

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 16.07.93.

⑬ Priorité :

⑭ Date de la mise à disposition du public de la demande : 20.01.95 Bulletin 95/03.

⑮ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑯ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑰ Demandeur(s) : *RHONE-POULENC RORER (S.A.) — FR.*

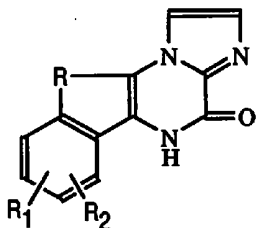
⑱ Inventeur(s) : *Aloup Jean-Claude, Audiau François, Damour Dominique, Genevois-Borella Arielle, Jimonet Patrick et Mignani Serge.*

⑲ Titulaire(s) :

⑳ Mandataire : *Rhône-Poulenc Rorer S.A. Direction Brevets.*

⑤④ Dérivés d'imidazo[1,2-a]pyrazine-4-one, leur préparation et les médicaments les contenant.

⑤⑤ Composés de formule:



(I)

cycloalkyle, phényle, -COO-alk, -CH₂-COOX, -CH₂-NH₂, -NH-alk, -NH-Ar, -NH₂ ou -NH-Het, R₁₃ représente alkyle ou phényle, R₃₀ représente -NH-alk, -NH-Ar, -NH₂ ou -NH-Het, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

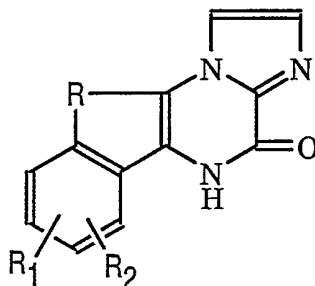
dans laquelle R représente C=R₉, C(R₄)R₅ ou CH-R₉, R₁ et R₂ représentent hydrogène, halogène, alkyle, alcoxy, amino, acylamino, -NH-CO-NH-Ar, -N=CH-N(alk)alk', nitro, cyano, phényle, imidazolyle ou SO₃H, R₃ représente oxygène, NOH, NO-alk-COOX ou CH-R₇, R₄ représente alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar, R₅ représente alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar ou bien C(R₂)R₃ représente cycloalkyle, R₆ représente hydroxy, alkyle, -NR₈R₉, -alk-OH, -alk-NR₈R₉, -alk-Ar ou -alk-Het, R₇ représente hydroxy, alkyle, phényle, -alk-Ar, -alk-Het, -NR₁₀R₁₁ ou un hétérocycle, R₈ et R₉ représentent alkyle, ou bien R₈ représente hydrogène et R₉ représente hydrogène ou alkyle, -COR₁₂, -CSR₃₀ ou -SO₂R₁₃, R₁₀ et R₁₁ représentent alkyle ou cycloalkyle, R₁₂ représente alkyle,

FR 2 707 643 - A1



DERIVES D'IMIDAZO[1.2-a]PYRAZINE-4-ONE. LEUR PREPARATION ET
LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne les composés de formule :



(I)

5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

- R représente un radical C=R₃, C(R₄)R₅ ou CH-R₆,
 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, acylamino, -NH-CO-NH-Ar, -N=CH-N(alk)alk', nitro, cyano, phényle, imidazolyle ou SO₃H,
 - 10 - R₃ représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOX ou CH-R₇,
 - R₄ représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar,
 - R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée),
 - 15 -alk-Het ou -alk-Ar,
- ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle,
- R₆ représente un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -NR₈R₉, -alk-OH, -alk-NR₈R₉, -alk-Ar ou -alk-Het,
 - 20 - R₇ représente un radical hydroxy, alkyle, phényle, -alk-Ar ou -alk-Het, -NR₁₀R₁₁ ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé

contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N),

5 - R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle, ou bien R₈ représente un atome d'hydrogène et R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₁₂, -CSR₃₀ ou -SO₂R₁₃,

- R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou cycloalkyle,

- R₁₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, -COO-alk, -CH₂-COOX, -CH₂-NH₂, -NH-alk, -NH₂, -NH-Ar ou -NH-Het,

10 - R₁₃ représente un radical alkyle ou phényle,

- R₃₀ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH₂ ou -NH-Het,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- alk' représente un radical alkyle,

- X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15 - Ar représente un radical phényle et

- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N).

20 Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent et celles qui suivent, les radicaux et portions alkyle, alkylène contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

25 Les hétérocycles mentionnés dans les définitions précédentes sont de préférence la pyridine, le furanne ou l'imidazole.

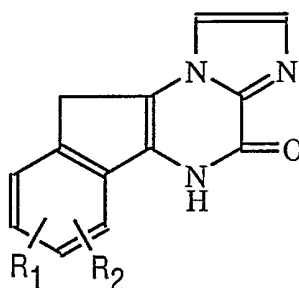
Les composés de formule (I) pour lesquels R_3 représente un radical NOH, NO-alk-COOX ou CH- R_7 présentent des formes isomères (E et Z). Ces isomères et leurs mélanges font partie de l'invention.

5 Les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ dans lequel R_4 est différent de R_5 ou CH- R_6 font également partie de l'invention.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C=R_3$ dans lequel R_3 représente un atome d'oxygène peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical NOH.

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'un acide, en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Comme acide, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique.

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical NOH peuvent être préparés par action d'un nitrite d'alkyle sur un dérivé de formule :



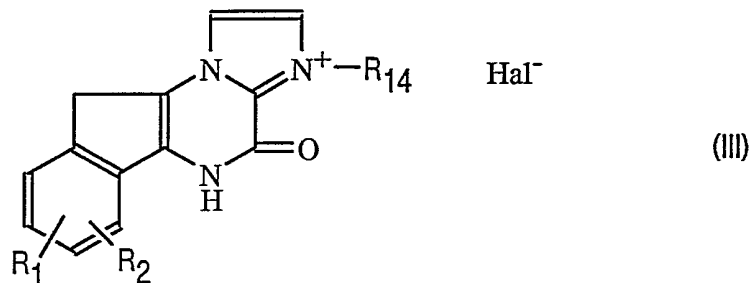
(II)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

20 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de 20°C. De préférence, on utilise le nitrite d'isoamyle.

Les dérivés de formule (II) peuvent être préparés par désalkylation et désalification des dérivés de formule :

4



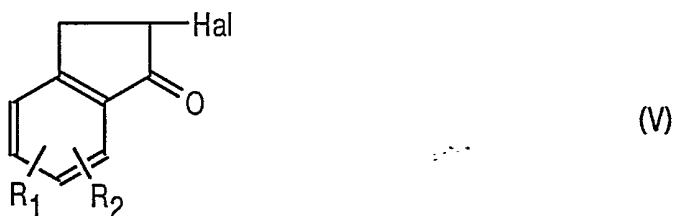
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), R_{14} représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome de brome.

- 5 Cette réaction s'effectue, de préférence, en présence d'imidazole, à une température comprise entre 100 et 200°C.

Les dérivés de formule (III) peuvent être obtenus par action des dérivés de formule :



- 10 dans laquelle R_{14} a les mêmes significations que dans la formule (III), sur une 2-halogènoindanone de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

- 15 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 50 et 150°C et, de préférence à 115°C.

Les dérivés de formule (IV) peuvent être obtenus par adaptation ou application de la méthode décrite par D. D. DAVEY, J. Org. Chem., 52, 4379 (1987).

5 Les 2-halogénoindanones de formule (V) peuvent être obtenues par application ou adaptation de la méthode décrite par M. OLIVIER et coll., Bull. Soc. Chim. France, 3092 (1973) et dans les exemples.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical NO-alk-COOX peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical NOH sur un halogénure Hal-alk-COOX pour lequel Hal représente un atome d'halogène, alk représente un radical alkyle et X a la même signification que dans la formule (I).

15 Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin comme l'hydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, à une température voisine de 20°C.

20 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical CH- R_7 dans lequel R_7 représente un radical hydroxy peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R_7 représente un radical - $NR_{10}R_{11}$.

25 Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température comprise entre 20 et 40°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH- R_7 et R_7 représente un radical - $NR_{10}R_{11}$ peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un dérivé de formule :



dans laquelle soit R_{15} et R_{17} , identiques ou différents, représentent chacun un radical $-NR_{10}R_{11}$ et R_{16} représente un radical alcoxy tel que tert-butoxy, soit R_{15} , R_{16} et R_{17} , identiques, représentent chacun un radical $-NR_{10}R_{11}$.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20 et 40°C.

Les dérivés de formule (VI) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par H. BREDERECK, Liebigs Ann. Chem., 762, 62 (1972).

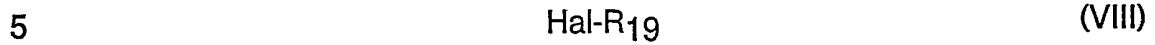
- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $CH-R_7$ et R_7 représente un radical alkyle, phényle, -alk-Het, -alk-Ar ou un hétérocycle peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un aldéhyde de formule :



- 15 dans laquelle R_{18} représente un radical alkyle, phényle, -alk-Het, -alk-Ar ou un hétérocycle.

