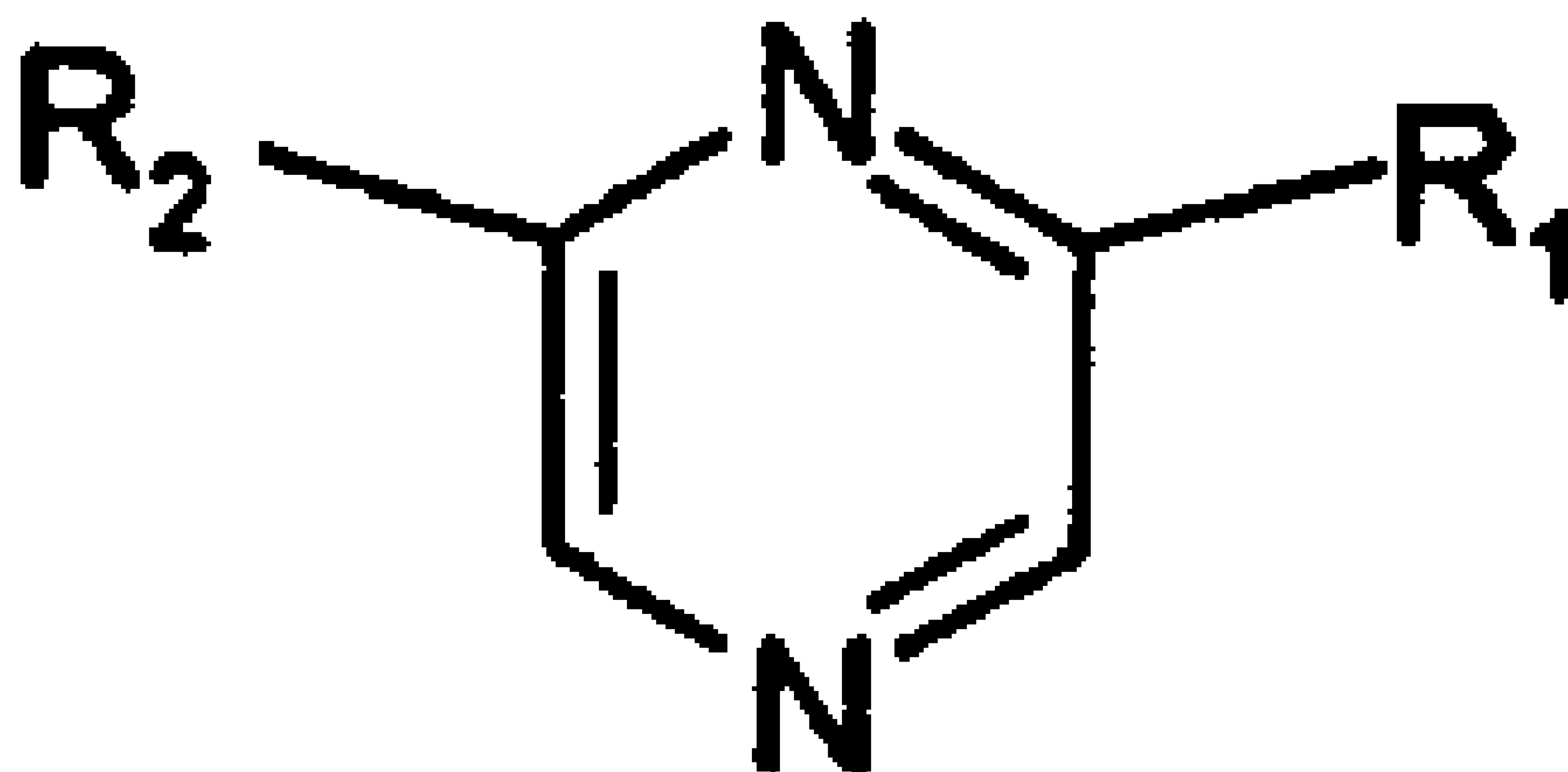




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1998/07/15
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1999/01/28
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2008/10/21
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2000/01/12
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1998/001540
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1999/003839
 (30) Priorités/Priorities: 1997/07/17 (FR9709056);
 1997/07/21 (FR9709206)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 241/12* (2006.01),
A61K 31/4965 (2006.01), *A61P 3/10* (2006.01)
 (72) Inventeurs/Inventors:
 BASHIARDES, GEORGES, FR;
 CARRY, JEAN-CHRISTOPHE, FR;
 EVERS, MICHEL, FR;
 FILOCHE, BRUNO, FR;
 MIGNANI, SERGE, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
 AVENTIS PHARMA S.A., FR
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES DE POLYHYDROXYALKYLPYRAZINES, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES
 CONTENANT
 (54) Title: POLYHYDROXYALKYLPYRAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING
 THEM



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) dans laquelle soit R₁ représente une chaîne -CH(Ra)-CHOH-CHOH-CH₂OH et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH, soit R₁ représente une chaîne -CHOH-CHF-CHOH-CH₂OH et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHF-CHOH-CH₂OH, soit R₁ représente une chaîne -CHOH-CHOH-CHOH-Rb et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-Rb, soit R₁ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH, soit R₁ et R₂ sont identiques et représentent chacun une chaîne -(CHOH)_n-CH₂OH dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4, Ra représente un radical alcoxy (1-6 C) ou un atome de fluor et Rb représente un radical carboxy, -CO-NH₂ ou -CH₂-NH₂, leurs stéréoisomères, leurs sels, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

