



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2005/03/14

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2005/09/19

(30) Priorité/Priority: 2004/03/19 (04.02841) FR

(51) Cl.Int.<sup>7</sup>/Int.Cl.<sup>7</sup> C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 9/00,  
C07B 31/00

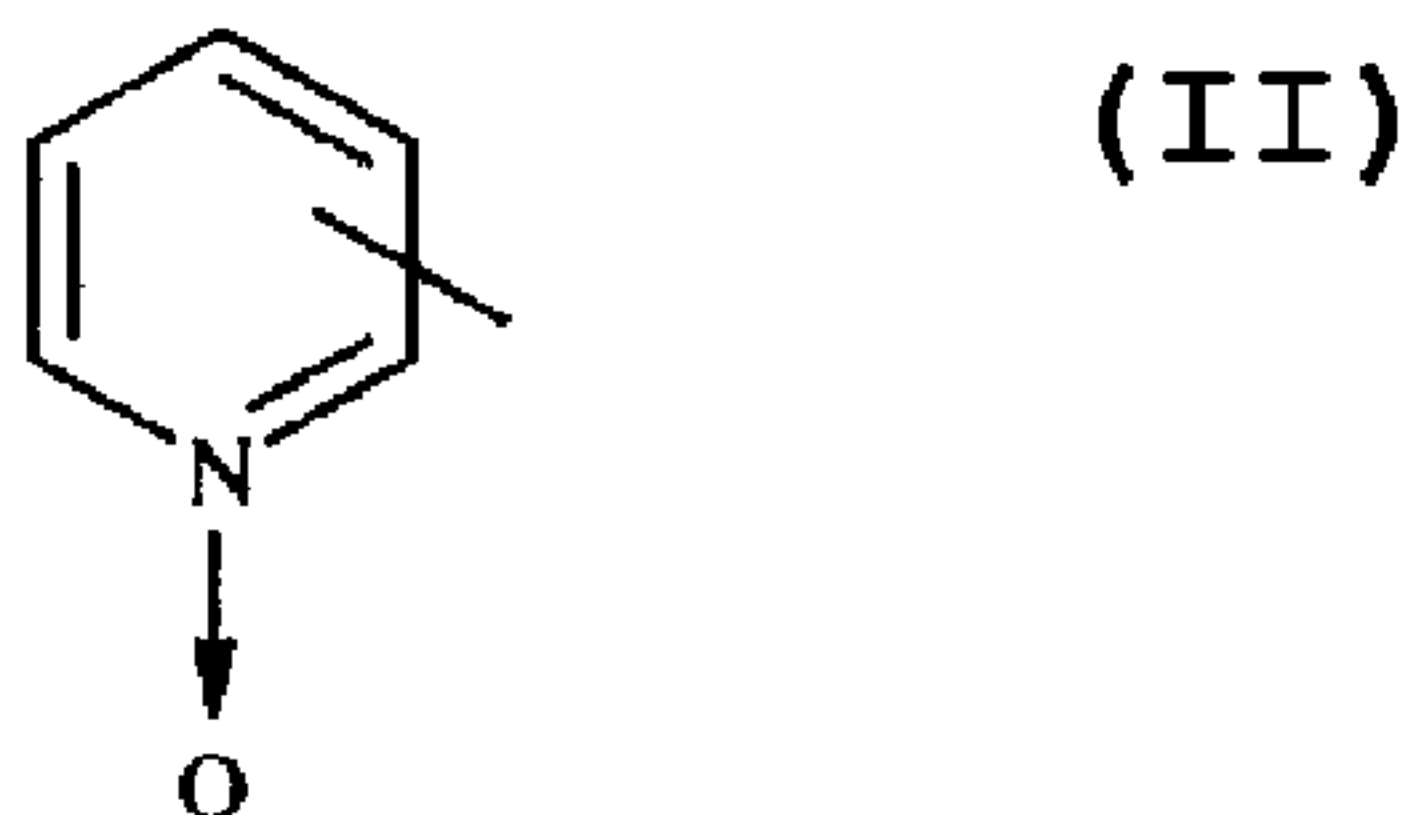
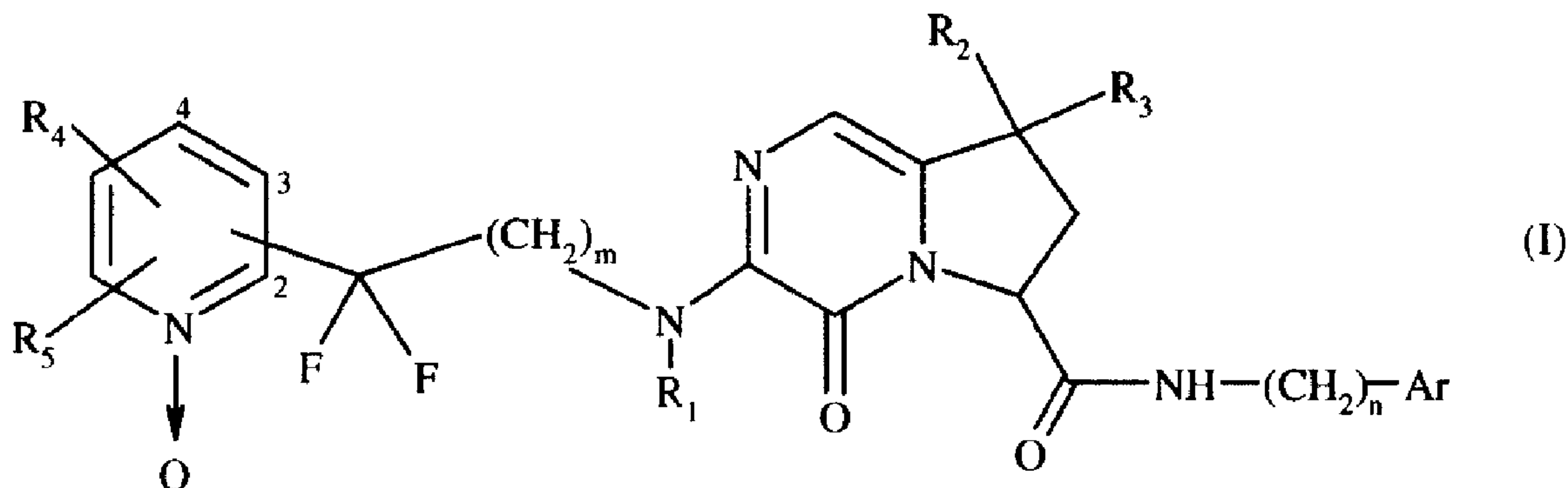
(71) Demandeur/Applicant:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:  
DE NANTEUIL, GUILLAUME, FR;  
GLOANEC, PHILIPPE, FR;  
PARMENTIER, JEAN-GILLES, FR;  
BENOIST, ALAIN, FR;  
RUPIN, ALAIN, FR;  
VALLEZ, MARIE-ODILE, FR;  
VERBEUREN, TONY, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 4-OXO-4,6,7,8-TETRAHYDRO-PYRROLO[1,2-a]PYRAZINE-6-CARBONXAMIDES,  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW DERIVATIVES OF 4-OXO-4,6,7,8-TETRAHYDRO-PYRROLO[1,2-a]PYRAZINE-6-CARBONXAMIDES,  
THEIR PREPARATION PROCESS AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN THEM



(57) Abrégé/Abstract:

Composé de formule (I) : (voir formule I) dans laquelle \* (voir formule II) représente un groupement 1-oxido-pyridinyle substitué par le reste de la molécule en l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4, \* m et n, identiques ou différents, représentent chacun un entier compris entre 1 et 3, \* R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, \* R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome ou groupement choisi parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupements alkyle, hydroxy, acyloxy et alkoxy, ou forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un cycloalcane ayant de 3 à 6 atomes de carbone, \* R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, ou sont adjacents et forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzo, \* Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle. Médicaments.

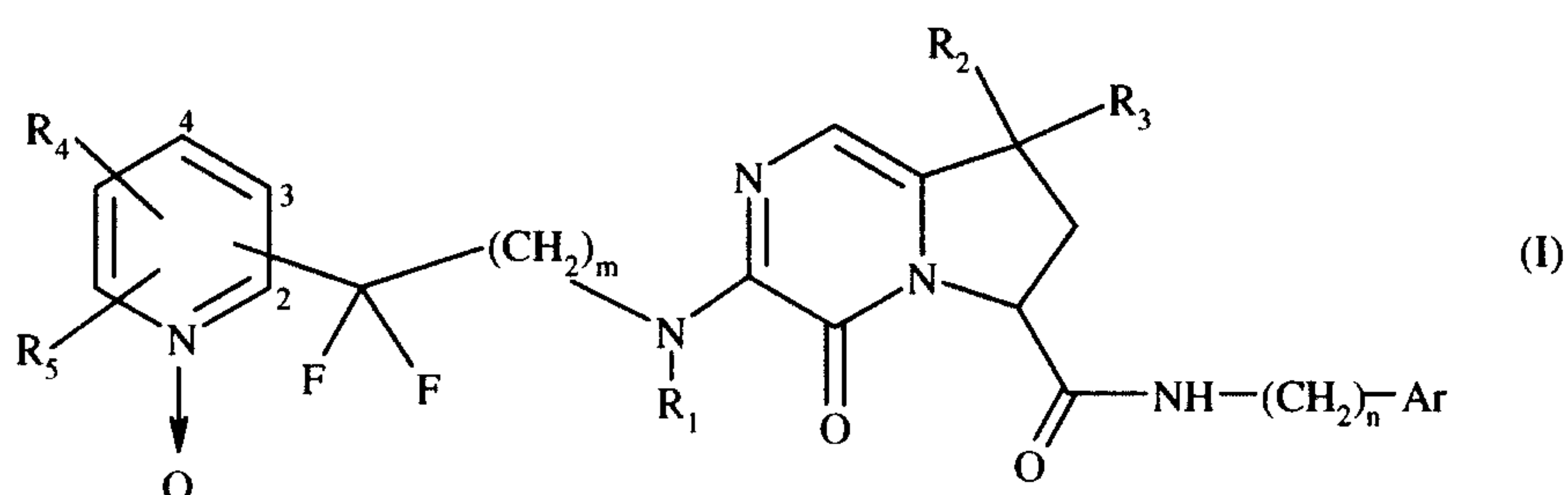
- 40 -

## ABREGÉ

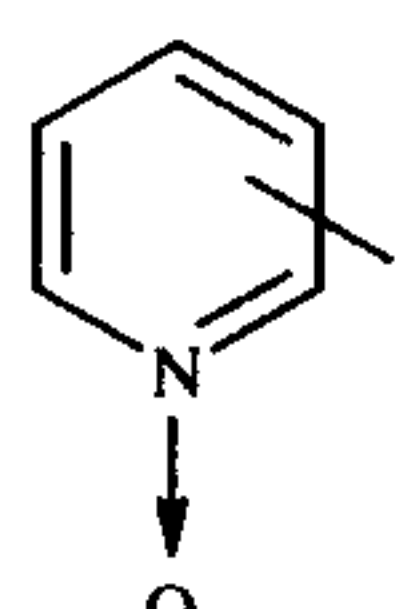
**NOUVEAUX DERIVES DE 4-OXO-4,6,7,8-TETRAHYDRO-  
PYRROLO[1,2-a]PYRAZINE-6-CARBOXAMIDES,  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION**

5 **ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 10 \*  représente un groupement 1-oxydo-pyridinyle substitué par le reste de la molécule en l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4,
- \* m et n, identiques ou différents, représentent chacun un entier compris entre 1 et 3,
- \* R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- 15 \* R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome ou groupement choisi parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupements alkyle, hydroxy, acyloxy et alkoxy, ou forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un cycloalcane ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
- \* R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, ou sont adjacents et forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzo,
- 20 \* Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle.

Médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamides, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de thrombine.

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

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

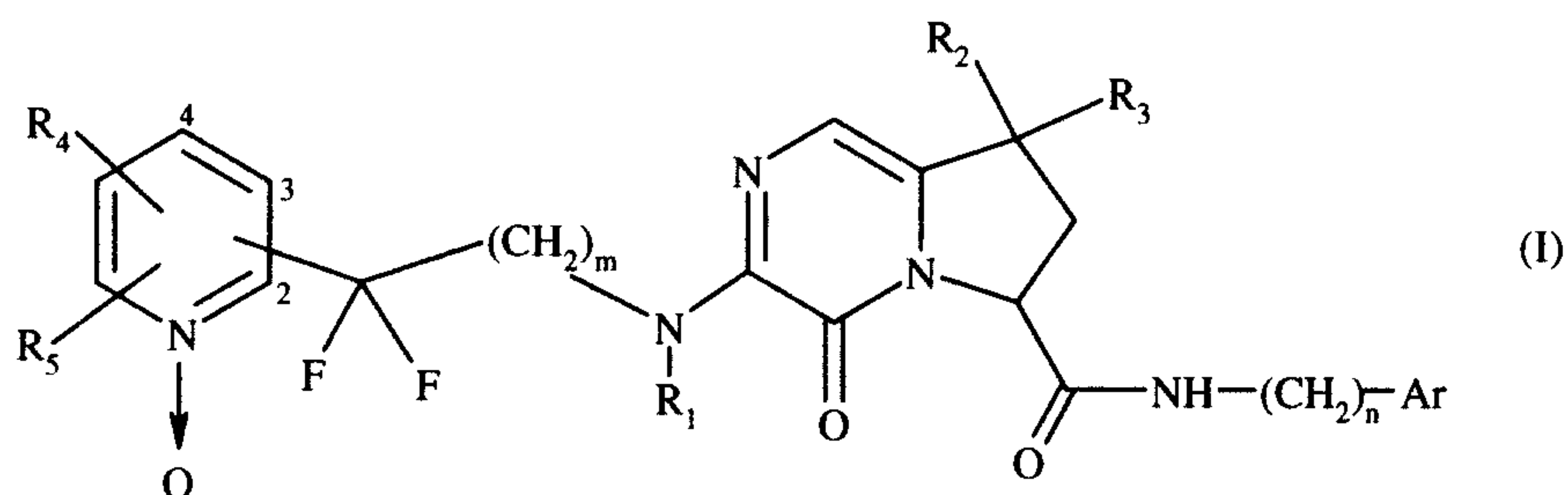
15 Des dérivés peptidomimétiques, présentant une activité anti-thrombotique orale, ont déjà été décrits dans la littérature. C'est le cas notamment des dérivés de l'acide boronique décrits dans les brevets EP 293 881, EP 471 651, EP 615 978 et EP 792 883 et des dérivés décrits dans les brevets WO 94 29336, WO 95 23609 et EP 1 069 132.

Le problème de la présente invention était d'obtenir de nouveaux inhibiteurs de thrombine actifs par voie orale, à la fois bien absorbés, puissants, sélectifs et sûrs d'emploi.

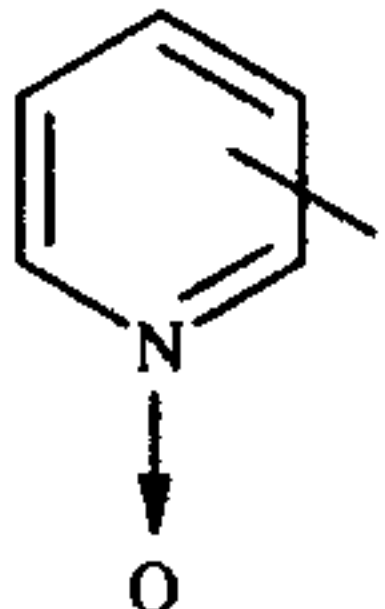
20 A cet égard, il est intéressant d'avoir des composés présentant peu de risques d'interaction alimentaire ou médicamenteuse.

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

- 3 -



dans laquelle :

\*  représente un groupement 1-oxido-pyridinyle substitué par le reste de la molécule en l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4,

- 5 \* m et n, identiques ou différents, représentent chacun un entier compris entre 1 et 3,
- \* R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- \* R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome ou groupement choisi parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, acyloxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié et alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un cycloalcane ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
- 10 \* R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, ou sont adjacents et forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzo,
- \* Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,
- 15 leurs énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,

lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle ou naphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis  
5 parmi :

- halogène,  
- alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy, carboxy ou carbamoyle, le groupement carbamoyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

10 - alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- hydroxy,

- trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

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

15 - carboxyméthoxy,

- et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et pyridylalkyle où la partie alkyle est en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

20 Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- halogène,

25 - alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy, carboxy ou carbamoyle, le groupement carbamoyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- hydroxy,

- oxo,

30 - alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- 5 -

- trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- amino éventuellement N-substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- carboxyméthoxy,
- 5 - et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et pyridylalkyle où la partie alkyle est en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

10 Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolyle, benzofuryle et quinolyle.

m est préférentiellement égal à 1.

n est préférentiellement égal à 1.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun préférentiellement un atome d'hydrogène.

- 15 Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont adjacents et forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzo.

- 20 Le groupement Ar est préférentiellement un groupement phényle, thiényle ou pyridyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- halogène,
- alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy,
- 25 carboxy ou carbamoyle, le groupement carbamoyle étant lui-même éventuellement

- 6 -

substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- hydroxy,
- trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 5 - amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- carboxyméthoxy,
- et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 10 alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et pyridylalkyle où la partie alkyle est en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

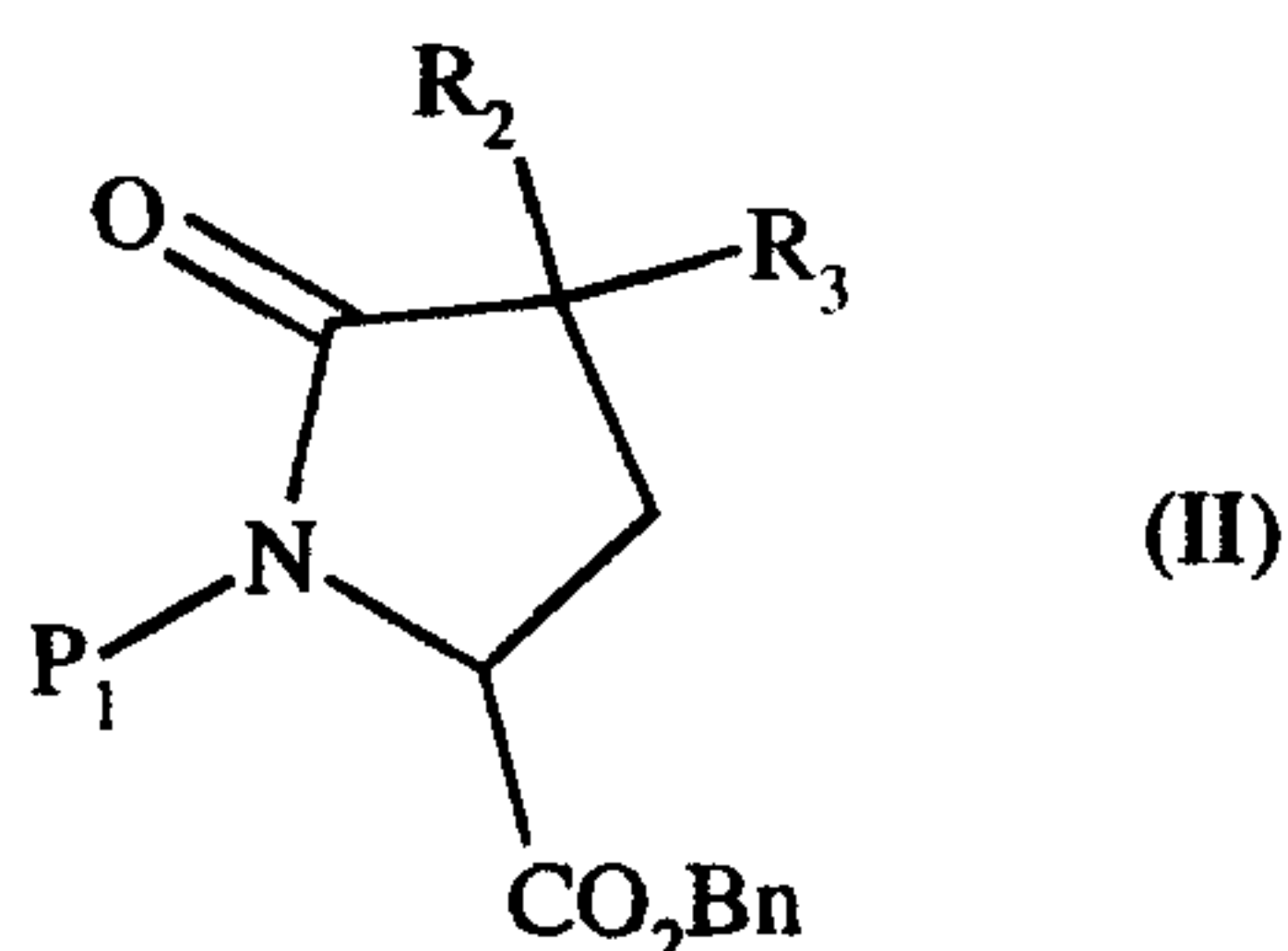
Plus préférentiellement, Ar représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, identiques ou différents, choisis parmi fluor et chlore.

15 Les composés préférés de formule (I) sont :

- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S) ;
- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère  
20 (6S) ;
- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-chlorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S) ;
- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,5-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère  
25 (6S) ;
- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,3-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S),
- et le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,3,6-trifluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère  
30

(6S).