- 20 Cette réaction s'effectue généralement soit au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le 1,2-diméthoxyéthane, un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence d'une base telle que la soude, la potasse, une base organique forte telle que le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène, à une température comprise entre 20 et 100°C soit au sein du diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de 20°C soit en présence de tétrabutylammonium et d'une base telle qu'un
- 25 hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅, R₄ représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar et R₅ est identique à R₄ peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un halogénure de formule :

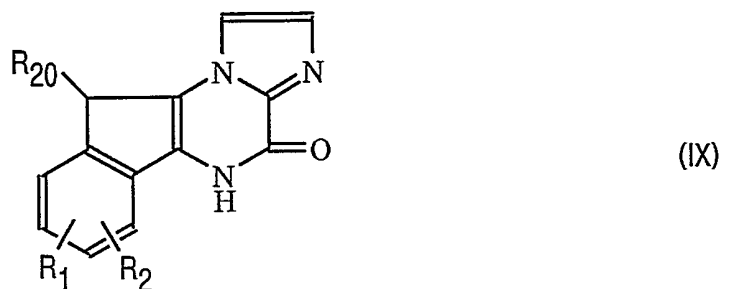


dans laquelle R₁₉ représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar.

10 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le dioxanne, en présence d'une base tel qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium au sein du diméthylsulfoxyde ou en présence d'un hydru

15 hydru de métal alcalin (hydru de sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅, R₄ représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar et R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het ou -alk-Ar, peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



20 dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R₂₀ représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar sur un halogénure de formule :



25 dans laquelle R₂₁ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het ou -alk-Ar.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, en présence d'une base tel qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium au sein du diméthylsulfoxyde ou en présence d'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅ et R₄ et R₅ forment avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un dérivé de formule :



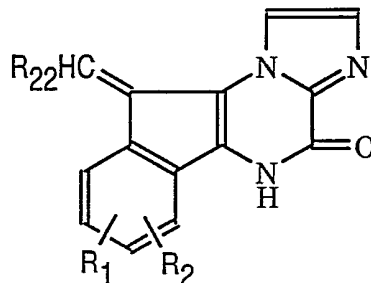
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (2-5C).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence de tétrabutylammonium et d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple) au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR₆ dans lequel R₆ représente un radical hydroxy peuvent être préparés par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un radical C=R₃ et R₃ représente un atome d'oxygène.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), en présence de borohydrure de sodium, à une température comprise entre 15 et 40°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR₆ dans lequel R₆ représente un radical alkyle (2-11C), -alk-Ar ou -alk-Het peuvent être préparés par hydrogénation d'un dérivé de formule :



(XII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), R_{22} représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 10 atomes de carbone, phényle, -alk-Ar, -alk-Het dans lesquels la portion alkyle est en chaîne droite ou ramifiée et contient 1 à 3 atomes de carbone ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N).

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'hydrogène, sous une pression de 1 à 50 bar, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié, l'hydroxyde de palladium, à une température comprise entre 20°C et 60°C.

Les dérivés de formule (XII) pour lesquels R_{22} représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée, contenant 5 à 10 atomes de carbone peuvent être préparés comme décrit précédemment pour leurs homologues (composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical -CH- R_7 et R_7 représente un radical alkyle).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR₆ dans lequel R₆ représente un radical méthyle peuvent être préparés par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un radical C=R₃, R₃ représente un radical CH- R_7 et R_7 représente un radical hydroxy ou -NR₁₀R₁₁.

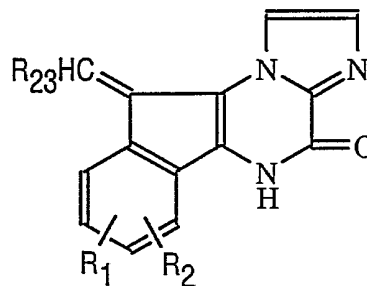
Cette réduction s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, sous une pression de 1 à 50 bar, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un

catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié, l'hydroxyde de palladium, à une température comprise entre 20°C et 60°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR₆ et R₆ représente un radical -alk(1C)-OH peuvent être préparés par
 5 réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un radical C=R₃, R₃ représente un radical CH-R₇ et R₇ représente un radical hydroxy.

Cette réduction s'effectue généralement à l'aide d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool
 10 (méthanol, éthanol par exemple), à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR₆ et R₆ représente un radical -alk(2-4C)-OH peuvent être préparés par réduction des dérivés de formule :



(XIII)

15 dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R₂₃ représente un radical -alk(1-3C)-O-CH₂-Ar.

Cette réduction s'effectue de préférence au moyen d'hydrogène, sous une pression de 1 à 50 bar, en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié, l'hydroxyde de palladium, au sein d'un solvant inerte tel que
 20 le diméthylformamide, l'acide acétique, un alcool, l'acétate d'éthyle, à une température comprise entre 20 et 60°C.

Les dérivés de formule (XIII) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (II) sur un aldéhyde OHC-alk(1-3C)-O-CH₂-Ar.

Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles mentionnées précédemment pour la réaction des dérivés de formule (II) avec les aldéhydes de formule (VII).

5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$, R_8 et R_9 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$, R_8 représente un atome d'hydrogène et R_9 représente un radical $-\text{COR}_{12}$ et R_{12} représente
10 un radical alkyle.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$, R_8 représente un atome d'hydrogène et R_9 représente un radical $-\text{COR}_{12}$ et R_{12} représente un radical alkyle peuvent être préparés par action d'un acide de formule :



20 dans laquelle R_{24} représente un radical alkyle (1-3C) sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical $\text{C}=\text{R}_3$ et R_3 représente un radical NOH , en présence d'un agent réducteur.

Cette réaction s'effectue généralement à une température comprise entre 50 et 100°C. Comme agent réducteur on utilise de préférence le zinc.

25 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R_6 et R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ou $-\text{alk-NR}_8\text{R}_9$, dans lesquels R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou bien R_8 représente un atome d'hydrogène et R_9 représente un radical alkyle, $-\text{COR}_{12}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$ et R_{12} représente un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, $-\text{COO-alk}$ ou $-\text{CH}_2\text{-COOX}$ peuvent être préparés par action d'un
30 composé de formule (I) correspondant pour lequel R_8 et R_9 représentent chacun un atome d'hydrogène sur un halogénure de formule :

Hal-R₂₇

(XV)

dans laquelle R₂₇ représente un radical alkyle, -COR₁₂ ou -SO₂R₁₃ et R₁₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, -COO-alk ou -CH₂-COOX.

5 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (la triéthylamine par exemple) ou aromatique (pyridine par exemple) ou une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu
10 réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R₆ et R₆ représente un radical -NR₈R₉ ou -alk-NR₈R₉ dans lesquels R₈ représente un atome d'hydrogène, R₉ représente un radical -COR₁₂ ou -CSR₃₀ et R₁₂ et R₃₀ représentent un radical -NH-alk, -NH₂, -NH-Ar ou
15 -NH-Het peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène sur un dérivé R₂₈-NCR₃₁ pour lequel R₂₈ représente un radical triméthylsilyle, alkyle ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes
20 (O, S, N) et R₃₁ représente un atome d'oxygène ou de soufre, suivie éventuellement par une hydrolyse.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le dioxanne, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu
25 réactionnel. Pour les composés pour lesquels R₁₂ et R₃₀ sont des radicaux NH₂, cette réaction est suivie d'une hydrolyse du dérivé silicié précédemment obtenu au moyen d'une solution aqueuse, à une température comprise entre 20 et 50°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical
30 CH-R₆ et R₆ représente un radical -NR₈R₉ ou -alk-NR₈R₉ dans lesquels R₈ représente un atome d'hydrogène, R₉ représente un radical -COR₁₂ et R₁₂ représente un radical -CH₂-NH₂ peuvent être préparés par action d'un

composé de formule (I) correspondant pour lequel R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène sur un acide HOOC-CH₂-NH-R₂₉ dans lequel R₂₉ représente un groupe protecteur de la fonction amine tel que tert-butoxycarbonyle suivie d'une hydrolyse.

- 5 Cette réaction s'effectue, de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'hydroxybenzotriazole, de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3éthylcarbodiimide et d'une base organique telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 0 et 5°C. L'hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'acide
- 10 trifluoroacétique, à une température voisine de 20°C.

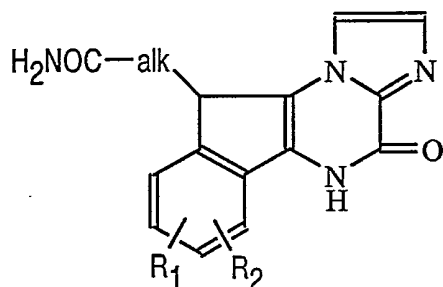
Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R₆ dans lequel R₆ représente un radical -alk-Ar ou -alk-Het peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un halogénure de formule :

- 15 Hal-R_{25} (XVI)

dans laquelle R₂₅ représente un radical -alk-Ar ou -alk-Het.