PCT

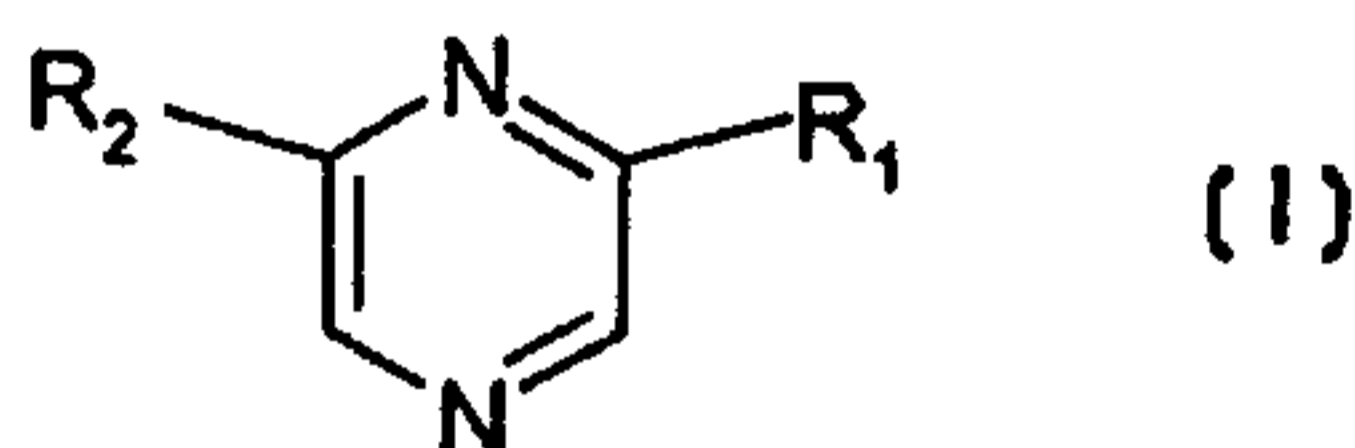
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 241/12, A61K 31/495</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/03839 (43) Date de publication internationale: 28 janvier 1999 (28.01.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01540 (22) Date de dépôt international: 15 juillet 1998 (15.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/09056 17 juillet 1997 (17.07.97) FR 97/09206 21 juillet 1997 (21.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BASHIARDES, Georges [CY/FR]; 59, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). CARRY, Jean-Christophe [FR/FR]; 15, rue des Peupliers, F-92190 Meudon (FR). EVERS, Michel [FR/FR]; 8, rue Robert Schumann, F-94510 La Queue en Brie (FR). FILOCHE, Bruno [FR/FR]; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Creteil (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: POLYHYDROXYALKYLPYRAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING THEM

(54) Titre: DERIVES DE POLYHYDROXYALKYLPYRAZINES, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT



(57) Abstract

The invention concerns medicines containing as active principle at least one compound of formula (I) in which: either R₁ represents a -CH(R_a)-CHOH-CHOH-CH₂OH chain and R₂ represents a -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH chain, or R₁ represents a -CHOH-CHF-CHOH-CH₂OH chain, and R₂ represents a -CH₂-CHF-CHOH-CH₂OH chain, or R₁ represents a CHOH-CHOH-CHOH-R_b chain, and R₂ represents a -CH₂-CHOH-CHOH-R_b chain, or R₁ represents a -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH chain and R₂ represents a -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH chain, or R₁ and R₂ are identical and represent each a -(CHOH)_n-CH₂OH chain in which n is equal to 1, 2, 3, or 4, R_a represents a C₁-C₆ alkoxy radical or a fluorine atom and R_b represents a carboxy, -CO-NH₂ or -CH₂-NH₂ radical, their stereoisomers. their salts, the novel derivatives of formula (I) and their preparation.

(57) Abrégé

Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) dans laquelle soit R₁ représente une chaîne -CH(R_a)-CHOH-CHOH-CH₂OH et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH, soit R₁ représente une chaîne -CHOH-CHF-CHOH-CH₂OH et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHF-CHOH-CH₂OH, soit R₁ représente une chaîne -CHOH-CHOH-CHOH-R_b et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-R_b, soit R₁ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH et R₂ représente une chaîne -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH, soit R₁ et R₂ sont identiques et représentent chacun une chaîne -(CHOH)_n-CH₂OH dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4, R_a représente un radical alkoxy (1-6 C) ou un atome de fluor et R_b représente un radical carboxy, -CO-NH₂ ou -CH₂-NH₂, leurs stéréoisomères, leurs sels, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

DERIVES DE POLYHYDROXYALKYLPYRAZINES, LEUR PREPARATION
ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne les médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule :



5

ou un de leurs stéréoisomères ou leurs sels avec un acide minéral ou organique, les nouveaux composés de formule (I) et leur préparation.

Dans la formule (I),

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2
10 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$,

15 soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

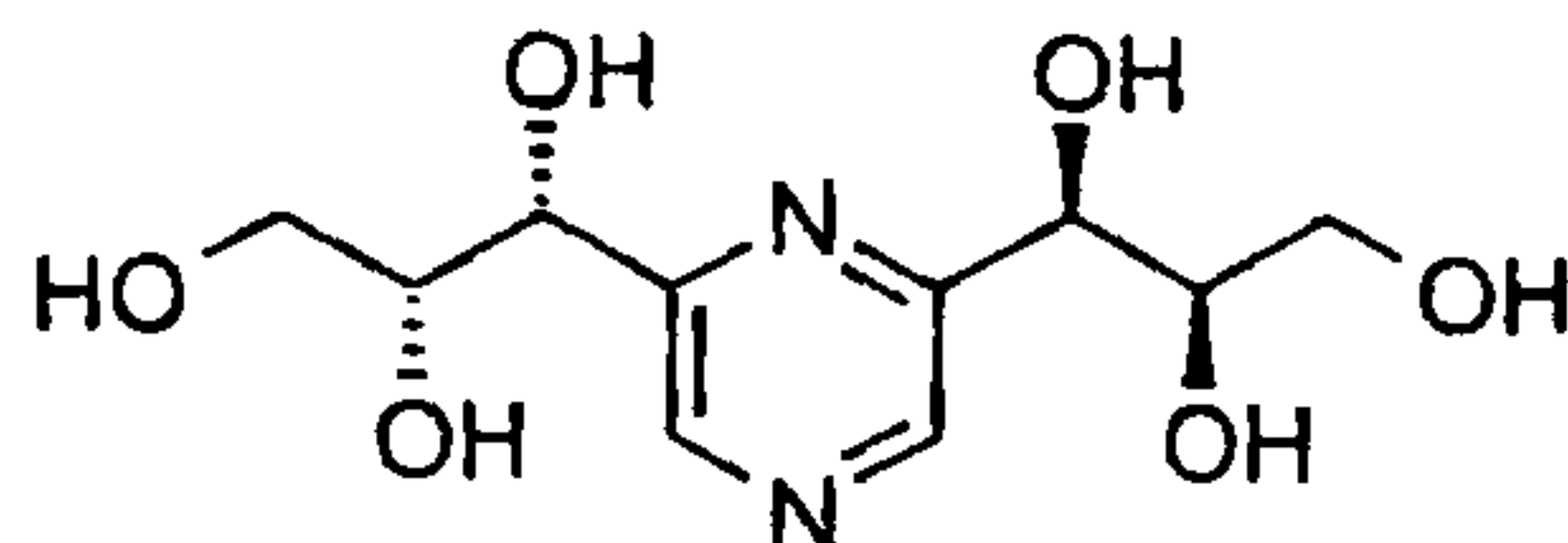
soit R_1 et R_2 sont identiques et représentent chacun une chaîne $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4,

20 Ra représente un radical alcoxy (1-6 C en chaîne droite ou ramifiée) ou un atome de fluor,

Rb représente un radical carboxy, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$.