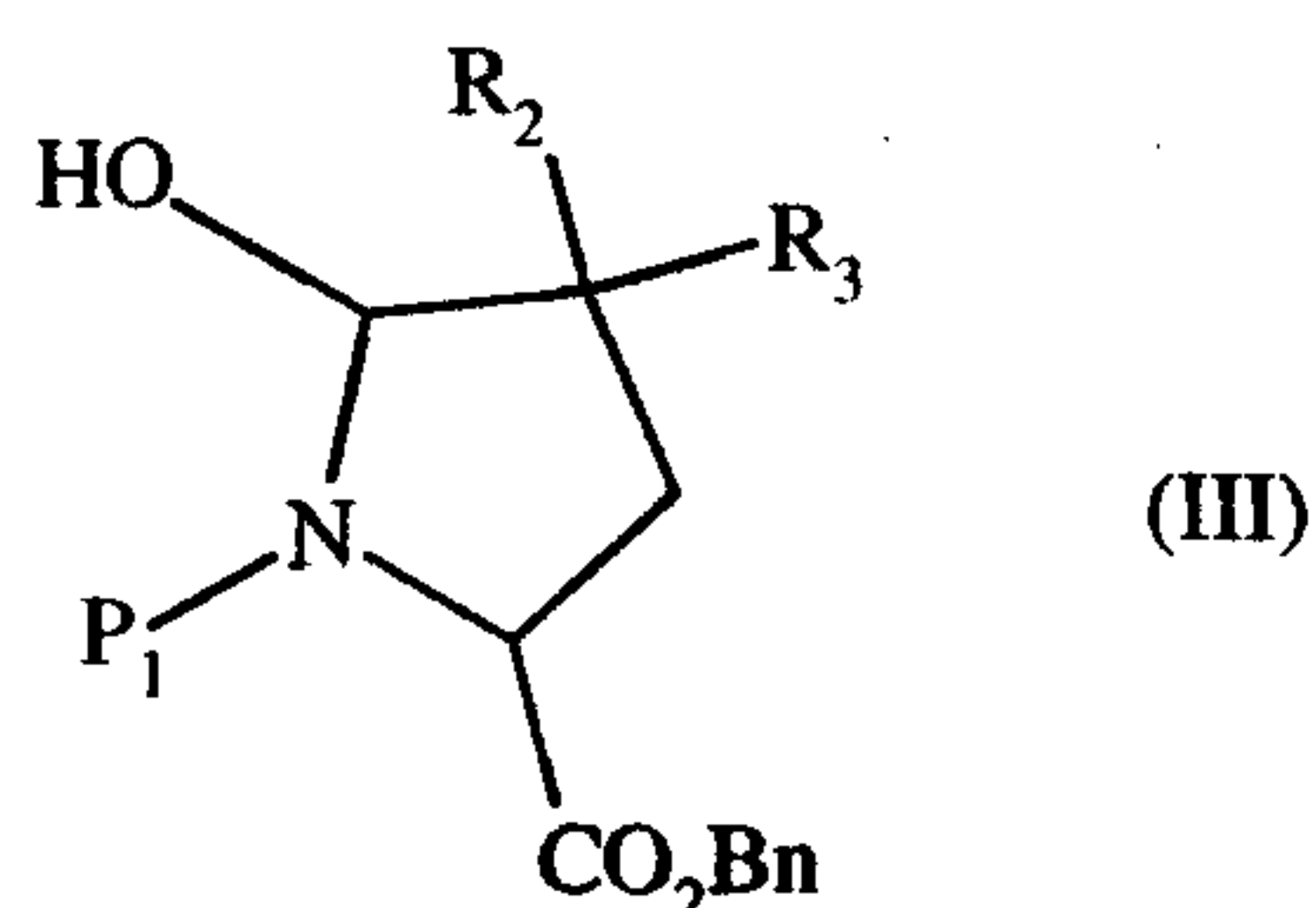
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (II) :



5 dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I),  $P_1$  représente un groupement protecteur de la fonction amino et Bn représente le groupement benzyle,

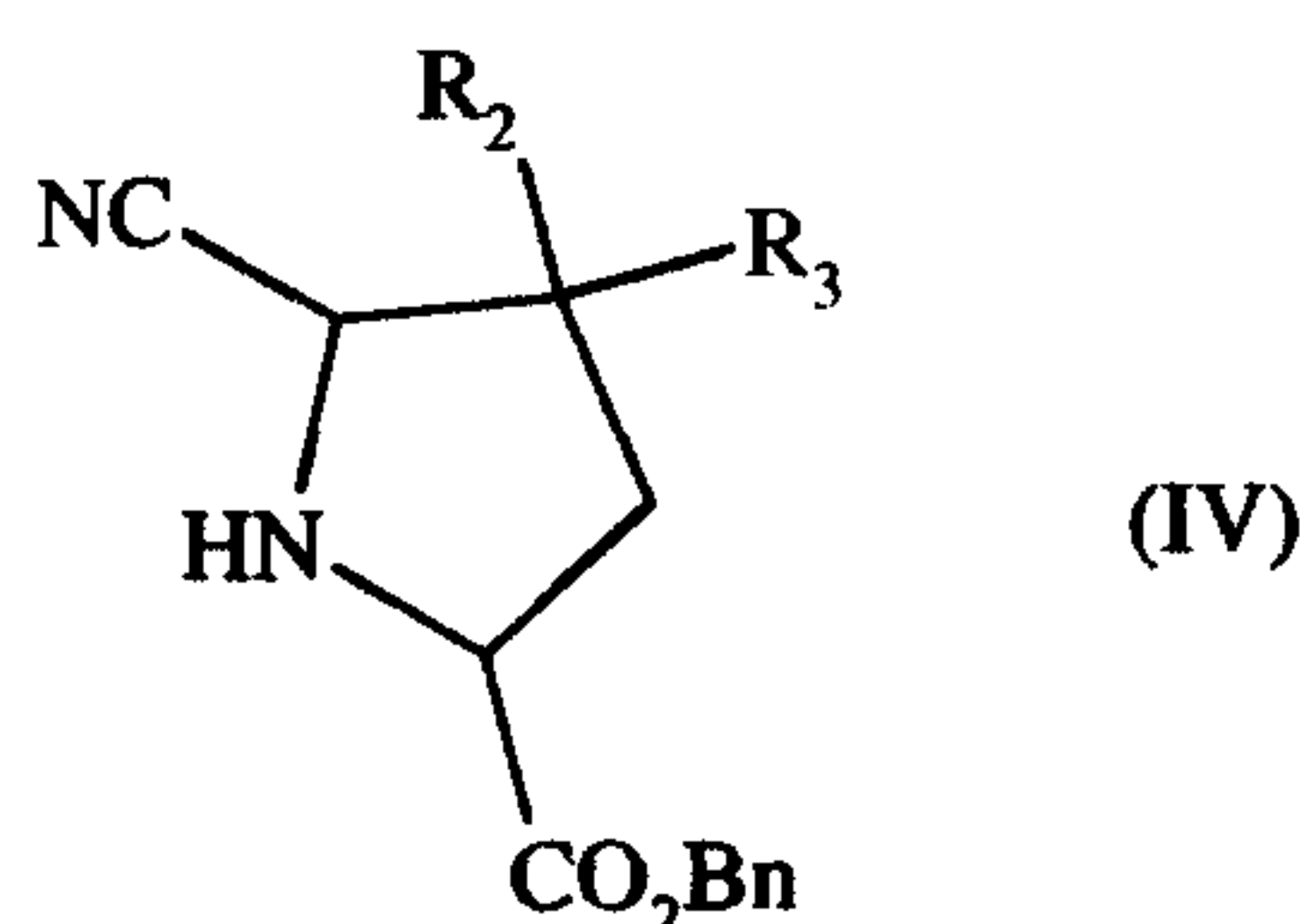
à l'aide d'un agent réducteur,

pour conduire au composé de formule (III) :



10 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $P_1$  et Bn ont la même signification que précédemment,

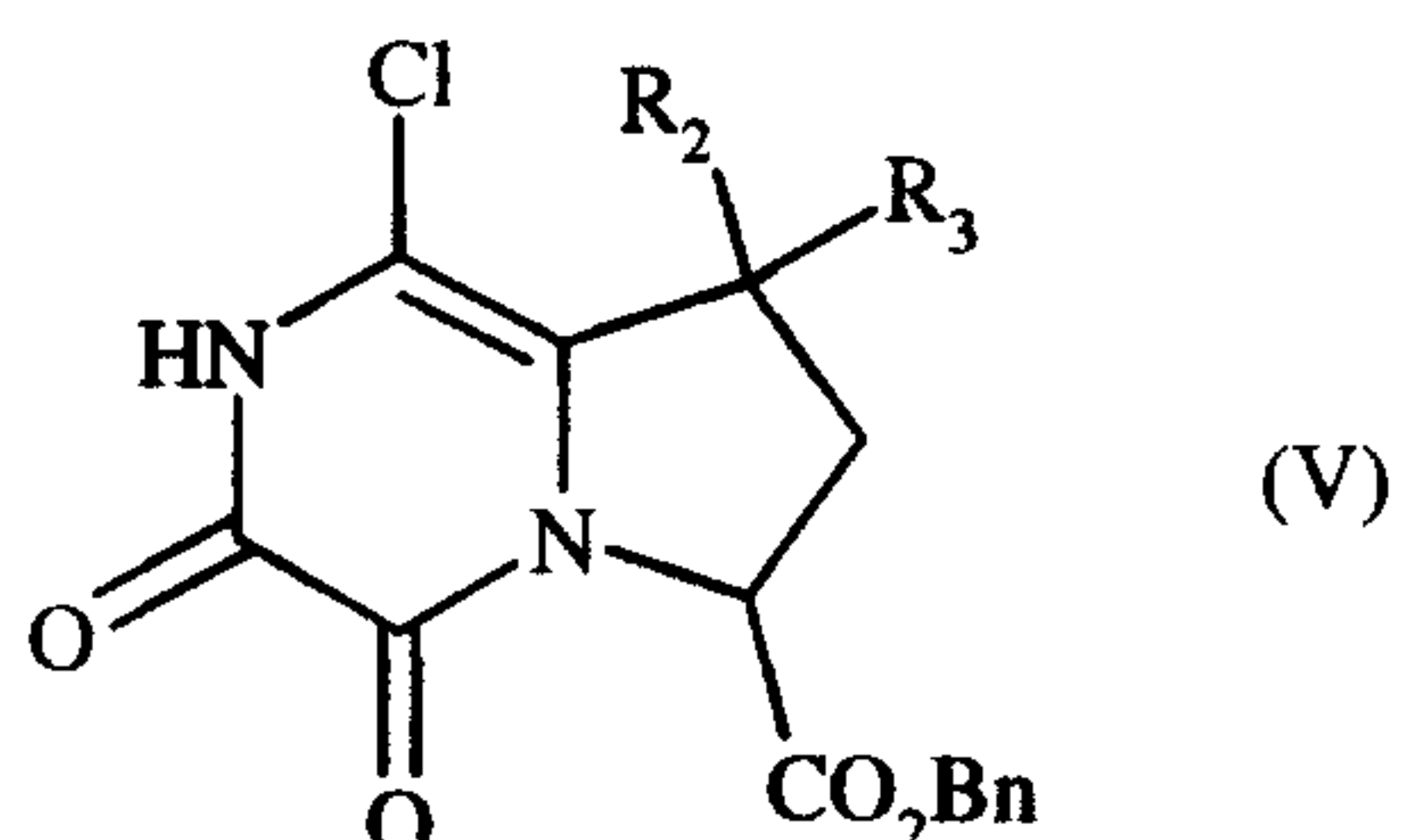
dont on transforme la fonction hydroxy en méthoxy puis en fonction cyano par des réactions classiques de la chimie organique, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (IV) :



15 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ , et Bn ont la même signification que précédemment,