- 20 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, l'éther diéthylique, en présence d'une base tel qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium ou un hydruure de métal alcalin (hydruure de sodium par exemple), à une température voisine de 20°C.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R₆, R₆ représente un radical -alk-NR₈R₉, R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action de brome et de soude sur un dérivé de formule :

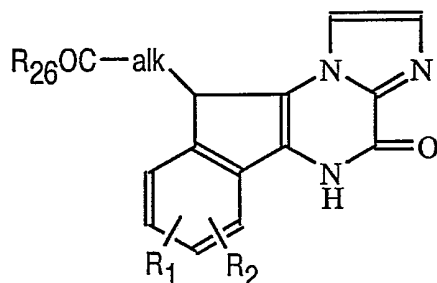


(XVII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

5 Cette réaction s'effectue généralement en milieu aqueux, à une température comprise entre 20 et 70°C.

Les dérivés de formule (XVII) peuvent être obtenus par action d'ammoniac sur un dérivé de formule :

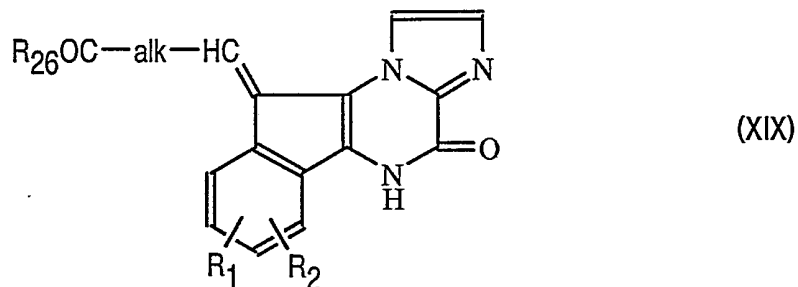


(XVIII)

10 dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R_{26} représente un radical alcoxy.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (XVIII) peuvent être obtenus par hydrogénation des dérivés de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), R_{26} représente un radical alcoxy et alk représente un radical alkyle (1-3C).

5 Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, sous une pression de 1 à 50 bar, en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié ou l'hydroxyde de palladium, au sein d'un solvant inerte tel que l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, un alcool, à une température comprise entre 20 et 60°C.

10 Les dérivés de formule (XIX) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (II) sur un aldéhyde de formule :



dans laquelle R_{26} représente un radical alcoxy et alk représente un radical alkyle (1-3C).

15 Cette réaction s'effectue généralement soit au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le 1,2-diméthoxyéthane, un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence d'une base telle que la soude, la potasse, une base organique forte telle que le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène, à une température comprise entre 20 et 100°C soit au sein du diméthylsulfoxyde, en présence d'un
20 hydrure alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de 20°C soit en présence de tétrabutylammonium et d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 100°C.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

5 Les énantiomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ dans lequel R_4 est différent de R_5 ou $CH-R_6$ peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon W.H. PIRCKLE et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

10 Les diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ dans lequel R_4 est différent de R_5 ou $CH-R_6$ comportant un ou plusieurs carbones chiraux et les différents isomères E et Z des composés de formule (I) peuvent être séparés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

15 Les composés de formule (I) comportant un reste basique 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 Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est
25 séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

30 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 -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate),

les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des antagonistes du récepteur de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), connu aussi sous le nom de récepteur du quisqualate.

Par ailleurs, les composés de formule (I) sont des antagonistes non compétitifs du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, plus particulièrement, ce sont des ligands pour les sites modulateurs de la glycine du récepteur NMDA.

Ces composés sont donc utiles pour traiter ou prévenir toutes les ischémies (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux, un arrêt cardiaque, une hypotension artérielle, une intervention chirurgicale cardiaque ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère. Ils sont également utiles dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle soit périnatale ou consécutive à une noyade ou à des lésions cérébro-spinales. Ces composés peuvent également être utilisés pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON. Ces composés peuvent aussi être utilisés vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, de l'anxiété (KEHNE et coll., Eur. J. Pharmacol., 193, 283 (1991), de la dépression (TRULLAS et coll., Eur. J. Pharmacol., 185, 1 (1990), de la schizophrénie (REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992), en tant qu'analgésiques (DICKENSON et coll., Neurosc. Letters, 121, 263 (1991), antianorexiques (SORRELS et coll., Brain Res., 572, 265 (1992), antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que le

sida (LIPTON et coll., *Neuron*, 7, 111 (1991)), la rage, la rougeole et le tétanos (BAGETTA et coll., *Br. J. Pharmacol.*, 101, 776 (1990). Ces composés sont aussi utiles pour la prévention des symptômes d'abstinence aux drogues et à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés.

L'affinité des composés de formule (I) vis-à-vis du récepteur AMPA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [³H]-AMPA sur des membranes de cortex cérébral de rat (HONORE et coll., *Neuroscience letters*, 54, 27 (1985)). Le [³H]-AMPA est mis à incuber en présence de 0,2 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon KH₂PO₄ 10mM, KSCN 100mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de L-glutamate 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres PHARMACIA (Printed Filtermate A). L'activité inhibitrice de ces produits est généralement inférieure à 100 µM.

L'affinité des composés de formule (I) pour le site glycine lié au récepteur NMDA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [³H]-DCKA sur des membranes de cortex cérébral de rat selon la méthode décrite par T. CANTON et coll., *J. Pharm. Pharmacol.*, 44, 812 (1992). Le [³H]-DCKA (20nM) est mis à incuber en présence de 0,1 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon HEPES 50 mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de glycine 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres Whatman GF/B. L'activité inhibitrice de ces produits est généralement inférieure à 100 µM.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL50 est supérieure à 50 mg/kg par voie IP.

Sont particulièrement intéressants les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=R₃, C(R₄)R₅ ou CH-R₆, R₁ et R₂, représentent des atomes d'hydrogène, R₃ représente un radical NO-alk-COOX ou CH-R₇, R₄ représente un radical alkyle ou -alk-Ar, R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée) ou -alk-Ar ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle, R₆ représente un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -NR₈R₉, -alk-OH, -alk-Ar ou -alk-Het,

R₇ représente un radical hydroxy, -NR₁₀R₁₁ ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N), R₈ représente un atome d'hydrogène et R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR₁₂, R₁₀ et R₁₁,
 5 identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle, R₁₂ représente un radical alkyle, alk représente un radical alkyle ou alkylène, X représente un radical alkyle et Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N).

10 D'un intérêt particulier sont les composés suivants :

- 10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(E-diméthylaminométhylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra
 15 zine-4-one
- 10-hydroxy méthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 5H,10H-10,10-diméthyl-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-
 one
- 20 - spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-
 one
- 10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10,10-dibenzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 25 - 10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 30 - 10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(2-imidazolyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminooxy
 acétate de tert-butyle,

- 10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one.

EXEMPLE 1

- 0,4 g d'hydrure de sodium à 80% est ajouté à une suspension de 1,1 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 10 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, une solution de 0,7 g de nitrite d'isoamyle dans 2 ml de diméthylsulfoxyde anhydre est ajoutée goutte à goutte en 5 minutes puis le mélange est agité pendant 1 heure à la même température. 10 ml d'eau distillée sont ajoutés lentement et le mélange est ensuite versé sur 120 g d'eau et de glace, acidifié avec 1 ml d'acide acétique puis centrifugé. Après élimination de la solution surnageante, le solide est mis en suspension dans 25 ml d'eau distillée, filtré, lavé avec 10 ml d'acétone et séché sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 20°C. Le produit obtenu (1,5 g) est dissous dans 100 ml de diméthylformamide bouillant et la solution, additonnée de 0,1 g de noir décolorant, est filtrée à chaud, refroidie, versée sur 800 ml d'eau distillée et centrifugée. Le solide est mis en suspension dans 20 ml d'eau distillée, filtré, lavé avec 20 ml d'acétone et séché sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 20°C. Le produit obtenu (0,9 g) est dissous dans 75 ml de diméthylsulfoxyde à 20°C et la solution, additionnée de 0,1 g de noir décolorant est filtrée. Le filtre est lavé 2 fois avec 20 ml au total de diméthylsulfoxyde puis le filtrat et le lavage sont réunis, additionnés de 75 ml d'eau distillée et centrifugés. Le solide est mis en suspension dans 25 ml d'eau distillée, filtré, lavé 2 fois avec 50 ml au total d'acétone puis séché sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 0,63 g de 10-(E-hydroxyimino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one se décomposant sans fondre au-dessus de 300°C [Spectre de R.M.N.: (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : 7,40 et 7,48 (2t, J=7 Hz, 2H: -H₇ et -H₈); 7,60 et 8,00 (2s larges, 1H chacun: -H de l'imidazole); 7,82 et 8,20 (2d, J=7 Hz, 1H chacun: -H₆ et -H₉); 12,70 et 13,00 (2mf, 1H chacun: -NH- et -OH)].
- La 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparée de la manière suivante : une solution de 4,8 g de bromure de 3-méthyl-4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinium dans 30 g d'imidazole est chauffée pendant 24 heures à 160°C, refroidie à 100°C puis versée sur un