Les composés de formule (I) comportant plusieurs carbones asymétriques, présentent des formes stéréoisomères. Ces différents stéréoisomères font partie de l'invention.

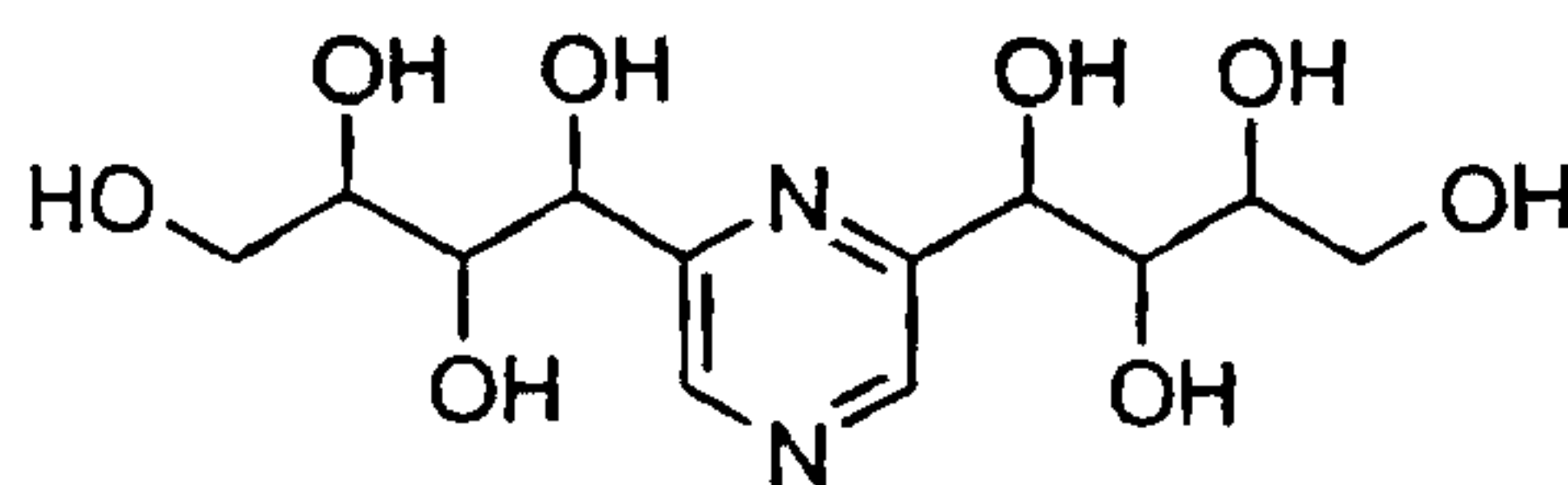
Le composé de formule :



10

est décrit dans Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi 37(2), 154 (1990), Agric. Biol. Chem. 44(5), 1189 (1980), Carbohydr. Res. 67(2), 549 (1978).

Le composé de formule :



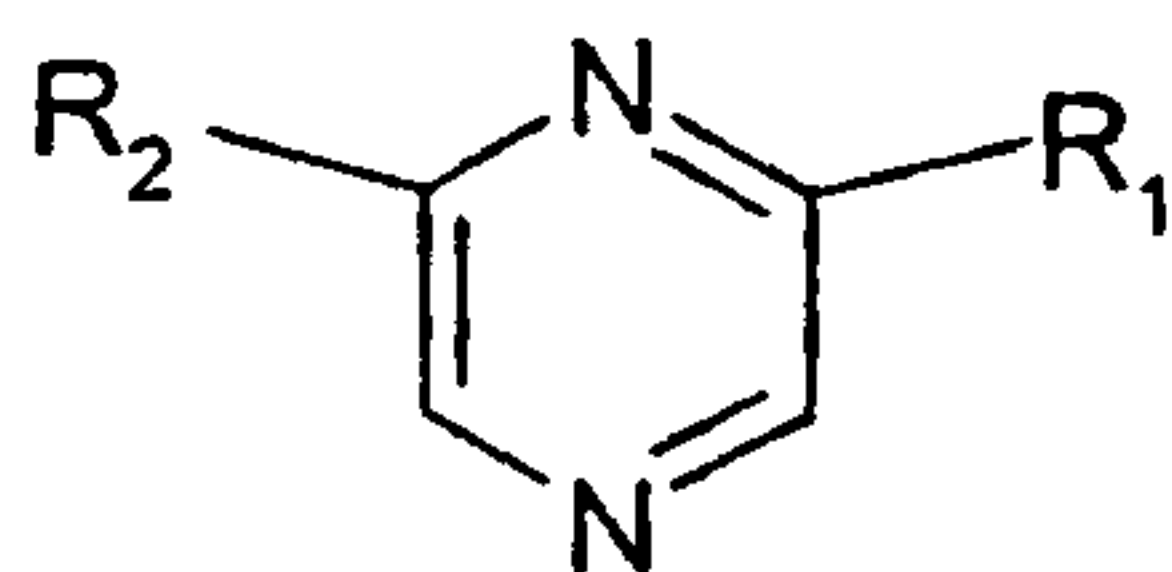
est décrit dans Dev. Food Sci. 13, 85 (1986).

20

Aucune activité pharmacologique n'est décrite pour ces dérivés.