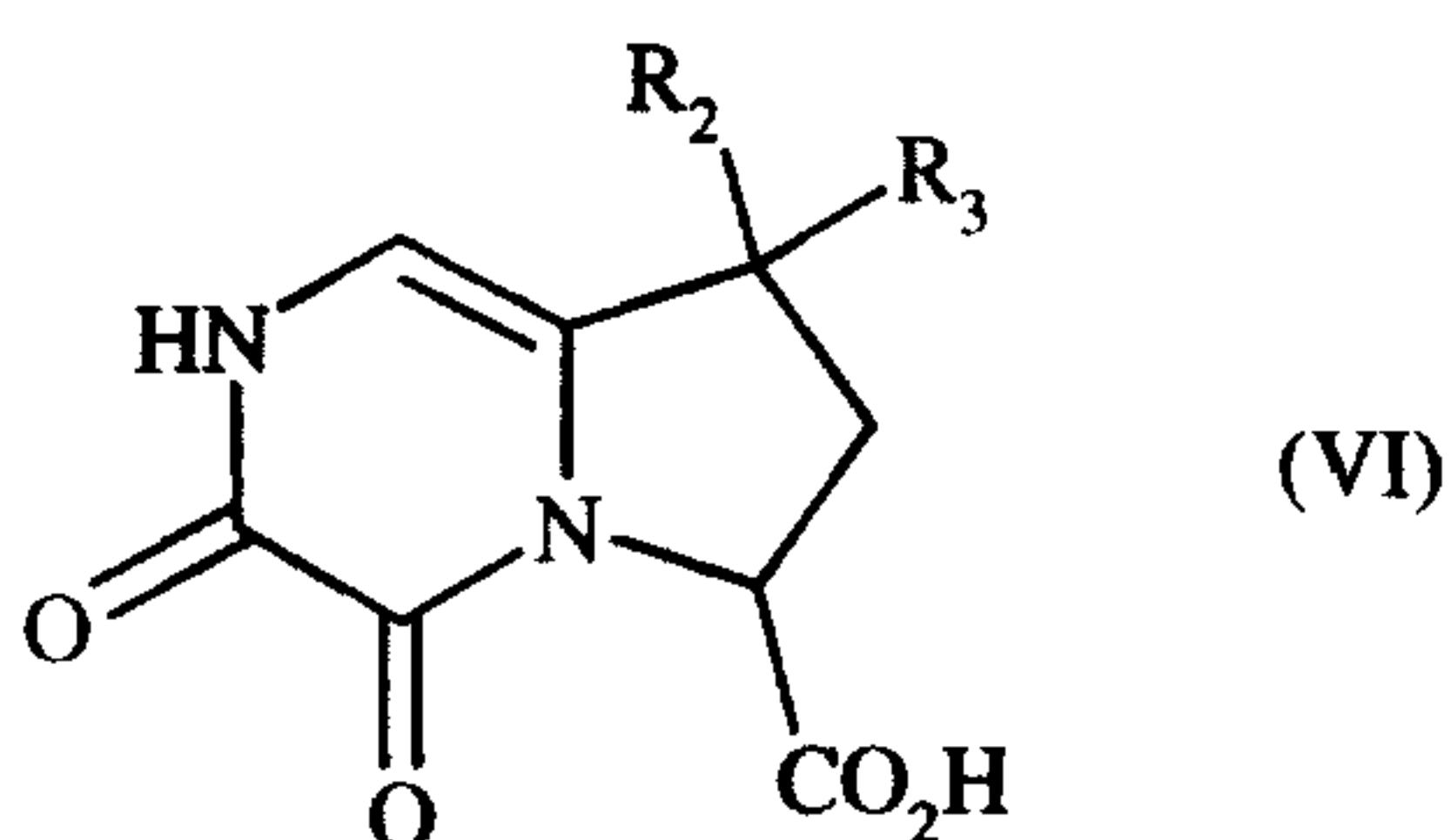
- 8 -

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



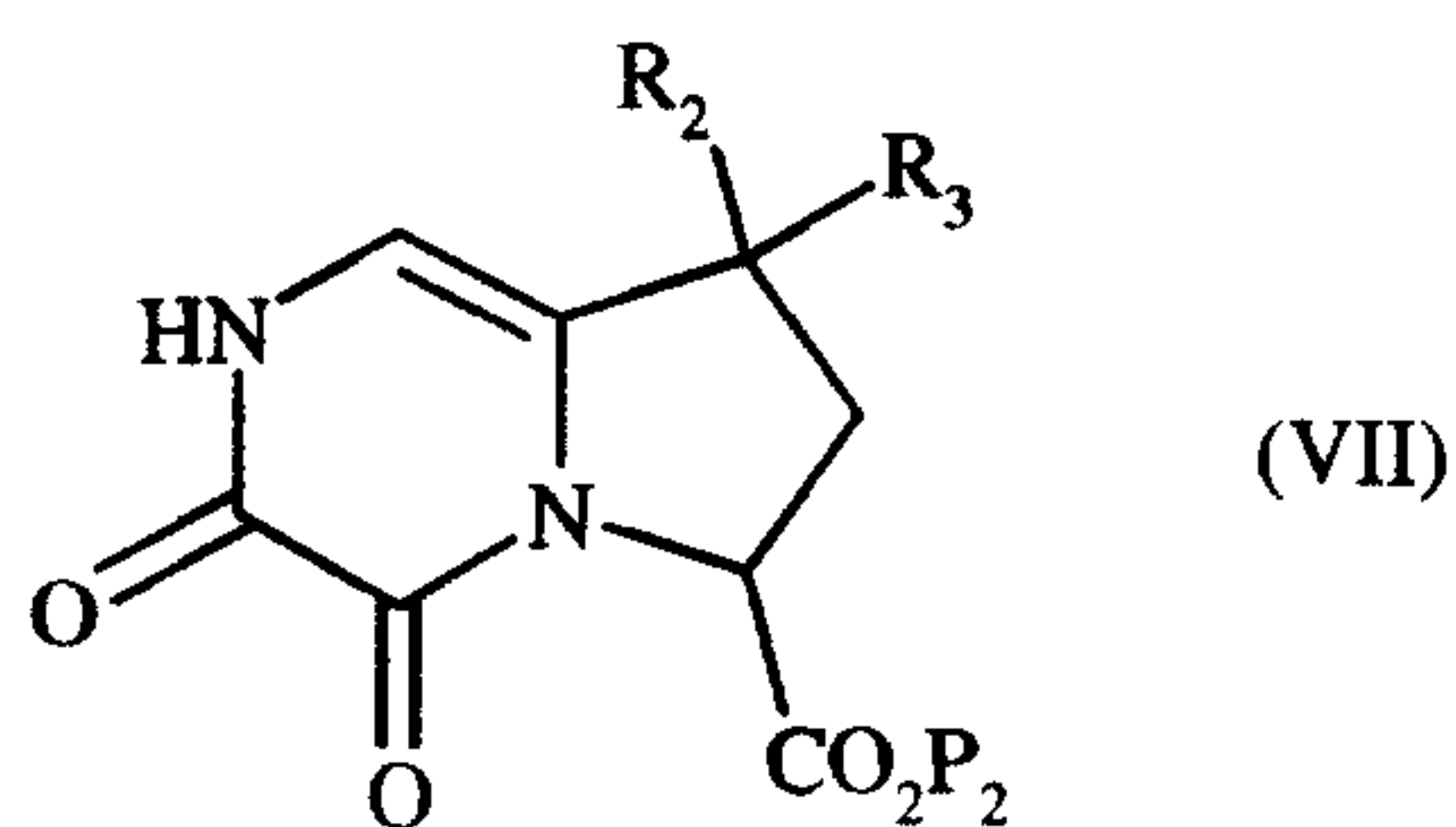
dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et Bn ont la même signification que précédemment,

5 que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment,

que l'on estérifie en composé de formule (VII) :

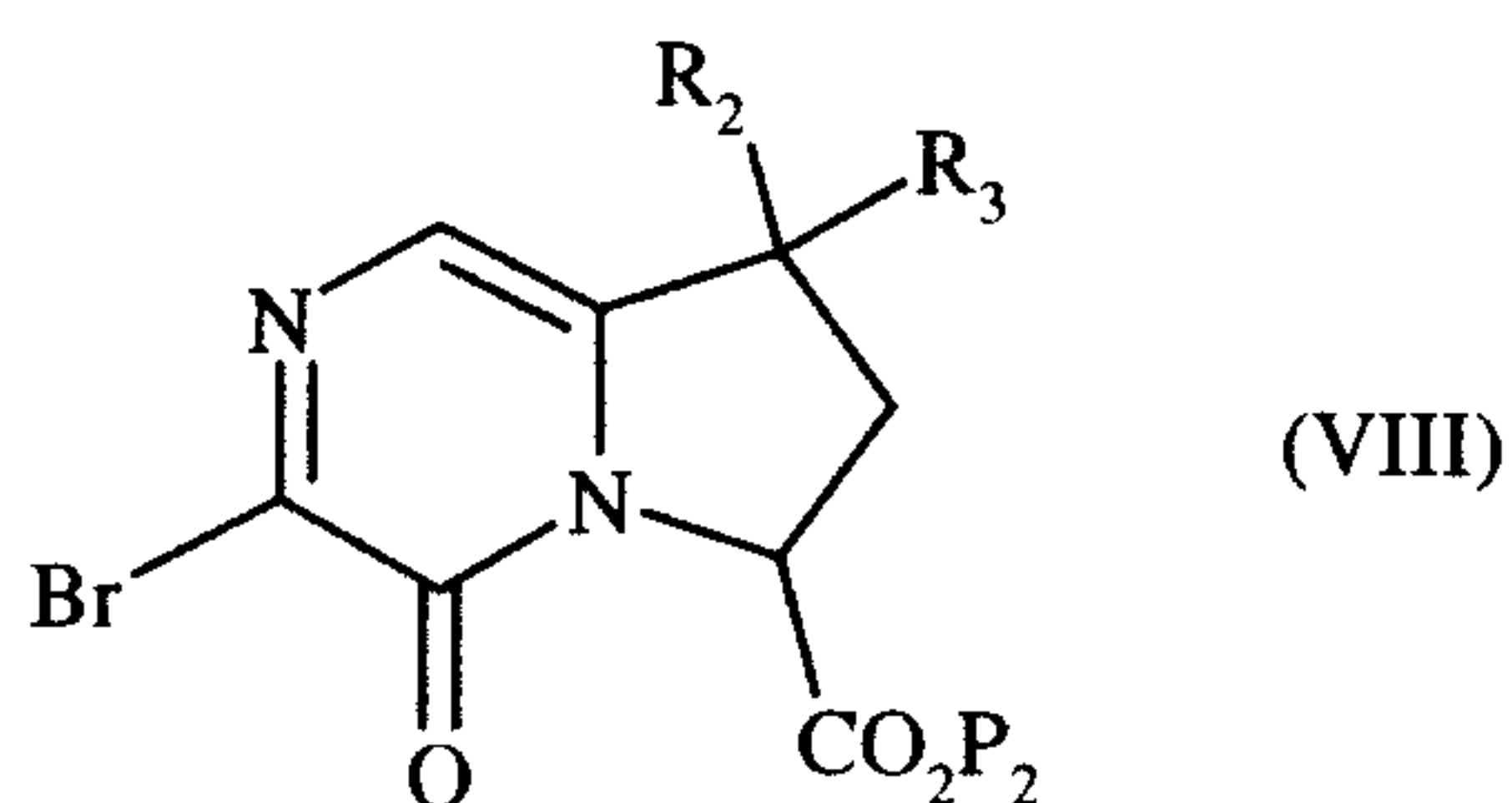


10

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment, et P<sub>2</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