- mélange agité de 75 g de glace et de 75 g d'eau distillée. L'insoluble est filtré, lavé 2 fois avec 20 ml au total d'eau distillée puis séché sous pression réduite (10 mm Hg; 1,3 kPa) à 50°C. Le produit ainsi obtenu (4 g) est dissous dans 80 ml de diméthylformamide et la solution additionnée de 20 g de silice
- 5 est concentrée à sec sous pression réduite (15 mm Hg, 2 kPa) à 100°C. Le mélange est introduit dans une colonne de 4,2 cm de diamètre contenant 240 g de silice puis est élué par un mélange dichlorométhane-méthanol (97-3 en volumes) en recueillant des fractions de 60 ml. Les fractions 10 à 70 sont réunies, additionnées de 1,5 g de noir décolorant, filtrées et concentrées à
- 10 sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 55°C. Le produit obtenu (1,7 g) est dissous dans 350 ml de méthanol bouillant et la solution additionnée de 0,1 g de noir décolorant est filtrée à chaud, concentrée sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C pour ramener son volume à environ 30 ml puis conservée à 5°C pendant 60 heures. Les cristaux sont
- 15 séparés par filtration, lavés 2 fois avec 20 ml au total de méthanol glacé et séchés sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 1,1 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one se décomposant sans fondre à 350°C [Rf= 0,77, chromatographie sur couche mince de gel de silice, solvant : dichlorométhane-méthanol (8-2 en volumes)].
- 20 Le bromure de 3-méthyl-4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinium peut être préparé de la manière suivante : une solution de 5 g de 1-méthyl-1H-imidazole-2-carboxamide et de 12 g de 2-bromoindanone à 85% dans 100 ml de diméthylformamide anhydre est agitée pendant 28 heures à 115°C puis refroidie à une température voisine de 20°C.
- 25 L'insoluble est séparé par filtration, lavé 2 fois avec 20 ml au total de diméthylformamide glacé et séché sous pression réduite (10 mm Hg; 1,3 kPa). On obtient ainsi 4,8 g de bromure de 3-méthyl-4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinium [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : 4,13 (s, 2H : -CH₂ en 10); 4,34 (s, 3H : N⁺ -CH₃);
- 30 7,47 (mt, 2H :- H₇ et -H₈); 7,68 et 7,96 (2d, J=7,5 Hz, 1H chacun : -H₆ et -H₉); 8,32 et 8,45 (2d, J = 1 Hz, 1H chacun : H de l'imidazole); 13,60 (mf, 1H : NH)].

Le 1-méthyl-1H-imidazole-2-carboxamide peut être préparée selon le procédé décrit par D.D. DAVEY, J. Org. Chem., 52, 4379 (1987).

EXEMPLE 2

Une suspension de 1,5 g de 10-(hydroxyimino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 90 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique environ 5N est agitée à l'ébullition pendant 7 heures, refroidie puis concentrée à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 70°C. Le produit obtenu (2 g) est dissous dans 50 ml de diméthylformamide et la solution, additionnée de 0,1 g de noir décolorant, est filtrée puis le filtre est lavé 3 fois avec 30 ml au total de diméthylformamide. Le filtrat et le lavage sont réunis, additionnés de 600 ml d'eau distillée et centrifugés. Le solide est mis en suspension dans 20 ml d'eau distillée, filtré, lavé avec 20 ml d'acétone et séché sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C. Le produit obtenu (1,13 g) est dissous dans 115 ml de diméthylsulfoxyde et la solution, additionnée de 0,1 g de noir décolorant, est filtrée puis le filtre est lavé 2 fois avec 30 ml au total de diméthylsulfoxyde. Le filtrat et le lavage sont réunis, additionnés de 115 ml d'eau distillée et centrifugés. Le solide est mis en suspension dans 20 ml d'eau distillée, filtré, lavé 2 fois avec 20 ml au total d'acétone et séché sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C. On obtient ainsi 1 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione sous la forme d'un solide rouge orangé fondant à 360°C (décomposition) [Spectre de R.M.N.: (200 MHz; DMSO d₆; d en ppm) : 7,42 et 7,55 (2t, J=7 Hz, 2H : -H7 et -H8); 7,52 et 7,72 (2d, J=7 Hz, 1H chacun : -H6 et -H9); 7,62 et 8,13 (2d, J=1 Hz, 1H chacun : -H de l'imidazole); 13,60 (mf, 1H : -NH-)].

EXEMPLE 3

0,86 g de borohydrure de sodium sont ajoutés en 5 minutes à une suspension agitée de 2,4 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione dans 75 ml de méthanol à une température comprise entre 25°C et 35°C. Après 30 minutes d'agitation à 20°C, l'insoluble est isolé par filtration, lavé avec 10 ml de méthanol et séché sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 20°C. Le produit obtenu (2,3 g) est dissous dans 100 ml de diméthylformamide et la solution, additionnée de 0,1 g de noir décolorant, est filtrée puis le filtre est lavé avec 20 ml de diméthylformamide. Le filtrat et le lavage sont réunis et additionnés de 240 ml d'eau distillée. Le solide est filtré, lavé 2 fois avec 40 ml au total d'eau distillée et avec 20 ml d'acétone

puis séché sous pression réduite (1 mm Hg; 0.13 kPa) à 100°C. On obtient ainsi 1,9 g de 10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one fondant à 290°C (décomposition) [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : 5,65 (d, J=8,5 Hz, 1H : CH-O-); 6,17 (d, J=8.5 Hz, 1H : -OH); 7,33 et 7,41 (2dt, J=7,5 et 1 Hz, 1H chacun : -H7 et -H8); 7,57 et 7,77 (2dd, J=7,5 et 1 Hz, 1H chacun : -H6 et -H9); 7,58 et 7,93 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 12,40 (mf, 1H : -NH-)].

EXEMPLE 4

Une suspension de 5,25 g de 10-(E-hydroxyimino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one et de 2,9 g de zinc en poudre dans 100 ml d'acide acétique est chauffée pendant 2 heures à une température comprise entre 80°C et 90°C. Après addition de 100 ml d'acide acétique, le mélange est filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (10 mm Hg; 2 kPa) à 65°C. Le produit obtenu (3,8 g) est mis en suspension dans 100 ml d'eau distillée, filtré, lavé avec 10 ml d'eau distillée et avec 10 ml d'acétone puis séché sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 20°C. Le produit obtenu (2 g) est dissous dans 60 ml de diméthylformamide bouillant et la solution, additionnée de 0,1 g de noir décolorant est filtrée à chaud. Le filtre est lavé avec 10 ml de diméthylformamide bouillant puis le filtrat et le lavage réunis sont conservés pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés successivement avec 10 ml de diméthylformamide, 10 ml d'eau distillée, 10 ml d'acétone et séchés à sec sous pression réduite (1 mm Hg; 0.13 kPa) à 100°C. On obtient ainsi 0,43 g de 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one se décomposant sans fondre à 330°C [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : 2,00 (s, 3H : -CO-CH₃); 6,13 (d, J=8,5 Hz, 1H : CH-N); 7,35 et 7,48 (2t, J=7,5 Hz, 1H chacun : -H7 et -H8); 7,48 et 7,85 (2d, J=7,5 Hz, 1H chacun : -H6 et -H9); 7,58 et 7,65 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 8,58 (d, J=8,5 Hz, 1H : -NH-COCH₃); 12,50 (mf, 1H : -NH-)].

EXEMPLE 5

Une solution de 12,9 g de 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 650 ml d'une solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique est chauffée à l'ébullition pendant 2 heures, refroidie puis concentrée à sec

sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 80°C. 4 g (sur les 14,8 g obtenus au total) sont dissous dans 250 ml d'eau distillée et la solution est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés successivement avec 25 ml d'eau distillée et
5 25 ml de méthanol puis séchés à l'air à une température voisine de 20°C. Le produit obtenu (3,5 g) est agité en suspension pendant 10 minutes dans 100 ml de méthanol bouillant et, après refroidissement et conservation pendant 1 heure à 5°C, isolé par filtration, lavé avec 20 ml de méthanol glacé puis séché sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C. On obtient
10 ainsi 2,1 g de chlorhydrate de 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one se décomposant sans fondre vers 240°C [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : 5,70 (s large, 1H : CH-N⁺-Cl⁻); 7,48 et 7,58 (2t, J=7,5 Hz, 1H chacun : -H7 et -H8); 7,72 et 8,76 (2s, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,98 et 8,09 (2d, J=7,5 Hz, 1H chacun : -H6 et
15 -H9); 9,47 (mf, 3H : N⁺H3Cl⁻); 12,80 (mf, 1H : -NH-)].

EXEMPLE 6

6,3 g de t-butoxy-bis(diméthylamino)méthane sont ajoutés goutte à goutte à une température voisine de 25°C en 5 minutes à une suspension de 5,5 g de
20 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 100 ml de diméthylformamide. Après 30 minutes d'agitation à la même température, le mélange est versé sur 500 ml d'eau distillée et extrait 5 fois avec 1,5 litre au total de chloroforme. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 250 ml d'eau distillée, séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrés à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 60°C. Le produit obtenu
25 (4,5 g) est mis en suspension dans 25 ml de méthanol, filtré, lavé 2 fois avec 20 ml au total de méthanol et séché sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 20°C. Le produit obtenu (4,5 g) est dissous dans 45 ml de diméthylformamide bouillant et la solution, après refroidissement, est conservée pendant 4 heures à une température voisine de 5°C. Les cristaux
30 sont séparés par filtration, lavés successivement avec 10 ml de diméthylformamide, 10 ml d'acétone et séchés à sec sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C. On obtient ainsi 4 g de 10-(E-diméthylaminométhylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one fondant à 293°C [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en

ppm) : 3,35 [s, 6H : -N(CH₃)₂]; 7,18 et 7,28 (2t, J=7,5 Hz, 2H : -H₇ et -H₈); 7,48 et 7,92 (2d, J=7,5 Hz, 1H chacun : -H₆ et -H₉); 7,63 et 8,50 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 8,09 (s, 1H : =CH-N); 12,30 (mf, 1H : -NH-)].