Les autres composés de formule (I) sont nouveaux et en tant que tels font partie de la présente invention,

Plus spécifiquement, la présente invention concerne une composition contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule :



(I)

30

dans laquelle

2a

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$,

10 soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, ou

soit R_1 et R_2 sont identiques et représentent chacun une chaîne $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4,

Ra représente un radical alcoxy (1-6 C en chaîne droite ou ramifiée) ou un atome de fluor,

Rb représente un radical carboxy, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$

leurs stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 Les médicaments préférés sont ceux qui contiennent en tant que principe actif au moins un des composés suivants :

- 4-[6-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-méthoxy-butane-1,2,3-triol,
- 4-[6-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-fluoro-butane-1,2,3-triol,
- 1-[6-(2-fluoro-3,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2-fluoro-butane-1,3,4-triol,
- 1-[6-(2,3-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1,2,3-triol,

- Acide 4-[6-(2,3-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butanoïque,
 - 4-[6-(2,3-dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butanamide,
 - 4-[6-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2,3-triol,
 - 1-[6-(1,2-Dihydroxy-éthyl)-pyrazin-2-yl]-éthane-1,2-diol,
 - 1-[6-(1,2,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1,2,3-triol,
 - 10 1-[6-(1,2,3,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2,3,4-tétraol,
 - 1-[6-(1,2,3,4,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1,2,3,4,5-pentaol,
- leurs stéréoisomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les médicaments particulièrement préférés sont ceux qui contiennent un composé choisi parmi les composés suivants :

- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,
- 20 - 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3R-triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S-fluoro-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluoro-butane-1R,3R,4-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S,3R-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3R-triol,
- 30 - 1-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3S-triol,

- Acide 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanoïque,
- Acide 4-[6-(2R,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butanoïque,
- 5 - 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanamide,
- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(1R,2-Dihydroxy-éthyl)-pyrazin-2-yl]-éthane-1R,2-diol,
- 10 1-[6-(1S,2-Dihydroxy-éthyl)-pyrazin-2-yl]-éthane-1S,2-diol,
- 1-[6-(1R,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1R,2S,3-triol,
- 1-[6-(1S,2R,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1S,2R,3-triol,
- 1-[6-(1S,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1S,2S,3-triol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2R,3R,4-
- 15 tétraol,
- 1-[6-(1R,2R,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2R,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1R,2S,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2S,3R,4-tétraol,
- 20 1-[6-(1R,2S,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2S,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2R,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2R,3R,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2R,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2R,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2S,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2S,3R,4-tétraol,
- 25 1-[6-(1S,2S,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2S,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2R,3R,4S,5-pentaol,
- 1-[6-(1R,2S,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2S,3S,4R,5-pentaol,

1-[6-(1R,2S,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2S,3R,4S,5-pentaol,

1-[6-(1R,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2R,3R,4R,5-pentaol,

5 1-[6-(1R,2S,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2S,3R,4R,5-pentaol,

1-[6-(1S,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1S,2R,3R,4R,5-pentaol,

10 1-[6-(1S,2R,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1S,2R,3S,4R,5-pentaol

et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Les médicaments encore plus particulièrement préférés sont ceux qui contiennent un composé choisi parmi les composés suivants :

15 - 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,

- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3R-triol,

20 - 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,

- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,

- 1-[6-(2S-fluoro-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluoro-butane-1R,3R,4-triol,

- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,

25 - 1-[6-(2S,3R-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3R-triol,

- 1-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3S-triol,

6

- Acide 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanoïque,
- Acide 4-[6-(2R,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butanoïque,
- 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanamide,
- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3R-triol,

10 et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par action de formiate d'ammonium sur un ou deux dérivés de formule :



dans laquelle Rc représente une chaîne -CH(Ra)-CHOH-CHOH-CH₂OH, -CHOH-CHF-CHOH-CH₂OH, -CHOH-CHOH-CHOH-Rb, CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH ou -(CHOH)_n-CH₂OH dans lequel n est égal à 1, 2, 3 ou 4, Ra représente un radical alcoxy (1-6 C en chaîne droite ou ramifiée) ou un atome de fluor et Rb représente un radical carboxy, -CO-NH₂ ou -CH₂-NH₂ ou un de ses stéréoisomères, et en ce que l'on isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable avec un acide minéral ou organique.

20

Cette réaction s'effectue généralement en milieu aqueux, à une température comprise entre 20°C et 100°C.

Les dérivés de formule (II) et leurs stéréoisomères sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir :

30 a) d'aldoses commercialement disponibles :

-par des réactions d'épimérisation par application ou adaptation des méthodes décrites dans Adv. Carbohydr. Chem., 13, 63, (1958) notamment

en milieu basique au moyen d'une solution aqueuse diluée de soude (0,03 à 0.05%), à une température comprise entre 20 et 40°C,

-par des réactions d'allongement de chaîne par application ou adaptation des méthodes décrites dans «The Carbohydrates», éditeurs: W. Pigman et D. Horton, Academic Press, New-York, Volume IA, 133 (1972) et notamment en formant la cyanhydrine de l'aldose de départ (par exemple par action du cyanure de sodium en solution aqueuse, à une température comprise entre 10 et 30°C et en présence de soude, à un pH voisin de 9) puis hydrolyse de la fonction nitrile ainsi formée en acide correspondant par application ou adaptation des méthodes décrites dans Organic Synthesis volume I page 436 et volume III page 85 (par exemple à l'aide d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique concentré, en solution aqueuse, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du milieu réactionnel), puis réduction de la fonction acide carboxylique en aldéhyde correspondant par application ou adaptation des méthodes décrites dans J. Am. Chem. Soc. 71, 122 (1949) notamment à l'aide d'un borohydrure d'un métal alcalin (le borohydrure de sodium par exemple), en solution aqueuse à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel,

- par des réactions de raccourcissement de chaînes par application ou adaptation des méthodes décrites dans «The Carbohydrates», éditeurs: W. Pigman et D. Horton, Academic Press, New-York, Volume IB, 1980, page 929 ou Chem. Ber., 83, 559 (1950) et notamment en transformant la fonction aldéhyde de l'aldose en hydroxylamine correspondant par application ou adaptation des méthodes décrites dans Organic Synthesis volume II page 314 (par exemple à l'aide de chlorhydrate d'hydroxylamine, en solution aqueuse et en présence d'une base telle que le carbonate de sodium à une température comprise entre 20 et 50°C), puis action du 3,4-dinitrofluorobenzène en présence de dioxyde de carbone et d'une base telle le

d'hydrogénocarbonate de sodium en solution aqueuse et d'un alcool aliphatique (alcool isopropylique par exemple), à une température comprise entre 50 et 80°C,

10 b) d'alcools allyliques correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites dans Science, 220, 949 (1983) et notamment à l'aide d'hydroperoxyde de terbutyle en présence d'un complexe de titane (IV) tel que le complexe isopropylate de titane (IV) et tartrate de dialkyle optiquement pur (le tartrate de diéthyle par exemple), suivi de l'action successive de thiophénolate de sodium, d'acide para-chloroperbenzoïque dans l'anhydride acétique et d'hydrure de diisopropylaluminium.

Les dérivés de formule (II) peuvent également être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans J. Am. Chem. Soc., 113(21), 8137 (1991), Chem. Pharm. Bull., 35(7), 2894 (1987), Carbohydr. Res., 154, 127 (1986), Sen'i Gakkaihi, 35(12) 525 (1979), Chem. Ber., 101(7), 2294 (1968), J. Carbohydr. Chem., 3(2) 219 (1984) et Tetrahedron, 40(12) 2233 (1984) et le brevet WO 9310137.