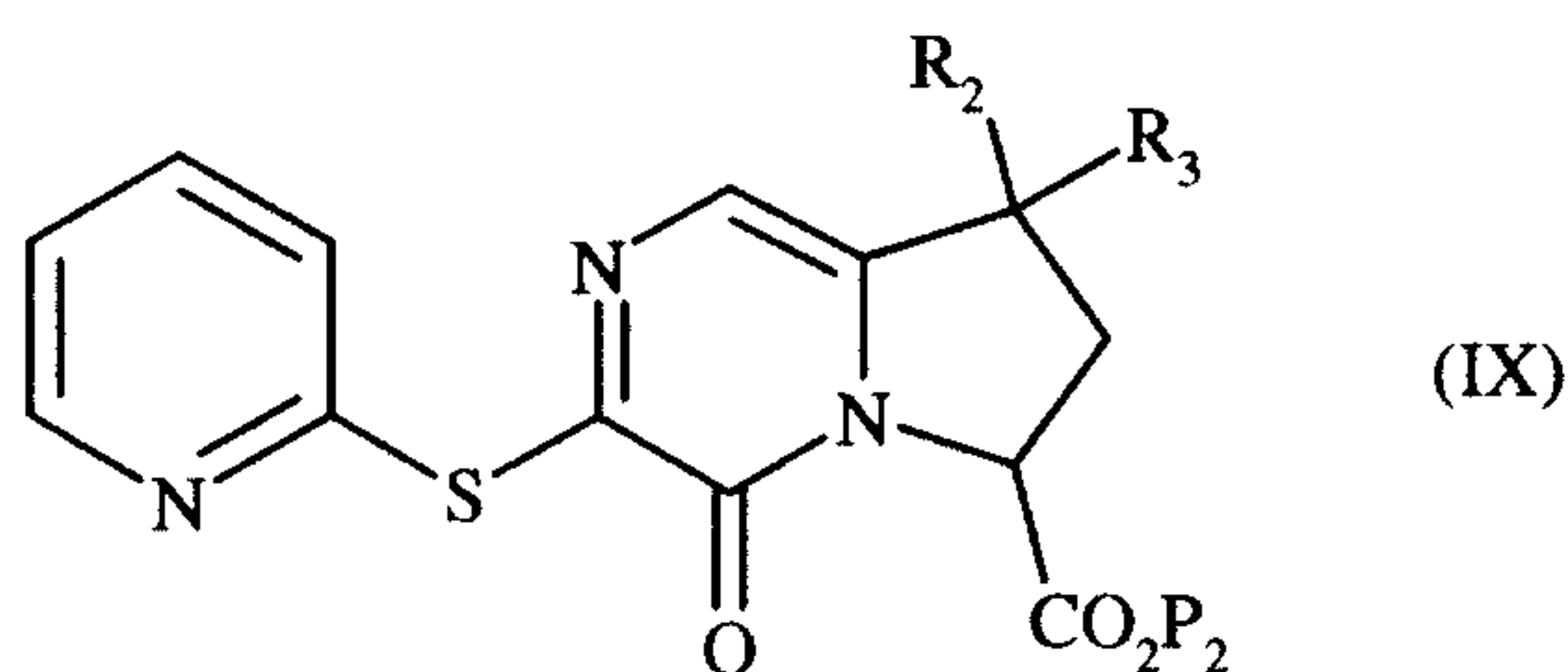
que l'on met en réaction avec un agent de bromation, pour conduire au composé de formule (VIII) :

- 9 -



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

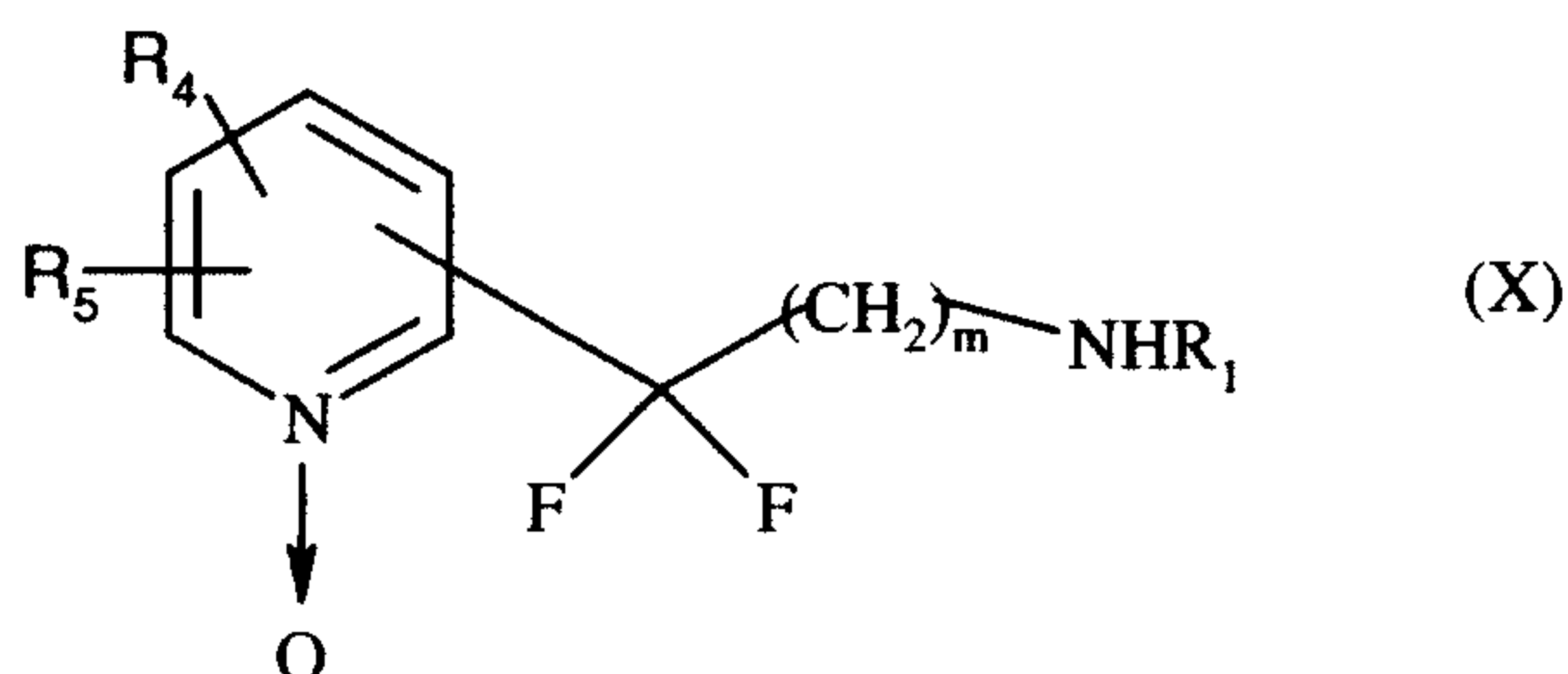
que l'on met en réaction avec la 2-mercaptopyridine, pour conduire au composé de formule (IX) :



5

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

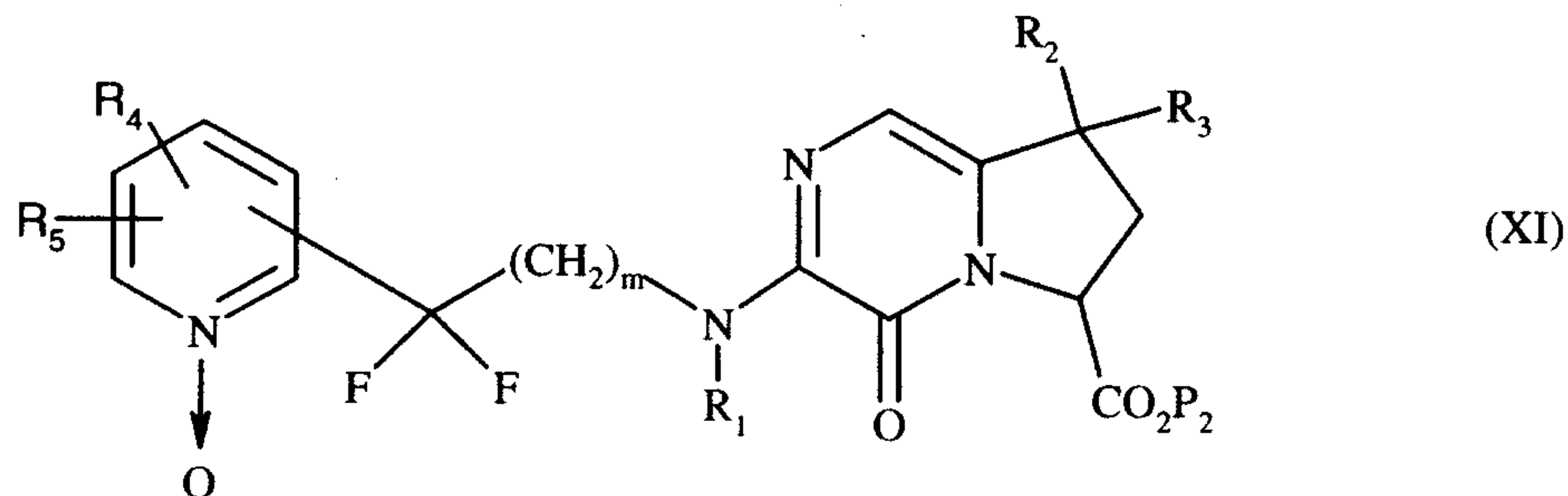
que l'on met en réaction avec le N-oxyde de formule (X) :



dans laquelle  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I),

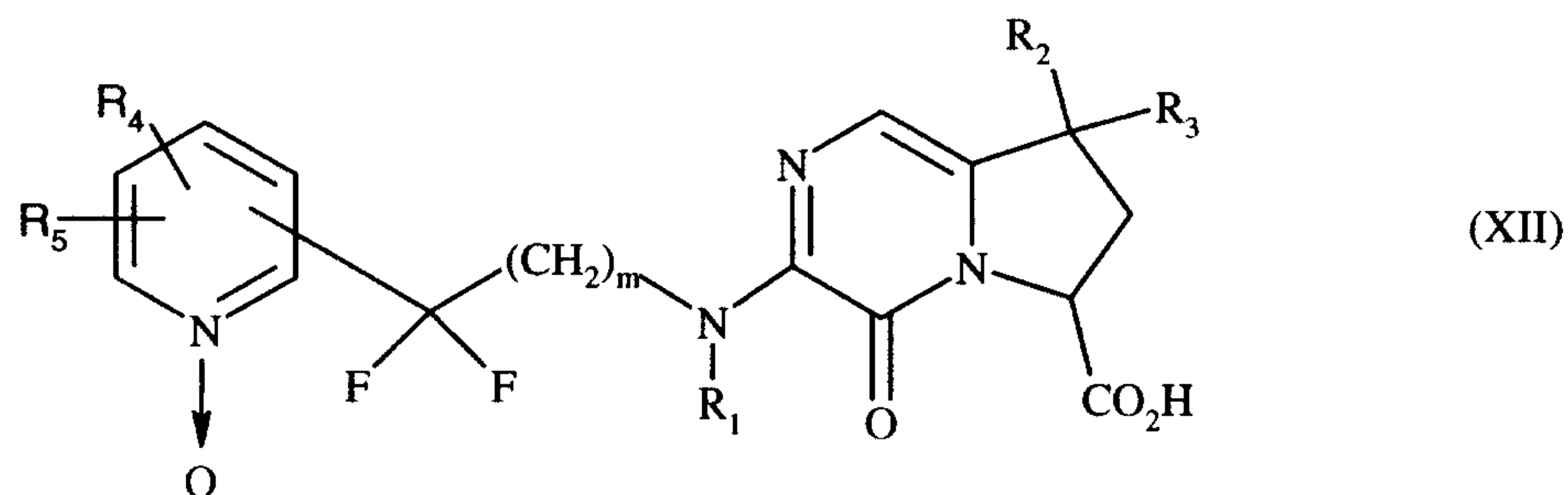
10

pour conduire au composé de formule (XI) :



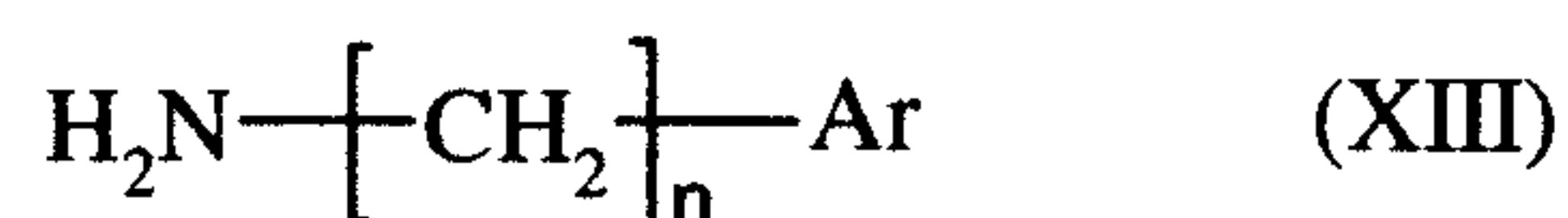
dans laquelle  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

dont on déprotège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (XII) :



dans laquelle m, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment,

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



5

dans laquelle n et Ar ont la même signification que dans la formule (I),

en présence d'un agent de couplage,

pour conduire au composé de formule (I).