EXEMPLE 7

5 Une solution de 1,4 g de 10-diméthylaminométhylène-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 35 ml d'acide chlorhydrique 5N est agitée pendant 30 minutes à une température voisine de 25°C. Après addition de 60 ml d'eau distillée et neutralisation par 120 ml
10 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, le solide apparu est séparé par filtration, lavé 2 fois par 60 ml au total d'eau distillée et séché à l'air. Le produit obtenu (1,1 g) est dissous dans 120 ml de diméthylsulfoxyde et, après addition de 120 ml d'eau distillée, le solide apparu est séparé par filtration, lavé 2 fois avec 10 ml au total d'eau distillée et 2 fois avec 10 ml au total d'acétone puis séché sous pression réduite
15 (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C. On obtient ainsi 1 g de 10-hydroxy méthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, mélange 60-40 des formes Z et E, se décomposant sans fondre à 290°C [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : on observe un mélange d'isomères 60/40 : de 7,20 à 7,40 (mt, 2H : -H₇ et -H₈); 7,56 et 7,64 - 8,29 et 8,79 (4s larges, 2fois 1H : -H de l'imidazole); de 7,80 à 8,15 (mt, 2H : -H₆ et -H₉); 8,21 et 8,24 (2s, 1H en totalité : =CH-O-); 12,43 (mf, 1H : -NH-)].
20

EXEMPLE 8

On agite pendant 1 heure à une température voisine de 20°C une solution de 2 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 50 ml de
25 diméthylsulfoxyde anhydre avec 4 g de soude perlée et 50 mg de bromure de tétrabutylammonium. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,87 ml d'iodure de méthyle et on maintient l'agitation pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est alors versé dans 300 g d'eau et de glace, acidifié à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique 1 N et extrait avec 3 fois 100 ml de chloroforme. La
30 phase organique est lavée avec 100 ml d'eau, filtrée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile noire obtenue (2,8 g) est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (250 g) avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95/5 en volumes) et le solide

coloré obtenu (0,5 g) est trituré avec 20 ml d'acétone, filtré, lavé avec un mélange de 10 ml d'acétate d'éthyle et 1 ml d'éthanol et séché à 50°C pour donner 0,2 g de 5H,10H-10,10-diméthyl-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide crème fondant au-dessus de 260°C
5 (Analyse % calculé C : 71,70, H : 5,21, N : 16,72, O : 6,37, % trouvé C : 71,7, H : 5,3, N : 16,4, O : 6,4).

EXEMPLE 9

On agite à une température voisine de 18°C une suspension de 1,3 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 2 g de soude perlée et
10 32 mg de bromure de tétrabutylammonium dans 10 ml de diméthylsulfoxyde sec. On ajoute ensuite une solution de 0,4 ml de 1,2-dibromoéthane dans 5 ml de diméthylsulfoxyde et on maintient l'agitation durant la nuit à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'eau et de glace (250 ml), acidifié avec 8 ml d'acide acétique et
15 maintenu sous agitation pendant 1 heure et 30 minutes. On filtre ensuite le solide formé et on le purifie par chromatographie sur colonne de silice (100 g) avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient, après séchage à 60°C, 0,45 g de spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one sous forme
20 de solide rose fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 72,28, H : 4,45, N : 16,86, O : 6,42, % trouvé C : 71,8, H : 4,4, N : 16,3).

EXEMPLE 10

On opère comme à l'exemple 9 mais à partir de 1,1 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 40 ml de diméthylsulfoxyde, 2 g
25 de soude perlée, 32 mg de bromure de tétrabutylammonium et 0,6 ml de 1,4-dibromobutane. On obtient, après séchage à 80°C, 0,17 g de spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one sous forme de solide blanc fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 73,63, H : 5,45, N : 15,15, O : 5,77, % trouvé C : 73,8, H : 5,8, N : 15,1, O : 6,0).

30 EXEMPLE 11

Un mélange de 1 g de 10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 80 ml de diméthylformamide et 20 ml de méthanol est hydrogéné à une température voisine de 20°C et sous pression normale pendant 4 heures en présence de charbon palladié à 10%. Après
 5 filtration du catalyseur sous atmosphère inerte, on évapore les solvants et le solide beige obtenu (1,25 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (100 g) avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient, après séchage à 90°C, 0,35 g de 10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide crème
 10 fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 70,87, H : 4,67, N : 17,71, O : 6,74, % trouvé C : 70,5, H : 4,4, N : 17,4).

EXEMPLE 12

A une solution de 0,45 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 20 ml de diméthylsulfoxyde sous azote, on ajoute à une
 15 température voisine de 20°C et sous agitation 60 mg d'hydrure de sodium. L'agitation est maintenue pendant 2 heures, puis on rajoute 66 mg d'hydrure de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à 45°C pendant 30 minutes, refroidi vers 20°C et additionné de 0,25 ml de bromure de benzyle. On poursuit l'agitation pendant 3 heures, verse le mélange réactionnel dans
 20 150 ml d'eau, acidifie à pH 4 avec de l'acide acétique et extrait avec trois fois 60 ml de chloroforme. Les phases organiques sont réunies, lavées avec deux fois 100 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le solide noir obtenu (0,78 g) est purifié par
 25 chromatographie sur colonne de silice (70 g) avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) pour donner 0,1 g de 10,10-dibenzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide vert clair fondant au-dessus de 260°C [Spectre de RMN : (200MHz; DMSO d6; δ en ppm) : 3,63 et 3,85 (2d, J = 14 Hz, 2H chacun : -CH₂-Ar); 6,36 (d, J = 7 Hz, 4 H : -H en ortho des benzyles); de 6,75 à 6,95
 30 (mt, 6 H : -H en méta et -H en para des benzyles); de 7,29 à 7,45 (2t, J = 7,5 Hz, 1H chacun : -H₇ et -H₈); 7,82 et 8,80 (2s larges, 1H chacun : -H de l'imidazole); 7,38 et 8,02 (2d, J = 7,5 Hz, 1H chacun : -H₆ et -H₉); 11,9 (mf, 1 H : -NH-)].

EXEMPLE 13

Un mélange de 0,4 g 10-benzylidène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 90 ml de diméthylformamide et 10 ml de méthanol est hydrogéné à une température voisine de 20°C sous une pression de 1,9 bar pendant 3 heures en présence de charbon palladié à 10%. On filtre alors le catalyseur sous atmosphère inerte et on évapore les solvants. Le solide brun obtenu (0,37 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (35 g) avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient, après trituration avec 5 ml de dichlorométhane, filtration et séchage à 100°C, 0,15 g de 10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide beige fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 76,66, H : 4,82, N : 13,41, O : 5,11, % trouvé C : 76,3, H : 4,6, N : 13,4).

EXEMPLE 14

On agite à une température voisine de 20°C une suspension de 5,75 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 10 g de soude perlée et 125 mg de bromure de tétrabutylammonium dans 200 ml de diméthylsulfoxyde. On ajoute ensuite 3,18 g de benzaldéhyde et maintient l'agitation pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'eau et de glace (250 ml) et acidifié avec 100 ml d'acide acétique. Le solide formé est filtré et le produit brut est purifié par deux chromatographies successives sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient ainsi 0,13 g de 10-benzylidène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide jaune fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 77,16, H : 4,21, N : 13,50, O : 5,14, % trouvé C : 76,7, H : 3,7, N : 13,2).

EXEMPLE 15

A une suspension de 3 g de 10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one (mélange des formes Z et E) dans 240 ml de méthanol, on ajoute sous agitation en 10 minutes et par portions 1 g de borohydrure de sodium, et on poursuit l'agitation à une température

voisine de 20°C pendant 1 heure et 30 minutes. On ajoute à nouveau 1 g de borohydrure de sodium par portions et on maintient l'agitation pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors filtré et le filtre est rincé avec 2 fois 30 ml de méthanol. L'insoluble est repris avec 50 ml d'eau et 4 ml
5 d'acide chlorhydrique 1N, filtré à nouveau, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché à l'air. Le produit brut (1 g) est purifié par dissolution à chaud dans 65 ml de diméthylformamide, filtration, addition au filtrat encore chaud de 80 ml de méthanol et cristallisation dans un bain d'eau et de glace. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés avec 2 fois 15 ml de méthanol et séchés à
10 80°C. On obtient ainsi 0,66 g de 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide blanc fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 66,40, H : 4,38, N : 16,59, O : 12,63, % trouvé C : 66,4, H : 4,3, N : 16,6, O : 12,1).