20 Les différents stéréoisomères des composés de formule (I) sont obtenus à partir des stéréoisomères correspondants des intermédiaires (II). Parmi ces stéréoisomères, on utilise de préférence le 3-méthoxy-D-glucopyranose, le 3-fluoro-3-déoxy-D-glucose, le 4-fluoro-4-déoxy-D-glucose, le 6-amino-6-déoxy-D-glucose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, le D-glucuronamide et le 3-déoxy-D-glucose.

30 Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de

groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les trialkylsilyle (triéthylsilyle par exemple), benzyle. Comme
5 groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, tétrahydropyranylester, benzylester par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables dans ces procédés sont également décrits par W. GREENE et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, John
10 Wiley & Sons et P.J. KOCIENSKI, Protecting groups, éditeur Thieme Verlag (1994).

Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques physiques (évaporation, extraction, distillation, chromatographie, cristallisation par
15 exemple) ou chimiques (formation de sels par exemple).

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

20 Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-
25 oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate

Les composés de formule (I) préférés sont ceux mentionnés précédemment comme principe actif des médicaments préférés à l'exception des produits connus.

Les exemples suivants illustrent l'invention :

5 EXEMPLE 1

A une solution de 2 g de 3-méthoxy-D-glucopyranose dans 3,4 cm³ d'eau distillée on ajoute 3,2 g de formiate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous agitation à une température d'environ 100°C pendant 2 h. Après refroidissement à une température d'environ 25°C, le mélange est
10 dilué avec 25 cm³ d'acétate d'éthyle et décanté. La phase aqueuse est lavée avec 25 cm³ d'acétate d'éthyle, puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 70°C. Le résidu est repris dans 100 cm³ d'éthanol absolu puis agité pendant 24 h. Le précipité ainsi obtenu est filtré sur verre fritté, lavé plusieurs fois avec de l'éthanol absolu et le filtrat
15 est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 45°C (opération répétée une fois). L'huile résiduelle est chromatographiée sur une colonne de 160 g de silice (0,02-0,05 mm) éluée avec un mélange eau/éthanol 1:199 en volumes à pression atmosphérique et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et
20 concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 55°C. On obtient ainsi le 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,73 et 3,09 (2 dd, respectivement J = 14 et 9,5 Hz et J = 14 et 3 Hz, 1H chacun : CH₂ 6α) ; 3,34 (s, 3H : OCH₃ en 2α) ; de 3,30 à 3,55 et
25 de 3,55 à 3,70 (2 mts : les 7H correspondant aux : CH 2β - CH 2γ - CH₂O 2δ - CH 6γ et CH₂O 6δ) ; 3,79 (mt, 1H : CH 6β) ; de 4,00 à 5,00 (plusieurs mfs étalés : OH) ; 4,61 (s large, 1H : CH 2α) ; 8,39 (s, 1H : =CH en 5) ; 8,42 (s, 1H : =CH en 3).

EXEMPLE 2

A une solution de 10 g de L-gulose dans 28 cm³ d'eau distillée on ajoute 21 g de formiate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous agitation à une température d'environ 100°C pendant 30 minutes. Après
5 refroidissement à une température d'environ 25°C, le mélange est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris 5 fois dans l'éthanol puis reconcentré dans les mêmes conditions et enfin repris dans l'éthanol et agité pendant 3h. Le précipité ainsi obtenu est filtré sur verre fritté, lavé avec de l'éther diéthylique et essoré. Le filtrat est
10 concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 800 g de silice (0,02-0,05 mm) éluée avec un mélange eau/éthanol 1:19 en volumes à pression atmosphérique et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous
15 pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange eau/ éthanol, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 25°C. On isole ainsi le 1-[6-(1R,2S,3S,4-tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2S,3S,4-tétraol. Les composés de formule (I) présentent des propriétés
20 pharmacologiques intéressantes. Ce sont des hypoglycémiants.

L'activité hypoglycémiante des composés de formule (I) a été déterminée sur la réponse hyperglycémique à l'administration de glucose par la voie orale chez la souris normoglycémique, selon le protocole suivant :

Des souris Swiss albinos pesant entre 22 et 26 g sont laissées à jeûn
25 pendant 2 heures. A la fin de cette période, la glycémie est mesurée et, immédiatement après, une dose de glucose (2 g/kg) est administrée par voie orale. Trente minutes plus tard, la glycémie est mesurée encore une fois. Les souris qui répondent par une hyperglycémie supérieure à 170 mg/dl sont

sélectionnées et utilisées pour détecter l'activité hypoglycémiantes des composés selon l'invention.

10 Les souris ainsi choisies sont réparties en groupes d'au moins 10 animaux. Des groupes distincts reçoivent une solution de 3 à 50 mg/kg du produit à tester dans un véhicule tel que l'eau ou un mélange de méthylcellulose/tween* et eau ou du véhicule une fois par jour par tubage gastrique. Le traitement dure 4 jours. Au 4^{ème} jour, après le dernier traitement, les animaux reçoivent une dose de glucose (2 g/kg) et la glycémie est mesurée 20 à 40 minutes plus tard. Le pourcentage d'inhibition de la réponse hyperglycémique à l'administration de glucose est calculée par rapport à la réponse mesurée dans le groupe traité par le véhicule.

Dans ce test, les composés selon l'invention présentent un pourcentage d'inhibition de la glycémie supérieur ou égal à 10%.

Les composés de formule générale (I) selon l'invention présentent une faible toxicité. Leur DL50 est supérieure à 2000 mg/kg par voie orale chez la souris.