10

Les sels d'addition des composés de formule (I) sont obtenus par réaction du composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) ont un centre asymétrique et peuvent donc exister sous forme de mélange racémique ou sous forme optiquement active.

15

Les composés de formule (I) optiquement actifs peuvent être obtenus, par exemple en partant du composé optiquement actif de formule (II) correspondant, ou par séparation du mélange racémique correspondant de formule (I), par exemple par chromatographie HPLC chirale.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels la configuration du centre asymétrique en alpha de l'amide est (S).

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

Les composés de la présente invention présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes.

Ce sont de puissants inhibiteurs de thrombine actifs par voie orale.

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les produits de départ utilisés sont des produits de départ connus ou préparés selon des

modes opératoires connus.

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

**EXEMPLE 1 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

*Stade A : N-Tert-butoxycarbonyl-5-oxoprolinate de benzyle*

A 10 mmoles de 5-oxoprolinate de benzyle (dont le procédé de préparation est décrit par E. Campaigne et coll. (J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 391)) en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées à 0°C 11 mmoles de diméthylaminopyridine et 11 mmoles de dicarbonate de di-tert-butyle. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé puis séché et évaporé pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile visqueuse.

*Stade B : N-Tert-butoxycarbonyl-5-hydroxy-prolinate de benzyle*

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

*Stade C : N-Tert-butoxycarbonyl-5-méthoxy-prolinate de benzyle*

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

*Stade D : 5-Cyano-prolinate de benzyle, chlorhydrate*

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent sont ajoutées, à -40°C et sous argon, une solution de tétrachlorure d'étain dans le dichlorométhane anhydre à 5 % v/v (7,1 ml), puis du cyanure de triméthylsilyle (20,6 mmoles). Après 2 heures d'agitation à -40°C, une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % est ajoutée, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, la phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5. L'huile jaune obtenue est mise en solution dans l'acétate d'éthyle puis on fait passer à 0°C un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 30 minutes. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle et séché sous vide au dessiccateur.

*Stade E : 1-Chloro-3,4-dioxo-2,3,4,6,7,8-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylate de benzyle*

A 200 g du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le toluène est ajouté à 0°C du chlorure d'oxalyle (144 ml). Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et agité 15 heures, puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol 9/1, pour conduire au produit attendu.

*Stade F : Acide 3,4-dioxo-2,3,4,6,7,8-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylique*

- 14 -

3 g du composé obtenu au stade précédent sont dissous dans 50 ml d'éthanol, puis 1,43 ml de triéthylamine sont ajoutés, suivis de 0,5 g de palladium sur charbon. On place ensuite le mélange sous atmosphère d'hydrogène, à température ambiante et pression atmosphérique, pendant 5 heures. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé, pour conduire au produit attendu.

*Stade G : 3,4-Dioxo-2,3,4,6,7,8-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylate  
d'éthyle*

A une suspension de 1,83 g du composé obtenu au stade précédent dans 20 ml d'éthanol anhydre, on additionne au goutte à goutte, à 0°C, 11,83 ml de chlorure de triméthylsilyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures. Le solvant est évaporé, et le résidu est repris au dichlorométhane. La phase organique est lavée, séchée, filtrée et évaporée, puis le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/éthanol 95/5), pour conduire au produit attendu.

*Stade H : 3-Bromo-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylate  
d'éthyle*

A 73 g du composé obtenu au stade précédent en suspension dans 400 ml de dichloroéthane sont ajoutés 34,7 g de phosphate de sodium dibasique (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) dans 90 ml de dichloroéthane, puis 100 g d'oxybromure de phosphore (POBr<sub>3</sub>) dans 340 ml de dichloroéthane. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C pendant 16 heures, puis il est refroidi à 0°C par un bain d'eau et de glace, et 650 ml d'une solution à 10 % de carbonate de sodium sont ajoutés.

La phase organique est lavée à l'eau, puis les phases aqueuses sont réunies et extraites à l'acétate d'isopropyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à 160 ml, puis 160 ml d'acétate d'isopropyle sont ajoutés, et le mélange est à nouveau concentré à 160 ml. Le mélange est alors placé dans un bain à 50°C et 250 ml de n-heptane sont ajoutés en 1 heure. Après 1 heure supplémentaire à 50°C, le précipité obtenu est filtré, rincé avec un mélange d'acétate d'isopropyle et de n-heptane 1/3 et séché, pour conduire au produit

attendu.

*Stade I: 4-Oxo-3-(2-pyridylthio)-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylate d'éthyle*

5 A 80,5 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans 410 ml d'acétonitrile sont ajoutés, en trois fois à 20 minutes d'intervalle, 34,3 g de 2-mercaptopyridine. L'addition est exothermique est la température du mélange réactionnel monte à 35°C.

10 Le milieu devient hétérogène. Après 1h45 d'agitation, le solvant est évaporé, et le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et à l'eau. La phase organique est lavée, séchée, filtrée et évaporée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de chromatographie (dichlorométhane/éthanol 98/2 puis 95/5) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile orange qui cristallise lentement.

*Stade J: 3-{[2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylate d'éthyle*

15 A 4,6 g du composé obtenu au stade précédent en suspension dans 30 ml d'acétonitrile sont ajoutés 2,78 g de 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthanamine, puis 1,5 g de chlorure de zinc. Le mélange est ensuite porté au reflux pendant 15 heures. Le milieu réactionnel devient limpide. Le solvant est ensuite évaporé, et le résidu est repris au dichlorométhane. La phase organique est lavée, séchée, filtrée et évaporée, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/isopropanol 9/1) pour conduire au produit attendu.

20

*Stade K: Acide 3-{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxylique*

25 A 9 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans 100 ml de dioxanne et 20 ml d'eau sont ajoutés 2 équivalents de soude 1N. Après 24h à température ambiante, on acidifie par 2 équivalents d'acide chlorhydrique 1N, puis on évapore le milieu réactionnel. Le résidu est repris 2 fois par 30 ml de toluène et séché, pour conduire au produit attendu

sous la forme d'un solide blanc.

*Stade L:* 3-{{[2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

3 g du composé obtenu au stade précédent sont mis à réagir avec 1,18 g de 2-fluorobenzylamine en présence de 3,57 g d'hexafluorophosphate de 1-[bis(diméthylamino)-méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] pyridinium 3-oxyde (HATU) et 1,64 ml de diisopropyléthylamine, dans 60 ml de diméthylformamide.

Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, et le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est lavée, séchée puis évaporée, et le résidu est purifié par chromatographie sur silice, pour conduire au produit attendu sous la forme d'un mélange racémique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	57,52	4,39	15,24
Trouvé :	57,63	4,18	15,05

**EXEMPLE 2 : (6R)-3-{{[2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

Le mélange racémique de l'exemple 1 est séparé par chromatographie HPLC préparative sur phase chirale (colonne Chiralpak AD, éluant acétonitrile/isopropanol/diéthylamine 500/500/1).

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenu.

**EXEMPLE 3 : (6S)-3-{{[2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

- 17 -

Le mélange racémique de l'exemple 1 est séparé par chromatographie HPLC préparative sur phase chirale (colonne Chiralpak AD, éluant acétonitrile/isopropanol/diéthylamine 500/500/1).

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères ainsi obtenu.

5 Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -116,07^\circ$  (méthanol,  $20^\circ\text{C}$ ,  $c=1,4$ )

**EXEMPLE 4 : (6R)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-{2-[2-(éthylamino)-2-oxoéthoxy]-benzyl}-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par le 2-[2-(aminométhyl)-phénoxy]-N-éthylacétamide, suivi de la séparation du mélange racémique ainsi obtenu par chromatographie HPLC préparative chirale (colonne Chiralpak AD, éluant acétonitrile/isopropanol/diéthylamine 500/500/1).

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenu.

15 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	57,56	5,20	15,49
Trouvé :	58,11	5,15	15,55

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = +93,1^\circ$  (méthanol,  $20^\circ\text{C}$ ,  $c=0,7$ )

20 **EXEMPLE 5 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-{2-[2-(éthylamino)-2-oxoéthoxy]-benzyl}-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères séparés à l'exemple 4.

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -98,8^\circ$  (méthanol,  $20^\circ\text{C}$ ,  $c=0,8$ )

**EXEMPLE 6 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,4-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2,4-difluorobenzylamine.

*Spectrométrie de masse ESI (acétonitrile/eau) : [M+H]<sup>+</sup> = 478,15.*

**EXEMPLE 7 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2,6-difluorobenzylamine.

*Point de fusion : 227-228°C*

*Microanalyse élémentaire :*

	% C	% H	% N
15 Calculé :	55,35	4,01	14,67
Trouvé :	55,04	4,04	14,28

**EXEMPLE 8 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-chlorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2-chlorobenzylamine.

*Microanalyse élémentaire :*

	% C	% H	% N	% Cl
Calculé :	55,53	4,24	14,72	7,45

- 19 -

Trouvé : 55,32 4,33 14,33 7,73

**EXEMPLE 9 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(3,4-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 3,4-difluorobenzylamine.

Point de fusion : 204°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
10 Calculé :	55,35	4,01	14,67
Trouvé :	55,07	3,92	14,40

**EXEMPLE 10 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,5-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2,5-difluorobenzylamine.

Point de fusion : 189°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
20 Calculé :	55,35	4,01	14,67
Trouvé :	55,95	4,41	14,13

**EXEMPLE 11 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,6-dichlorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

- 20 -

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2,6-dichlorobenzylamine.

Point de fusion : 122°C

Microanalyse élémentaire :

5		% C	% H	% N	% Cl
	Calculé :	51,78	3,75	13,72	13,89
	Trouvé :	52,23	3,73	13,66	14,06

**EXEMPLE 12** : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2-chloro-6-fluorobenzylamine.

Point de fusion : 221°C

Microanalyse élémentaire :

15		% C	% H	% N	% Cl
	Calculé :	53,50	3,88	14,18	7,18
	Trouvé :	53,93	3,97	14,06	7,28

**EXEMPLE 13** : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,3-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2,3-difluorobenzylamine.

Point de fusion : 142°C

Microanalyse élémentaire :

25		% C	% H	% N
----	--	-----	-----	-----

- 21 -

Calculé :	55,35	4,01	14,67
Trouvé :	55,34	4,26	14,42

**EXEMPLE 14 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(3,5-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

5

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 3,5-difluorobenzylamine.

Point de fusion : 218-219°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	55,35	4,01	14,67
Trouvé :	54,72	3,82	14,40

10

**EXEMPLE 15 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-4-oxo-N-[2-(2-oxo-2-{{2-(2-pyridyl)-éthyl}-amino}-éthoxy)-benzyl]-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, chlorhydrate**

15

Stade A: 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-4-oxo-N-[2-(2-oxo-2-{{2-(2-pyridyl)-éthyl}-amino}-éthoxy)-benzyl]-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par le 2-[2-(aminométhyl)-phénoxy]-N-[2-(2-pyridyl)-éthyl]-acétamide.

20

Stade B: 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-4-oxo-N-[2-(2-oxo-2-{{2-(2-pyridyl)-éthyl}-amino}-éthoxy)-benzyl]-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par acidification du composé obtenu au stade précédent par l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N	% Cl
5	Calculé :	56,75	4,92	14,94	5,40
	Trouvé :	57,22	4,85	14,87	5,82

**EXEMPLE 16 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

10 Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique de l'exemple 7.