EXEMPLE 16

15 On hydrogène 2,8 g d'un mélange de 10-(2-méthyl-propène-1-yl)-5H,10H-imidazo[1,2-e]pyrazine-4-one et de 10-(2-méthyl-propylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one en présence de 180 ml de diméthylformamide, 20 ml de méthanol et de 0,5 g de charbon palladié à 10 % pendant 22 heures à 50°C sous une pression de 54 bar. Après filtration
20 du catalyseur sous atmosphère inerte, les solvants sont évaporés et le solide gris obtenu (2,1 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (180 g partiellement désactivés avec 3 ml d'eau) en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient, après trituration dans 20 ml d'éther éthylique, filtration et séchage à
25 100°C, 1,2 g de 10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide crème fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 73,10 H : 6,13 N : 15,04 O : 5,73, % trouvé C : 72,9 H : 5,6, N : 14,8).

Le mélange de 10-(2-méthyl-propène-1-yl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]
30 indéno[1,2-e]pyrazine-4-one et de 10-(2-méthyl-propylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparé de la façon suivante : on opère comme à l'exemple 14 mais à partir de 6 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one , 250 ml de diméthylsulfoxyde,

10 g de soude perlée, 125 mg de bromure de tétrabutylammonium et de 2,16 g d'isobutyraldéhyde. Le produit brut (6,26 g) est dissous dans 100 ml de diméthylsulfoxyde et décoloré à 60°C avec 0,6 g de noir 3S. Après filtration, le filtrat est additionné de 250 ml d'eau distillée et le précipité formé
5 est essoré et séché à 80°C. On obtient ainsi 4,3 g d'un mélange de 10-(2-méthyl-propène-1-yl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one et de 10-(2-méthyl-propylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme d'un solide vert utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 17

10 Un mélange de 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 100 ml de diméthylformamide et 0,15 g de charbon palladié à 10% est hydrogéné par balayage d'un courant d'hydrogène à une température voisine de 20°C pendant 2 heures. On filtre alors le catalyseur sous atmosphère inerte et on évapore le solvant. Le solide brun obtenu (2 g)
15 est purifié par trituration dans 50 ml d'acétone, filtration et cristallisation de l'insoluble obtenu (1 g) dans 80 ml de méthanol. Après filtration et séchage à 80°C, on obtient 0,48 g de 10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide brun clair fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 71,28, H : 4,32, N : 13,85, O : 10,55
20 % trouvé C : 71,5, H : 4,2, N : 14,0).

La 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution refroidie à 18°C de 2 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 30 ml de diméthylsulfoxyde on ajoute sous agitation et par portions 0,64 g d'hydrure
25 de sodium. L'agitation est maintenue pendant 35 minutes à une température voisine de 20°C et on ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,83 ml de 2-furaldéhyde dans 10 ml de diméthylsulfoxyde. On maintient l'agitation pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est alors versé dans un mélange d'eau et de glace (200 ml) et acidifié à pH 4 avec de l'acide acétique. La
30 suspension colorée obtenue est centrifugée et le solide ainsi isolé est trituré dans 50 ml d'acétone, filtré et séché à l'air pour donner 2,17 g de 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one fondant

au-dessus de 260°C sous forme d'un solide ocre utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 18

On opère comme à l'exemple 13 mais à partir de 3,9 g de 10-(phénylpropylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 180 ml de diméthylformamide, 20 ml de méthanol et 0,5 g de charbon palladié à 10%. Le produit brut (3,8 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (380 g partiellement désactivés avec 10 ml d'eau) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient, après trituration dans 10 ml de dichlorométhane, filtration et séchage à 100°C, 1,1 g de 10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide beige fondant à 232°C.

La 10-(phénylpropylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparée de la façon suivante : on opère comme à l'exemple 14 mais à partir de 6 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 240 ml de diméthylsulfoxyde, 10 g de soude perlée, 125 mg de bromure de tétrabutylammonium et 4,0 g de phénylpropionaldéhyde. Le produit brut (7,2 g) est purifié par cristallisation dans 140 ml de diméthylsulfoxyde et 140 ml d'eau pour donner 5,5 g de 10-(phénylpropylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide jaune utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 19

On hydrogène à une température voisine de 20°C sous une pression de 9,4 bar 1,3 g de 10-hexylidène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one en présence de 120 ml de diméthylformamide, 20 ml de méthanol et 0,3 g de charbon palladié à 10% pendant 17 heures. Après filtration du catalyseur sous atmosphère inerte, les solvants sont évaporés et le produit brut (1,2 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (120 g partiellement désactivés avec 2 ml d'eau) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient 0,47 g de 10-hexyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de

solide beige fondant vers 185°C (Analyse % calculé C : 74,24, H : 6,89, N : 13,67, O : 5,20, % trouvé C : 74,3, H : 7,0, N : 13,6).

La 10-hexylidène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparée de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 17 pour la préparation de la 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one mais à partir de 2,23 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 50 ml de diméthylsulfoxyde, 0,72 g d'hydrure de sodium et 1,1 g d'hexanal. Le produit brut est purifié par cristallisation dans 120 ml de diméthylsulfoxyde et 120 ml d'eau pour donner 1,3 g de 10-hexylidène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide jaune utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 20

On opère comme à l'exemple 17 pour la préparation de la 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one mais à partir de 2 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 40 ml de diméthylsulfoxyde, 0,64 g d'hydrure de sodium et 1,07 g de 4-pyridine carboxaldéhyde. Le produit brut (1,5 g) est purifié par cristallisation dans 100 ml de diméthylformamide et 50 ml de méthanol pour donner 1,06 g de 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide orange fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 73,07, H : 3,87, N : 17,94, O : 5,12, % trouvé C : 72,9, H : 3,7, N : 18,2).

EXEMPLE 21

On opère comme à l'exemple 13 mais à partir de 0,8 g de 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 250 ml de diméthylformamide et 80 mg de charbon palladié à 10% et en ajoutant en plus 10 ml d'acide acétique. On obtient 0,2 g de 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide jaune pâle fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 72,60, H : 4,49, N : 17,82, O : 5,09, % trouvé C : 72,3, H : 4,3, N : 17,8).

30 EXEMPLE 22

On opère comme à l'exemple 17 pour la préparation de la 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one mais à partir de 3 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 60 ml de diméthylsulfoxyde, 0,96 g d'hydrure de sodium et 1,6 g de
5 3-pyridinecarboxaldéhyde. On obtient 1,38 g de 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide jaune orangé fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 73,07, H : 3,87, N : 17,94, O : 5,12, % trouvé C : 73,1, H : 3,9, N : 17,9, O : 5,1).

EXEMPLE 23

10 On opère comme à l'exemple 21 mais à partir de 1 g de 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 150 ml de diméthylformamide, 5 ml d'acide acétique et 0,1 g de charbon palladié à 10%. On obtient 0,38 g de 10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno
15 [1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide blanc cassé fondant au-dessus de 260°C (Analyse %calculé C : 72,60, H : 4,49, N : 17,82, O : 5,09, % trouvé C : 72,3, H : 4,8, N : 17,8, O : 5,4).

EXEMPLE 24

On opère comme à l'exemple 21 mais à partir de 0,7 g de
20 10-(2-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 200 ml de diméthylformamide, 5 ml d'acide acétique et 70 mg de charbon palladié à 10%. Le produit brut (1,1 g) est purifié par trituration dans un mélange de 10 ml de dichlorométhane et 40 ml d'éther éthylique, puis par cristallisation dans 25 ml de diméthylformamide et 40 ml d'eau. On obtient
25 0,35 g de 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide beige clair fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 72,60, H : 4,49, N : 17,82, O : 5,09, % trouvé C : 72,5, H : 4,6, N : 17,9, O : 5,5).

La 10-(2-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparée de la façon suivante: on opère comme à l'exemple 17
30 pour la préparation de la 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one mais à partir de 3 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 60 ml de diméthylsulfoxyde, 0,96 g d'hydrure de

sodium et 1,6 g de 2-pyridinecarboxaldéhyde. On obtient 0,7 g de 10-(2-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide orange utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 25

- 5 On opère comme à l'exemple 21 mais à partir de 1,65 g de 10-(2-imidazolylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 300 ml de diméthylformamide, 5 ml d'acide acétique et 0,17 g de charbon palladié à 10%. On obtient 0,5 g de 10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide jaune pâle
10 fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 67,32, H : 4,32, N : 23,09, O : 5,27, % trouvé C : 67,2, H : 4,3, N : 23,0).

La 10-(2-imidazolylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one peut être préparée de la manière suivante: on opère comme à l'exemple 17 pour la préparation de la 10-(2-furylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one mais à partir de 3 g de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 70 ml de diméthylsulfoxyde, 1,4 g
15 d'hydrure de sodium et 1,44 g de 2-imidazolecarboxaldéhyde. On obtient 1,65 g de 10-(2-imidazolylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one sous forme de solide vert foncé utilisé tel quel dans les
20 synthèses ultérieures.