20 En thérapeutique humaine, ces produits sont utiles dans la prévention et le traitement du diabète et notamment du diabète de type II (NID diabète), du diabète de l'obèse, du diabète de la cinquantaine, du diabète métabolique, du diabète du sujet âgé et du diabète léger. Ils peuvent être utilisés en complément de l'insulinothérapie dans le diabète insulino dépendant où ils permettent de diminuer progressivement la dose d'insuline, le diabète instable, le diabète insulino-résistant, en complément des sulfamides hypoglycémiantes quand ceux-ci ne déterminent pas de baisse suffisante de la glycémie. Ces produits peuvent être utilisés également dans les complications du diabète telles que les hyperlipémies, les troubles du métabolisme lipidique, les dyslipémies, l'obésité. Ils sont aussi utiles dans la
30 prévention et le traitement des lésions d'athérosclérose et leurs complications

* Marque de commerce

(coronopathies, infarctus du myocarde, cardiomyopathies, évolution de ces trois complications vers l'insuffisance ventriculaire gauche, artériopathies diverses, artérites des membres inférieurs avec claudication et évolution vers les ulcères et la gangrène, insuffisance vasculaire cérébrale et ses complications, impuissance sexuelle d'origine vasculaire), la rétinopathie diabétique et de toutes ses manifestations (augmentation de la perméabilité capillaire, dilatation et thrombose capillaire, microanévrismes, shunt artérioveineux, dilatation veineuse, hémorragies ponctiformes et maculaires, exudats, oedèmes maculaires, manifestations de la rétinopathie proliférante : néovaisseaux, cicatrices de rétinite proliférante, hémorragies du vitrée, décollement de la rétine), la cataracte diabétique, la neuropathie diabétique dans ses diverses formes (polyneuropathies périphériques et ses manifestations telles que paresthésies, hyperesthésies et douleurs, mononeuropathies, radiculopathies, neuropathies autonomes, amyotrophies diabétiques), les manifestations du pied diabétique (ulcères des extrémités inférieures et du pied), la néphropathie diabétique dans ses deux formes diffuse et nodulaire, l'athéromatose (élévation des HDL lipoprotéines favorisant l'élimination du cholestérol à partir des plaques d'athérome, baisse des LDL lipoprotéines, baisse du rapport LDL/HDL, inhibition de l'oxydation des LDL, diminution de l'adhésivité plaquettaire), des hyperlipémies et des dyslipémies (hypercholestérolémies, hypertriglycéridémies, normalisation du taux des acides gras, normalisation de l'uricémie, normalisation des apoprotéines A et B), de la cataracte, de l'hypertension artérielle et ses conséquences.

25 Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé selon l'invention ou une combinaison de ces produits, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement

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

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est
5 mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un
10 colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par
15 exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se
20 faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de composi-

tions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

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

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

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la
10 voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 150 mg et 600 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 50 mg à 200 mg de substance active.

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

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

20	- Produit actif.....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
25	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Produit actif	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
10	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Produit actif.....	50 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
20	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale (I) ou un de ses stéréoisomères ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique pour la préparation de compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement ou la prévention du diabète et des complications du diabète.

REVENDICATIONS

1 - Composition contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule:



dans laquelle

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2
10 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, ou

soit R_1 et R_2 sont identiques et représentent chacun une chaîne
20 $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4,

Ra représente un radical alcoxy (1-6 C en chaîne droite ou ramifiée) ou un atome de fluor,

Rb représente un radical carboxy, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$

leurs stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

2 - Composition contenant un composé de formule (I) selon la revendication

1 choisi parmi les composés suivants :

- 30 - 4-[6-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-méthoxy-butane-1,2,3-triol,
- 4-[6-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-fluoro-butane-1,2,3-triol,

- 1-[6-(2-fluoro-3,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2-fluoro-butane-1,3,4-triol,
- 1-[6-(2,3-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1,2,3-triol,
- Acide 4-[6-(2,3-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butanoïque,
- 4-[6-(2,3-dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butanamide,
- 4-[6-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2,3-triol,
- 10 1-[6-(1,2-Dihydroxy-éthyl)-pyrazin-2-yl]-éthane-1,2-diol,
- 1-[6-(1,2,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1,2,3-triol,
- 1-[6-(1,2,3,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2,3,4-tétraol,
- 1-[6-(1,2,3,4,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1,2,3,4,5-pentaol,

leurs stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 3 - Composition contenant en tant que principe actif au moins un composé
- 20 de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi les composés suivants :
- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,
 - 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3R-triol,
 - 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,
 - 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,
 - 1-[6-(2S-fluoro-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluoro-butane-1R,3R,4-triol,
 - 30 - 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,
 - 1-[6-(2S,3R-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3R-triol,

- 1-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3S-triol,
- Acide 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanoïque,
- Acide 4-[6-(2R,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butanoïque,
- 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanamide,
- 10 - 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(1R,2-Dihydroxy-éthyl)-pyrazin-2-yl]-éthane-1R,2-diol,
- 1-[6-(1S,2-Dihydroxy-éthyl)-pyrazin-2-yl]-éthane-1S,2-diol,
- 1-[6-(1R,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1R,2S,3-triol,
- 1-[6-(1S,2R,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1S,2R,3-triol,
- 1-[6-(1S,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propane-1S,2S,3-triol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2R,3R,4-tétraol,
- 20 1-[6-(1R,2R,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2R,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1R,2S,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2S,3R,4-tétraol,
- 1-[6-(1R,2S,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1R,2S,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2R,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2R,3R,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2R,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2R,3S,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2S,3R,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2S,3R,4-tétraol,
- 1-[6-(1S,2S,3S,4-Tétrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1S,2S,3S,4-tétraol,
- 30 1-[6-(1R,2R,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2R,3R,4S,5-pentaol,

1-[6-(1R,2S,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2S,3S,4R,5-pentaol,

1-[6-(1R,2S,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2S,3R,4S,5-pentaol,

1-[6-(1R,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2R,3R,4R,5-pentaol,

1-[6-(1R,2S,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1R,2S,3R,4R,5-pentaol,

10 1-[6-(1S,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1S,2R,3R,4R,5-pentaol,

1-[6-(1S,2R,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentane-1S,2R,3S,4R,5-pentaol

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

4 – Composition contenant en tant que principe actif au moins un composé

20 de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi les composés suivants :

- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,

- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3R-triol,

- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-méthoxy-butane-1,2R,3S-triol,

- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,

- 1-[6-(2S-fluoro-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluoro-butane-1R,3R,4-triol,