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -118,46^\circ$  (méthanol, 20°C, c=0,95)

**EXEMPLE 17 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,5-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

15

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique de l'exemple 10.

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -89,65^\circ$  (méthanol, 20°C, c=0,57)

**EXEMPLE 18 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

20

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange

racémique de l'exemple 12.

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -101,49^\circ$  (méthanol, 20°C, c=1,3)

**EXEMPLE 19** : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,3-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

5

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique de l'exemple 13.

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -102,06^\circ$  (méthanol, 20°C, c=0,8)

**EXEMPLE 20** : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-chlorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

10

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique de l'exemple 8.

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -105,65^\circ$  (méthanol, 20°C, c=0,85)

**EXEMPLE 21** : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,3,6-trifluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

15

Stade A : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,3,6-trifluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

20

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 2,3,6-trifluorobenzylamine.

Stade B: (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2,3,6-trifluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique obtenu au stade précédent.

5 Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = -118,25^\circ$  (méthanol, 20°C, c=1)

**EXEMPLE 22** : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-benzyl-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, chlorhydrate

10 Stade A: 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-benzyl-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la benzylamine.

Stade B: (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-benzyl-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

15 Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique obtenu au stade précédent.

Stade C: (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-benzyl-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu par acidification du composé obtenu au stade précédent par l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

% C      % H      % N      % Cl

- 25 -

<i>Calculé :</i>	55,29	4,64	14,65	7,42
<i>Trouvé :</i>	54,84	4,81	14,16	7,16

**EXEMPLE 23 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(3-thiénylméthyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, chlorhydrate**

5

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 22, en remplaçant au stade A la benzylamine par la 3-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%S
<i>Calculé :</i>	49,64	4,17	14,47	7,33	6,63
<i>Trouvé :</i>	49,09	4,17	14,14	8,16	6,59

10

**EXEMPLE 24 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-thiénylméthyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, chlorhydrate**

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 22, en remplaçant au stade A la benzylamine par la 2-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%S
<i>Calculé :</i>	49,64	4,17	14,47	7,33	6,63
<i>Trouvé :</i>	50,61	4,12	14,35	7,98	6,65

20

**EXEMPLE 25 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-4-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

Stade A: 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-4-pyridyl)-éthyl}-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-

*4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade J, la 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthanamine par la 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-4-pyridyl)-éthanamine.

5 Stade B: (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-4-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire :

10		% C	% H	% N
	Calculé :	57,52	4,39	15,24
	Trouvé :	57,73	4,61	15,05

15 **EXEMPLE 26 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-3-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 25, en remplaçant au stade A la 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-4-pyridyl)-éthanamine par la 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-3-pyridyl)-éthanamine.

Microanalyse élémentaire :

20		% C	% H	% N
	Calculé :	57,52	4,39	15,24
	Trouvé :	57,34	4,49	14,99

**EXEMPLE 27 : 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-8,8-diméthyl-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-**

**carboxamide**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en remplaçant au stade A le 5-oxoprolinate de benzyle par le 4,4-diméthyl-5-oxo-2-pyrrolidinecarboxylate de benzyle.

**EXEMPLE 28 : (6R)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-8,8-diméthyl-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

Le mélange racémique de l'exemple 27 est séparé par chromatographie HPLC préparative sur phase chirale.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenu.

10 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	59,13	4,96	14,37
Trouvé :	58,88	4,99	14,08

**EXEMPLE 29 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-8,8-diméthyl-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

Le mélange racémique de l'exemple 27 est séparé par chromatographie HPLC préparative sur phase chirale.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères ainsi obtenu.

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	59,13	4,96	14,37
Trouvé :	58,92	4,93	14,14

**EXEMPLE 30 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-4-oxo-N-  
 [(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl]-4,6,7,8-  
 tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide**

*Stade A:* 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-4-oxo-N-[(5-oxo-4,5-  
 dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl]-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-  
 a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade L, la 2-fluorobenzylamine par la 5-(aminométhyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

*Stade B:* (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl}-amino}-4-oxo-N-[(5-oxo-4,5-  
 dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl]-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-  
 a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	48,22	4,05	24,99
Trouvé :	48,61	4,34	24,56

**EXEMPLE 31 : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-quinoléinyl)-éthyl}-amino}-N-(2-  
 fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-  
 carboxamide**

*Stade A:* 3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-quinoléinyl)-éthyl}-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-  
 oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au

stade J, la 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthanamine par la 2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-quinoléinyl)-éthanamine.

Stade B: (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-quinoléinyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide

5 Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne HPLC chirale du mélange racémique obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	61,29	4,35	13,75
10 Trouvé :	61,65	4,51	13,50

## **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION**

### **EXEMPLE 32 : Inhibition de la thrombine et de protéases à sérine de la fibrinolyse**

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

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

20 La fibrine formée par la thrombine est mesurée spectrophotométriquement à 405 nm après 10 à 15 minutes de réaction à 20°C.

Le tableau ci-dessous donne la concentration des composés en nM inhibant 50 % de

l'activité enzymatique ( $CI_{50}$ ) de la thrombine par rapport au contrôle sans produit. Les résultats obtenus démontrent que les composés de l'invention sont des inhibiteurs puissants de la thrombine humaine vis-à-vis du fibrinogène humain.

**Tableau**

5

<i>Exemple</i>	<i>CI<sub>50</sub> (nM)</i>
1	28
3	16
8	38
15	1,4
21	11
24	60
31	8,4

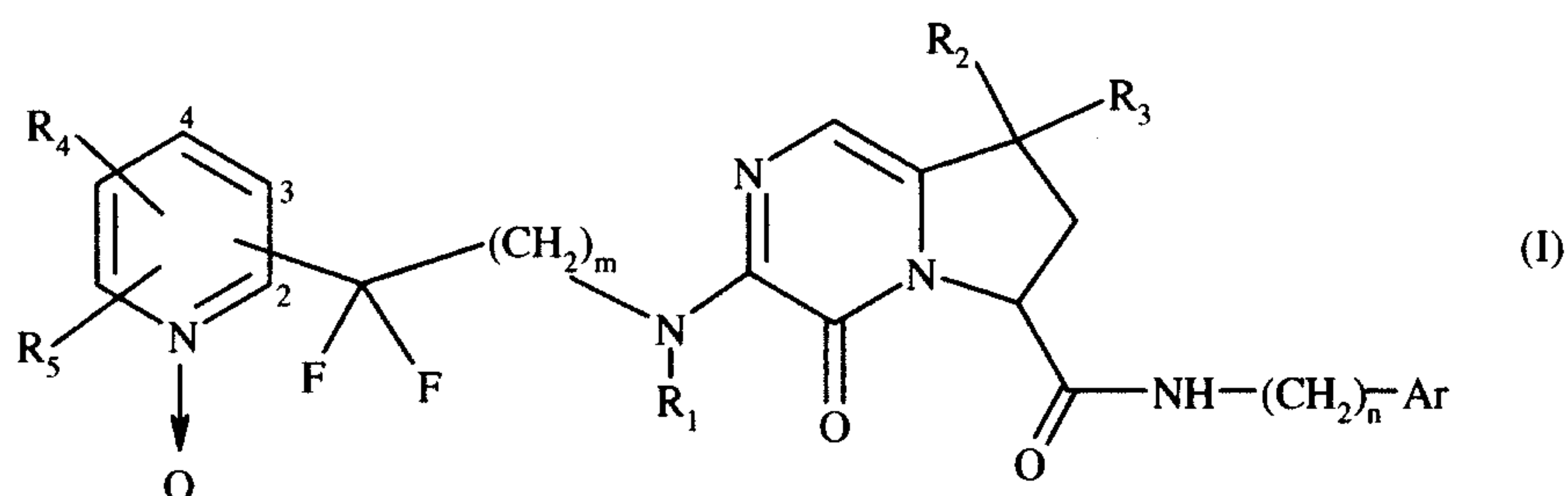
**EXEMPLE 33 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

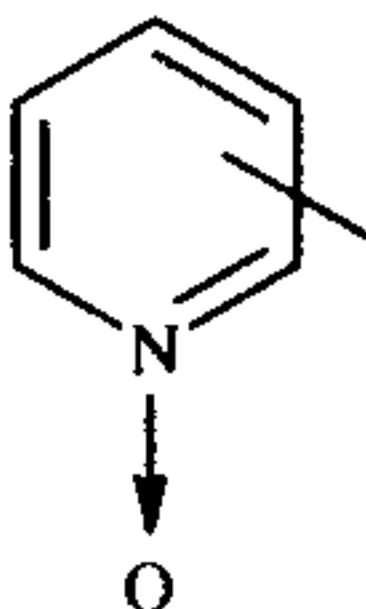
	Composé de l'exemple 3 .....	10 g
	Hydroxypropylcellulose .....	2 g
10	Amidon de blé .....	10 g
	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium .....	3 g
	Talc .....	3 g

## REVENDICATIONS

## 1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 \*  représente un groupement 1-oxydo-pyridinyle substitué par le reste de la
- molécule en l'une quelconque des positions 2, 3 ou 4,
- \* m et n, identiques ou différents, représentent chacun un entier compris entre 1 et 3,
- \* R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 10 \* R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome ou groupement choisi parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, acyloxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié et alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un cycloalcane ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
- 15 \* R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, ou sont adjacents et forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzo,
- \* Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que

par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle ou naphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis  
5 parmi :

- halogène,
- alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy, carboxy ou carbamoyle, le groupement carbamoyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

10 - alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- hydroxy,

- trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

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

15 - carboxyméthoxy,

- et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et pyridylalkyle où la partie alkyle est en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

20 et par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- halogène,

25 - alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy, carboxy ou carbamoyle, le groupement carbamoyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- hydroxy,

- oxo,
  - alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
  - trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
  - amino éventuellement N-substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire  
5 ou ramifié,
  - carboxyméthoxy,
  - et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements choisis  
parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,  
alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et  
10 pyridylalkyle où la partie alkyle est en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, pour lequel la configuration du centre  
asymétrique en alpha de l'amide est (S).
  3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour lequel  
m est égal à 1, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide  
15 pharmaceutiquement acceptable.
  4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour lequel n  
est égal à 1, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide  
pharmaceutiquement acceptable.
  5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour lequel R<sub>1</sub>  
20 représente un atome d'hydrogène, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un  
acide pharmaceutiquement acceptable.
  6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lequel R<sub>2</sub>  
représente un atome d'hydrogène, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un  
acide pharmaceutiquement acceptable.
  7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour lequel R<sub>3</sub>  
25 représente un atome d'hydrogène, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un

acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour lequel  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun un atome d'hydrogène, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour lequel  $R_4$  et  $R_5$  sont adjacents et forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzo, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour lequel Ar représente un groupement phényle, thiényle ou pyridyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- halogène,
- alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy, carboxy ou carbamoyle, le groupement carbamoyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- hydroxy,
- 20 - trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- carboxyméthoxy,
- et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et pyridylalkyle où la partie alkyle est en ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

25

ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement

acceptable.