EXEMPLE 26

1,8 g d'hydrure de sodium est ajouté à 20°C à une solution maintenue sous atmosphère d'azote de 7,4 g de 10-(hydroxyimino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one (mélange 85-15 des formes E et Z) (produit brut
25 avant purification obtenu dans l'exemple 1) dans 125 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. Après 30 minutes d'agitation, une solution de 5,4 g de bromoacétate de t-butyle dans 10 ml de diméthylsulfoxyde anhydre est ajoutée goutte à goutte en 5 minutes à la même température. Le mélange est agité pendant 1 heure, versé sur 1200 g au total de glace et d'eau
30 distillée et centrifugé. Après élimination de la solution surnageante, l'insoluble est isolé par filtration, lavé avec 50 ml d'eau distillée et 2 fois avec 125 ml au total de méthanol puis séché à l'air. Le produit obtenu (6,4 g) est dissous à

20°C dans 800 ml de diméthylformamide et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée. Le filtre est lavé avec 100 ml de diméthylformamide puis le filtrat et le lavage sont réunis et versés sur 1800 ml d'eau distillée. Après centrifugation, filtration de l'insoluble, lavage avec 20 ml d'eau distillée et 20 ml de méthanol puis séchage sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C, on obtient 5 g de 10-(4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminoxyacétate de tert-butyle fondant à 305°C (décomposition) [Spectre de R.M.N. : (300 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : mélange d'isomères : 85% d'isomère E, 15% d'isomère Z : 1,47 [s, 9H : -C(CH₃)₃]; 4,97 et 5,02 (2s, 2H en totalité, =N-OCH₂ de l'isomère E et Z respectivement); de 7,30 à 7,50 (mt, 2H : -H₇ et -H₈); 7,60 (s, 1H : -H de l'imidazole); de 7,70 à 7,90 et 8,12 [mt et (d, J=7,5 Hz), 1H chacun : -H₆ et -H₉]; 7,94 et 8,52 (2s, 1H en totalité : l'autre -H de l'imidazole respectivement de l'isomère E et Z); 12,77 (mf, 1H : -CO-NH-)].

15 EXEMPLE 27

1,7 g de chlorure de benzoyle est ajouté en 1 minute à une solution de 3,1 g de chlorhydrate de 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one dans 200 ml de soude 0,1N. Le mélange est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C et l'insoluble est séparé par filtration, lavé 2 fois avec 200 ml au total d'eau distillée et séché à l'air. Le produit obtenu (3 g) est dissous dans 100 ml de diméthylsulfoxyde et la solution, additionnée de noir décolorant, est filtrée. Le filtre est lavé avec 20 ml de diméthylsulfoxyde puis le filtrat et le lavage sont réunis et additionnés à 20°C de 80 ml d'eau distillée. L'insoluble est séparé par filtration, lavé 2 fois avec 50 ml au total d'eau distillée et avec 25 ml d'acétone puis séché sous pression réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 100°C. On obtient ainsi 1,75 g de 10-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one se décomposant sans fondre à 300°C [Spectre de R.M.N. : (200 MHz; DMSO d₆; δ en ppm) : 6,40 (d, J=8,5 Hz, 1H : CH-N); de 7,30 à 7,70 (mt, 8H : -H₆, -H₇, -H₈, -H₉, -H aromatiques en para et méta du -CO-NH- et -H de l'imidazole); de 7,80 à 8,00 (mt, 3H : -H aromatiques en ortho du -CO-NH- et -H de l'imidazole); 9,14 (d, J=8,5 Hz, 1H : -NH-); 12,55 (mf, 1H : -CO-NH- du cycle)].

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

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

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

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

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

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des conditions qui requièrent l'administration d'un antagoniste du récepteur AMPA ou d'un antagoniste du récepteur NMDA. Ces composés sont notamment utiles pour traiter ou prévenir toutes les ischémies et en particulier l'ischémie cérébrale, les effets dus à une anoxie, l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON, vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux et spinaux, de l'anxiété, de la dépression, de la schizophrénie, en tant qu'analgésiques, antianorexiques, antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que le sida, la rage, la rougeole et le tétanos. Ces composés sont aussi utiles pour la prévention des symptômes d'abstinence aux drogues et à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 mg à 50 mg de substance active.

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

5 EXEMPLE A

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

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
10	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

15 EXEMPLE B

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

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

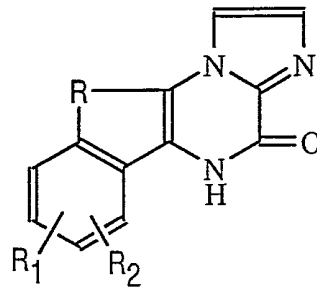
EXEMPLE C

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

	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
5	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

REVENDEICATIONS

1 - Composés de formule :



(I)

dans laquelle

- 5 - R représente un radical $C=R_3$, $C(R_4)R_5$ ou $CH-R_6$,
- R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, acylamino, $-NH-CO-NH-Ar$, $-N=CH-N(alk)alk'$, nitro, cyano, phényle, imidazolyle ou SO_3H ,
- R_3 représente un atome d'oxygène ou un radical NOH , $NO-alk-COOX$ ou
- 10 $CH-R_7$,
- R_4 représente un radical alkyle, $-alk-Het$ ou $-alk-Ar$,
- R_5 représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), $-alk-Het$ ou $-alk-Ar$,
- ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont
- 15 rattachés un radical cycloalkyle,
- R_6 représente un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), $-NR_8R_9$, $-alk-OH$, $-alk-NR_8R_9$, $-alk-Ar$ ou $-alk-Het$,
- R_7 représente un radical hydroxy, alkyle, phényle, $-alk-Ar$ ou $-alk-Het$, $-NR_{10}R_{11}$ ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé
- 20 contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N),

- R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle, ou bien R₈ représente un atome d'hydrogène et R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₁₂, -CSR₃₀ ou -SO₂R₁₃,
 - R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle
5 ou cycloalkyle,
 - R₁₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, -COO-alk, -CH₂-COOX, -CH₂-NH₂, -NH-alk, -NH₂, -NH-Ar ou -NH-Het,
 - R₁₃ représente un radical alkyle ou phényle,
 - R₃₀ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH₂ ou -NH-Het,
 - 10 - alk représente un radical alkyle ou alkylène,
 - alk' représente un radical alkyle,
 - X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - Ar représente un radical phényle et
 - Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé
15 contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N),
- étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3
20 à 6 atomes de carbone, ainsi que les isomères des composés pour lesquels R₃ représente un radical NOH, NO-alk-COOX ou CH-R₇, les racémiques et les énantiomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅ dans lequel R₄ est différent de R₅ ou CH-R₆, et leurs sels
- 2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R
25 représente un radical C=R₃, C(R₄)R₅ ou CH-R₆, R₁ et R₂, représentent des atomes d'hydrogène, R₃ représente un radical NO-alk-COOX ou CH-R₇, R₄ représente un radical alkyle ou -alk-Ar, R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée) ou -alk-Ar ou bien R₄ et R₅ forment

ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle, R₆ représente un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -NR₈R₉, -alk-OH, -alk-Ar ou -alk-Het, R₇ représente un radical hydroxy, -NR₁₀R₁₁ ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou

5 insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N), R₈ représente un atome d'hydrogène et R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR₁₂, R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle, R₁₂ représente un radical alkyle, alk

10 représente un radical alkyle ou alkylène, X représente un radical alkyle et Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N).

3 - Composés suivants :

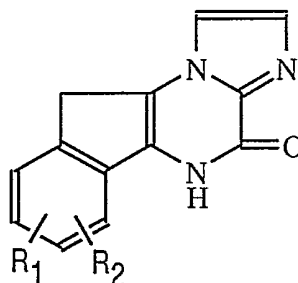
- 10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 15 - 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(E-diméthylaminométhylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra
zine-4-one
- 10-hydroxy méthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 20 - 5H,10H-10,10-diméthyl-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-
one
- spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-
one
- 25 - 10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10,10-dibenzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 30 - 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one

- 10-(2-imidazolyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
 - 10-(4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminoxy
 acétate de tert-butyle

5 - 10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
 et leurs sels.

4' - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
 revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R₃ dans lequel R₃
 représente un atome d'oxygène caractérisé en ce que l'on hydrolyse un
 composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical
 10 C=R₃ et R₃ représente un radical NOH, isole le produit et le transforme
 éventuellement en sel.

5 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
 revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R₃ et R₃ représente
 un radical NOH caractérisé en ce que l'on fait réagir un nitrite d'alkyle sur un
 15 dérivé de formule :



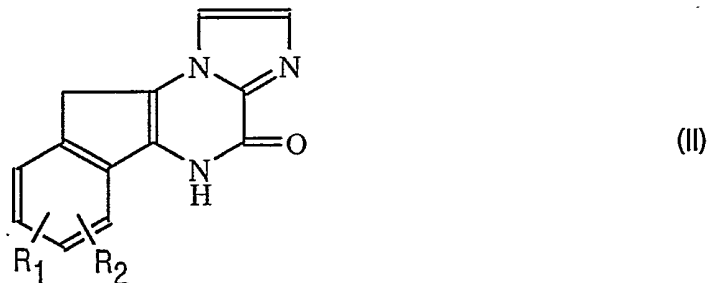
(II)

dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la
 revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
 20 revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R₃ et R₃ représente
 un radical NO-alk-COOX caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de
 formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R₃ et R₃
 représente un radical NOH sur un halogénure Hal-alk-COOX pour lequel Hal
 représente un atome d'halogène, alk représente un radical alkyle et X a les
 25 mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le
 transforme éventuellement en sel.