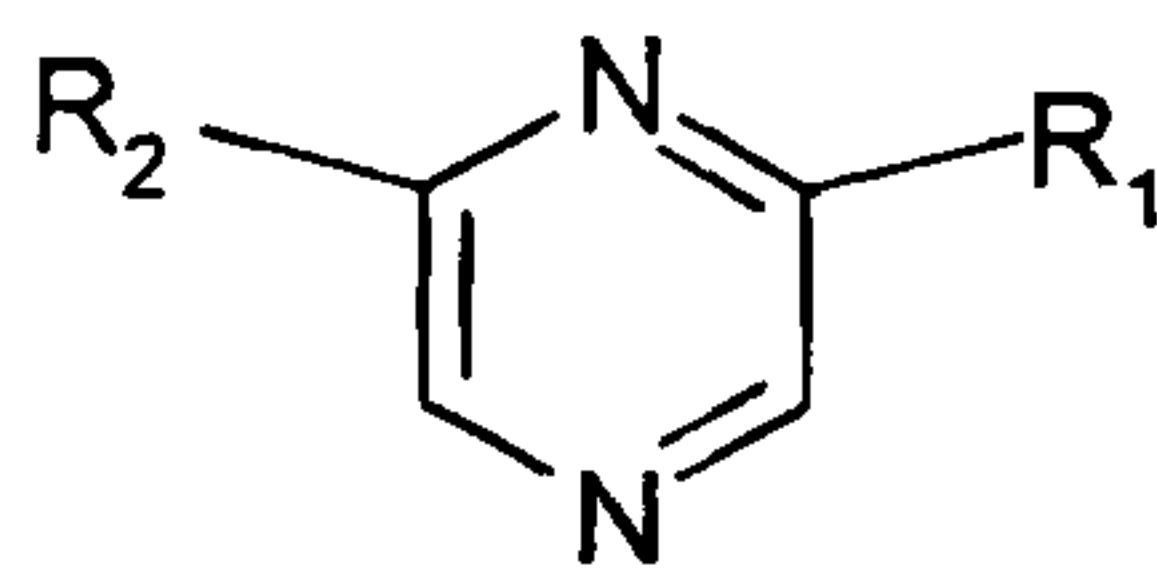
30 - 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluoro-butane-1,2R,3R-triol,

- 1-[6-(2S,3R-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3R-triol,

- 1-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butane-1R,2R,3S-triol,
- Acide 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanoïque,
- Acide 4-[6-(2R,3S-dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butanoïque,
- 4-[6-(2S,3S-dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxy-butanamide,
- 4-[6-(2S,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butane-1,2R,3R-triol,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

5 - Composés de formule :



(I)

20 dans laquelle

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

soit R_1 représente une chaîne $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$,

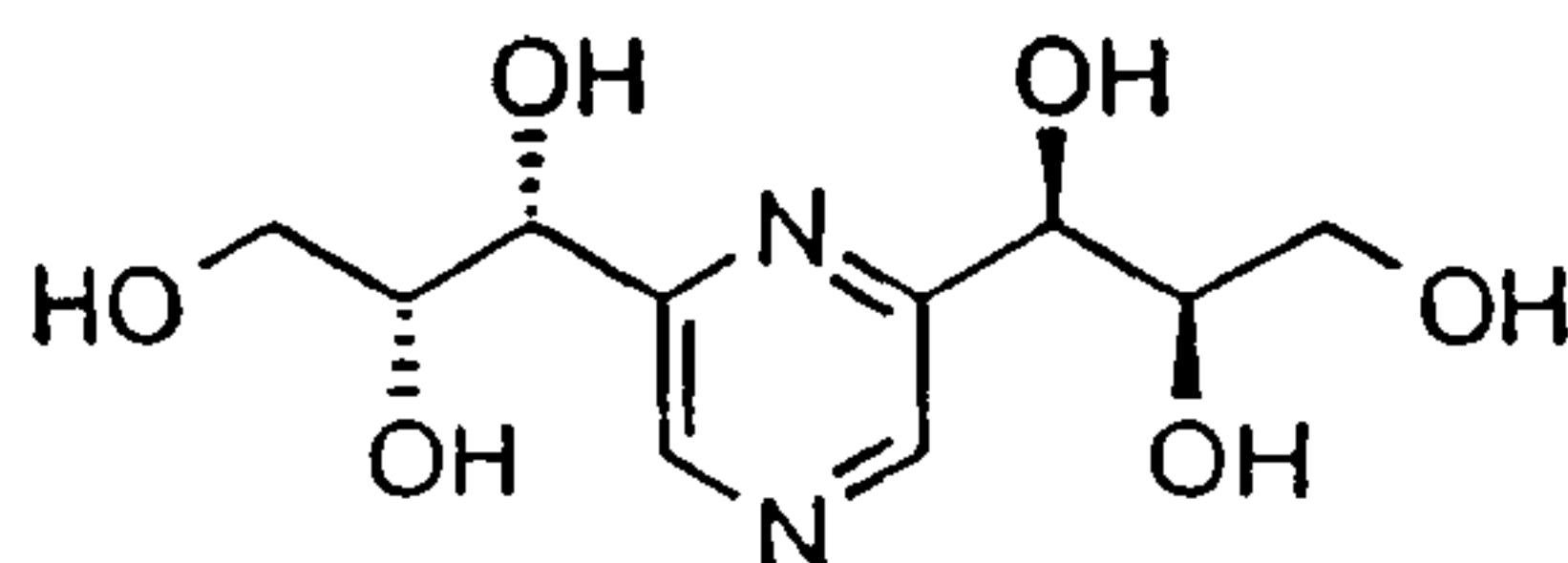
soit R_1 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et R_2 représente une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, ou

30

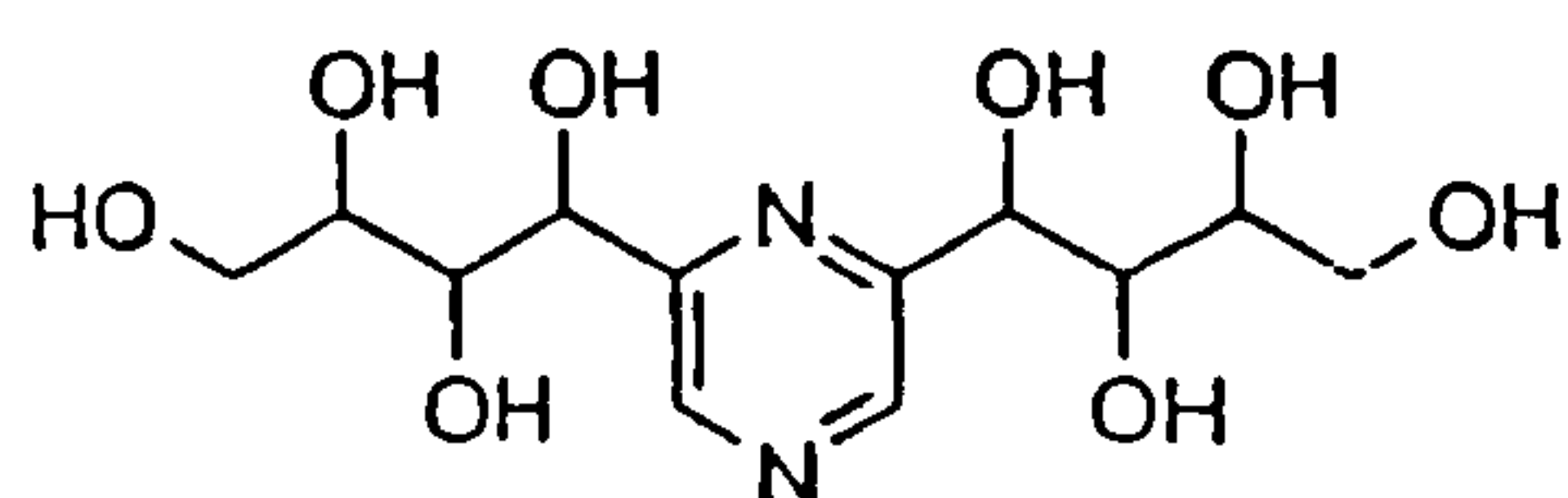
soit R_1 et R_2 sont identiques et représentent chacun une chaîne $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4,