7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical $CH-R_7$ dans lequel R_7 représente un radical hydroxy caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_7 représente un radical $-NR_{10}R_{11}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

8 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $CH-R_7$ et R_7 représente un radical $-NR_{10}R_{11}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



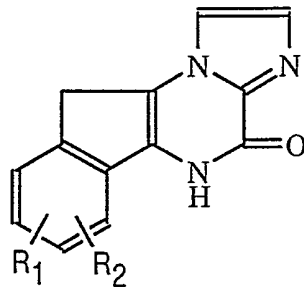
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un dérivé de formule :



15 dans laquelle soit R_{15} et R_{17} , identiques ou différents, représentent chacun un radical $-NR_{10}R_{11}$ et R_{16} représente un radical alcoxy, soit R_{15} , R_{16} et R_{17} , identiques, représentent chacun un radical $-NR_{10}R_{11}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $CH-R_7$ et R_7 représente un radical alkyle, phényle, -alk-Het ou -alk-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

45



(II)

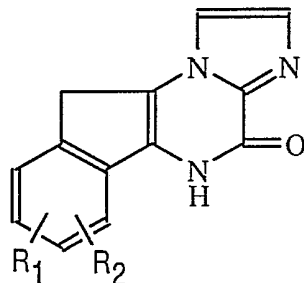
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un aldéhyde de formule :



5 dans laquelle R_{18} représente un radical alkyle, phényle, -alk-Het ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $\text{C}(\text{R}_4)\text{R}_5$, R_4 représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar et R_5 est identique à R_4

10 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



(II)

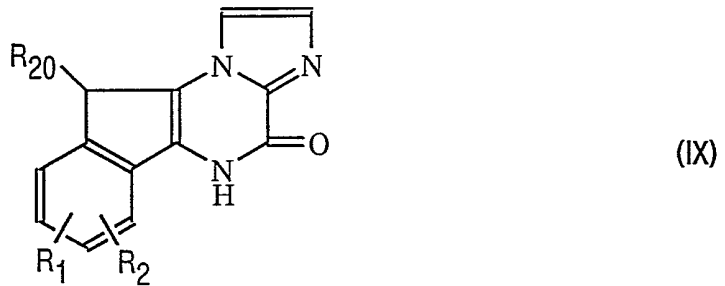
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un halogénure de formule :



15 dans laquelle R_{19} représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $\text{C}(\text{R}_4)\text{R}_5$, R_4 représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar et R_5 représente un radical

alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het ou -alk-Ar, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

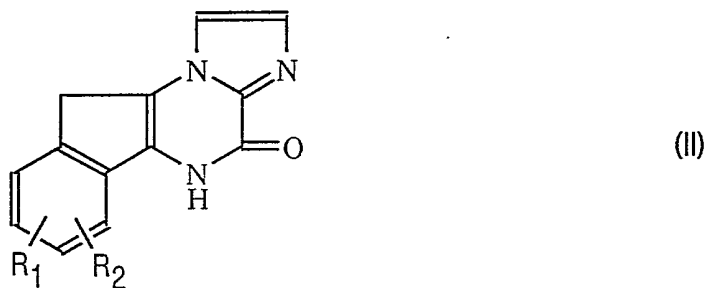


5 dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et R_{20} représente un radical alkyle, -alk-Het ou -alk-Ar sur un halogénure de formule :



10 dans laquelle R_{21} représente un radical alkyle (1 à 11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ et R_4 et R_5 forment avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



15

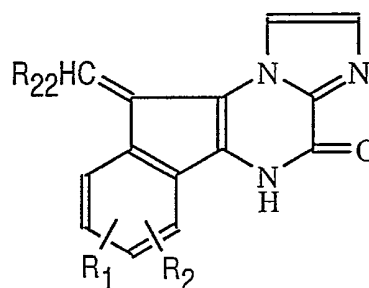
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un dérivé de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (2-5C), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical hydroxy caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lesquels R représente un radical $\text{C}=\text{R}_3$ et R_3 représente un atome d'oxygène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical alkyle (2-11C), -alk-Ar ou -alk-Het caractérisé en ce que l'on hydrogène un dérivé de formule :



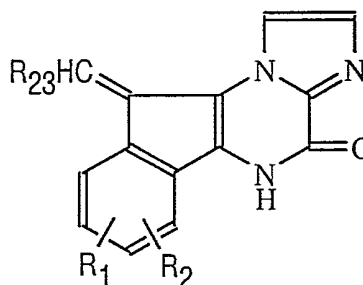
(XII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, R_{22} représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 10 atomes de carbone, phényle, -alk-Ar ou -alk-Het dans lesquels la portion alkyle est en chaîne droite ou ramifiée et contient 1 à 3 atomes de carbone ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical méthyle caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical $\text{C}=\text{R}_3$, R_3 représente un radical $\text{CH}-\text{R}_7$ et R_7 représente un radical hydroxy ou $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 et R_6 représente un radical $-\text{alk}(1\text{C})-\text{OH}$ caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical $\text{C}=\text{R}_3$, R_3 représente un radical $\text{CH}-\text{R}_7$ et R_7 représente un radical hydroxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 et R_6 représente un radical $-\text{alk}(2-4\text{C})-\text{OH}$ caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :

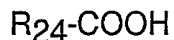


(XIII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et R_{23} représente un radical $-\text{alk}(1-3\text{C})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$, R_8 et R_9 représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$, R_8 représente un atome d'hydrogène et R_9 représente un radical $-\text{COR}_{12}$ et R_{12} représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CHR_6 dans lequel R_6 représente un radical $-\text{NR}_8\text{R}_9$, R_8 représente un atome d'hydrogène et R_9 représente un radical $-\text{COR}_{12}$ et R_{12} représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule :

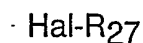


(XIV)

dans laquelle R_{24} représente un radical alkyle (1-3C) sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical $C=R_3$ et R_3 représente un radical NOH, en présence d'un agent réducteur puis isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $CH-R_6$ et R_6 représente un radical $-NR_8R_9$ ou $-alk-NR_8R_9$ dans lesquels R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou bien R_8 représente un atome d'hydrogène et R_9 représente un radical alkyle, $-COR_{12}$ ou $-SO_2R_{13}$ et R_{12} représente un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, $-COO-alk$ ou $-CH_2-COOX$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_8 et R_9 représentent chacun un atome d'hydrogène sur un halogénure de formule :

15

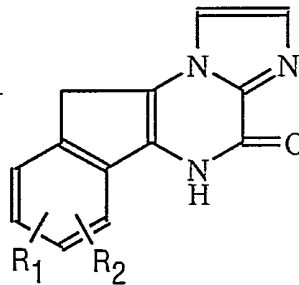


(XV)

dans laquelle R_{27} représente un radical alkyle, $-COR_{12}$ ou SO_2R_{13} et R_{12} représente un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, $-COO-alk$ ou $-CH_2-COOX$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

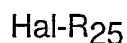
21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $CH-R_6$ et R_6 représente un radical $-NR_8R_9$ ou $-alk-NR_8R_9$ dans lesquels R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical $-COR_{12}$ ou $-CSR_{30}$ et R_{12} et R_{30} représentent un radical $-NH-alk$, $-NH_2$, $-NH-Ar$ ou $-NH-Het$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_8 et R_9 représentent chacun un atome d'hydrogène sur un dérivé $R_{28}-NCR_{31}$ pour lequel R_{28} représente un radical triméthylsilyle, alkyle ou un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) et R_{31} représente un atome d'oxygène ou de soufre, suivie éventuellement par une hydrolyse, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R₆ et R₆ représente un radical -NR₈R₉ ou -alk-NR₈R₉ dans lesquels R₈ représente un atome d'hydrogène, R₉ représente un radical -COR₁₂ et R₁₂ représente un radical -CH₂-NH₂ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène sur un acide HOOC-CH₂-NH-R₂₉ dans lequel R₂₉ représente un groupe protecteur de la fonction amine suivie d'une hydrolyse, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 10 23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R₆ dans lequel R₆ représente un radical -alk-Ar ou -alk-Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



(II)

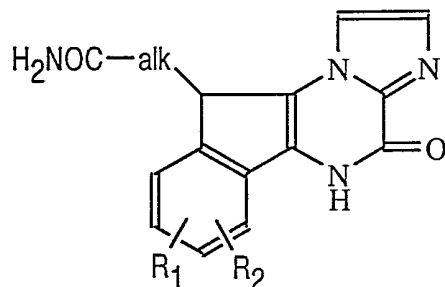
- 15 dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un halogénure de formule :



(XVI)

dans laquelle R₂₅ représente un radical -alk-Ar ou -alk-Het, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 20 24 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R₆, R₆ représente un radical -alk-NR₈R₉, R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir du brome et de la soude sur un dérivé de formule :



(XVII)

dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

25 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé
5 de formule (I) selon la revendication 1.

26 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé
de formule (I) selon la revendication 2.

27- Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé
de formule (I) selon la revendication 3.

10 28 - Médicaments selon les revendications 25, 26 ou 27 utiles comme
antagonistes du récepteur AMPA.

29 - Médicaments selon les revendications 25, 26 ou 27 utiles comme
antagonistes du récepteur NMDA.

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-A-92 11245 (WARNER-LAMBERT) 9 Juillet 1992 * page 1, ligne 13 - page 2, ligne 2; revendications 1,25 * -----	1,25,29
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
17 Mars 1994		Alfaro Faus, I
<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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1