Ra représente un radical alcoxy (1-6 C en chaîne droite ou ramifiée) ou un atome de fluor,

Rb représente un radical carboxy, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ à l'exception des composés de formule :

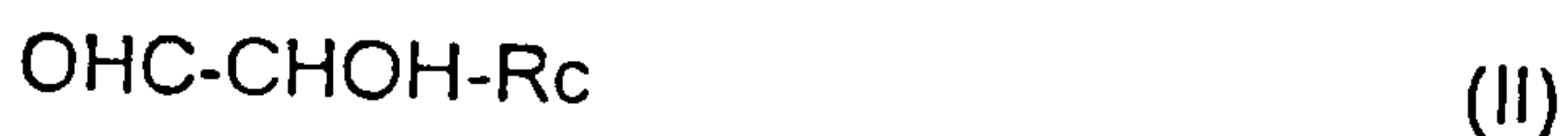


10



leurs stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique.

6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on fait réagir le formiate d'ammonium sur un ou deux dérivés de formule :

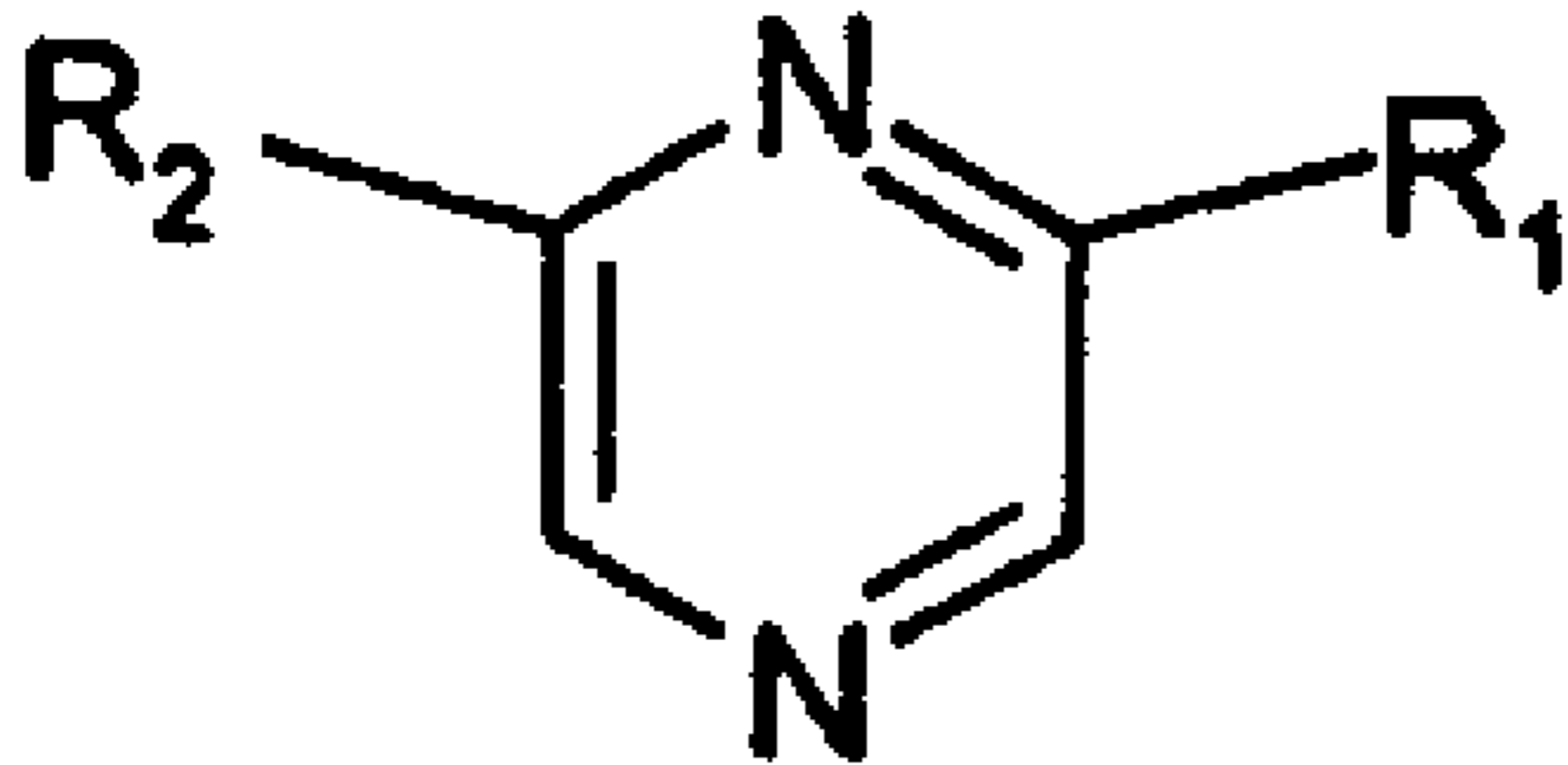


20

dans laquelle Rc représente une chaîne $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$, $\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dans laquelle n est égal à 1, 2, 3 ou 4, Ra représente un radical alcoxy (1-6 C en chaîne droite ou ramifiée) ou un atome de fluor et Rb représente un radical carboxy, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ou un de ses stéréoisomères isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable avec un acide minéral ou organique.

30

7 - Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini selon la revendication 1 ou un de ses stéréoisomères ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique pour la préparation de compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement ou la prévention du diabète et des complications du diabète.



(1)