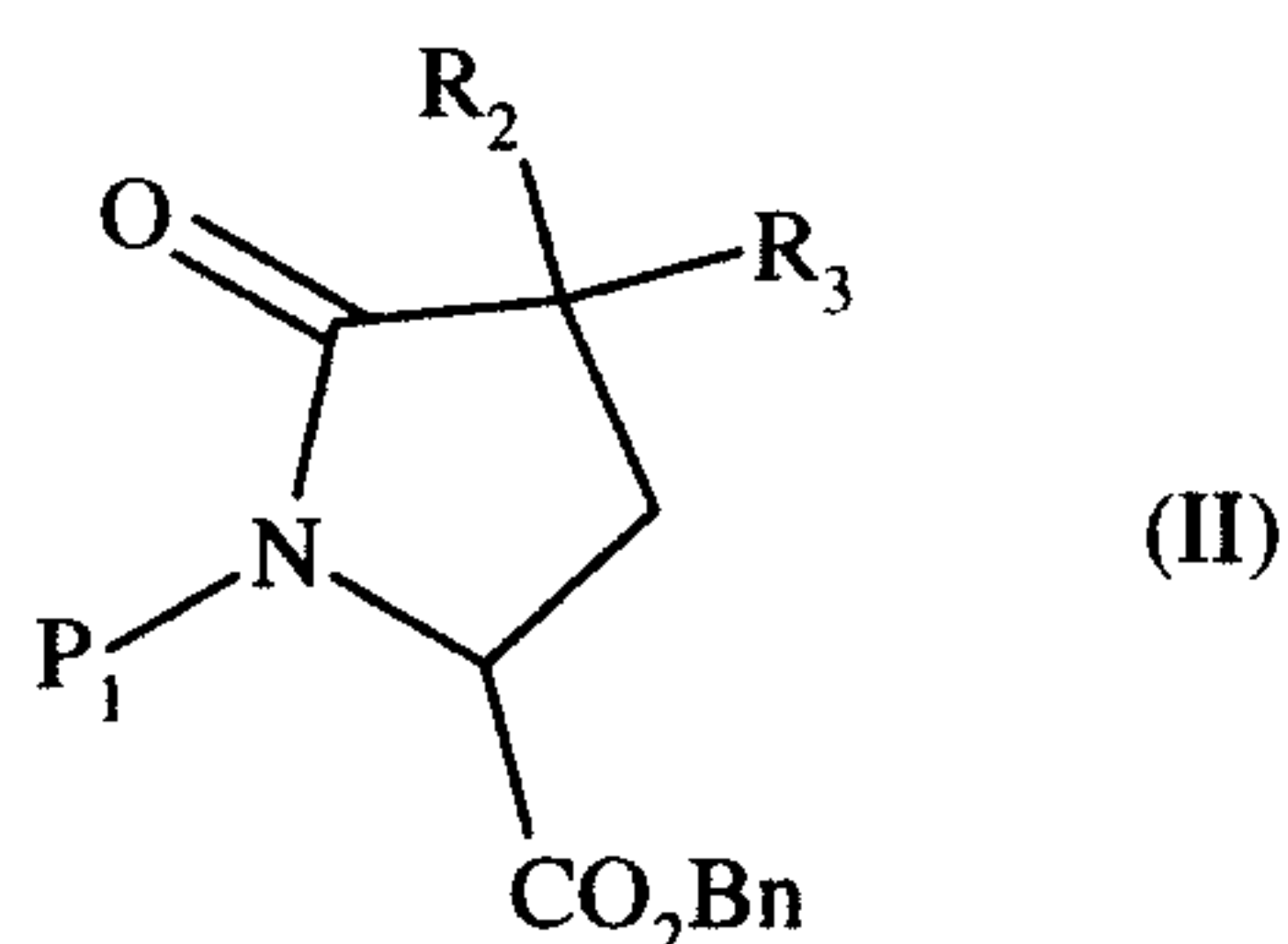
5 **11.** Composé de formule (I) selon la revendication 10, pour lequel Ar représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, identiques ou différents, choisis parmi fluor et chlore, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

**12.** Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S),
- 10 - le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S),
- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-chlorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S) ;
- 15 - le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,5-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S),
- le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,3-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S),
- et le 3-{{[2,2-difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,3,6-trifluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S).

20 **13.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel on réduit un composé de formule (II) :

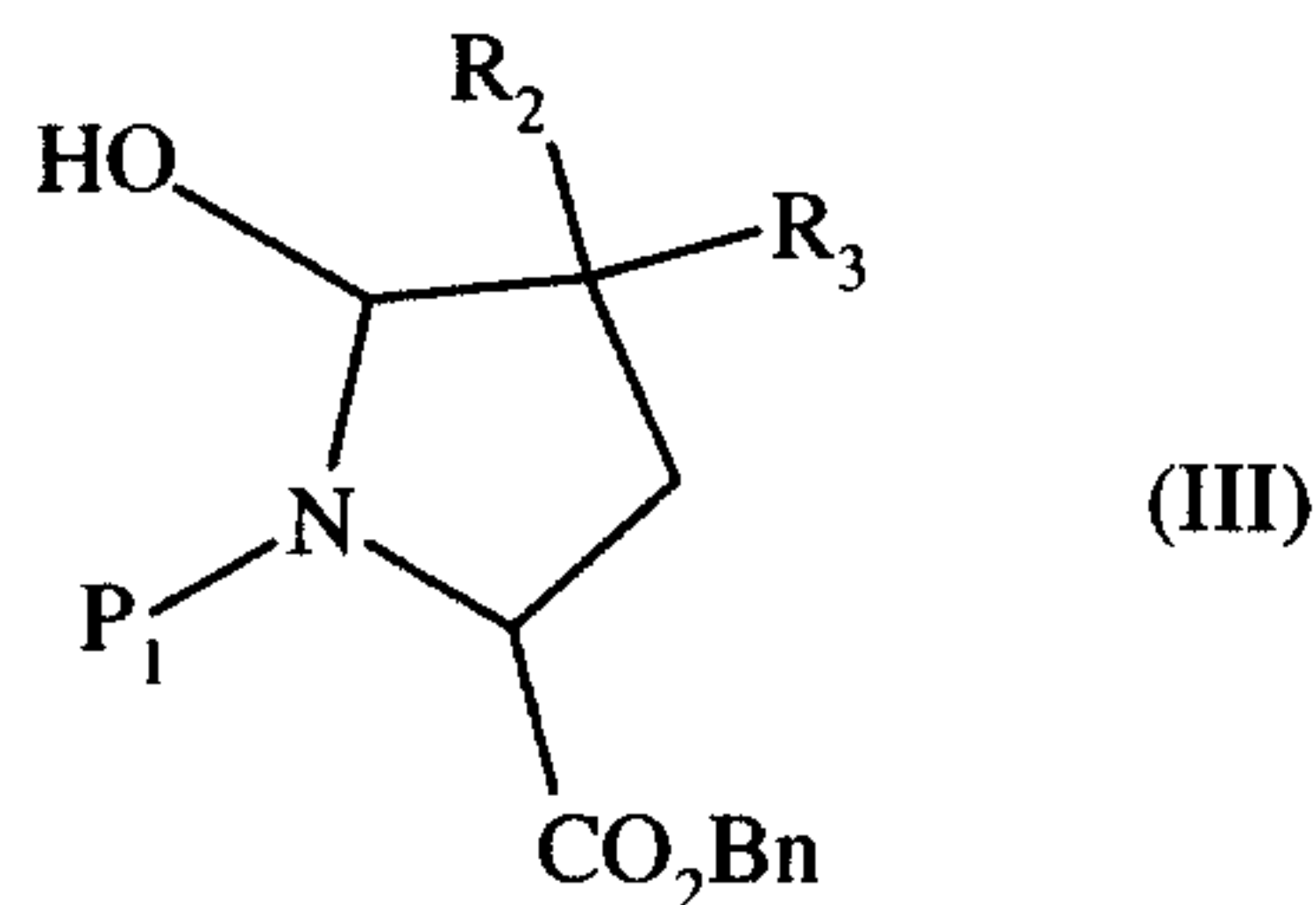
- 36 -



dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I),  $P_1$  représente un groupement protecteur de la fonction amino et Bn représente le groupement benzyle,

à l'aide d'un agent réducteur,

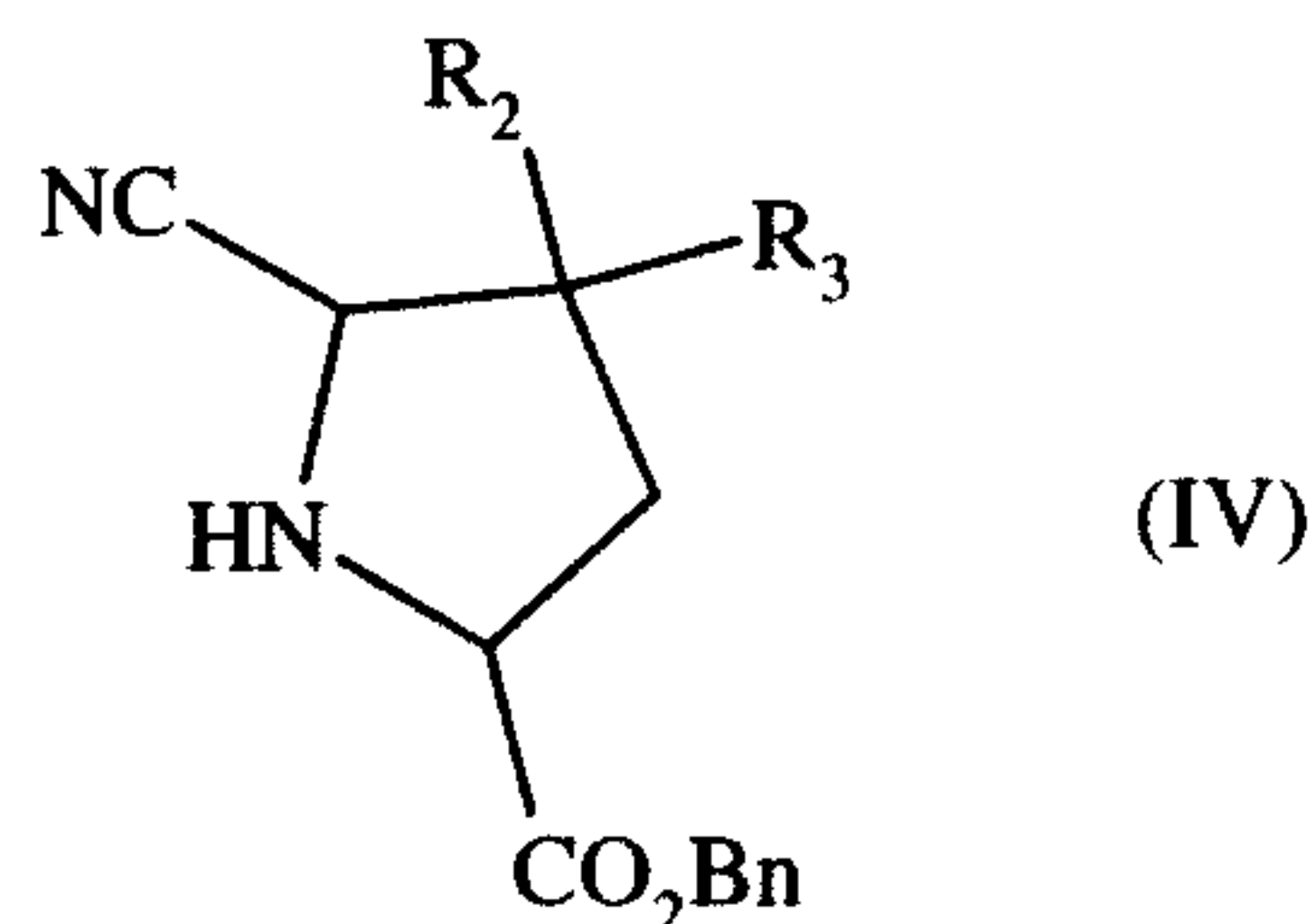
5 pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $P_1$  et Bn ont la même signification que précédemment,

dont on transforme la fonction hydroxy en méthoxy puis en fonction cyano par des réactions classiques de la chimie organique, pour conduire, après déprotection de la

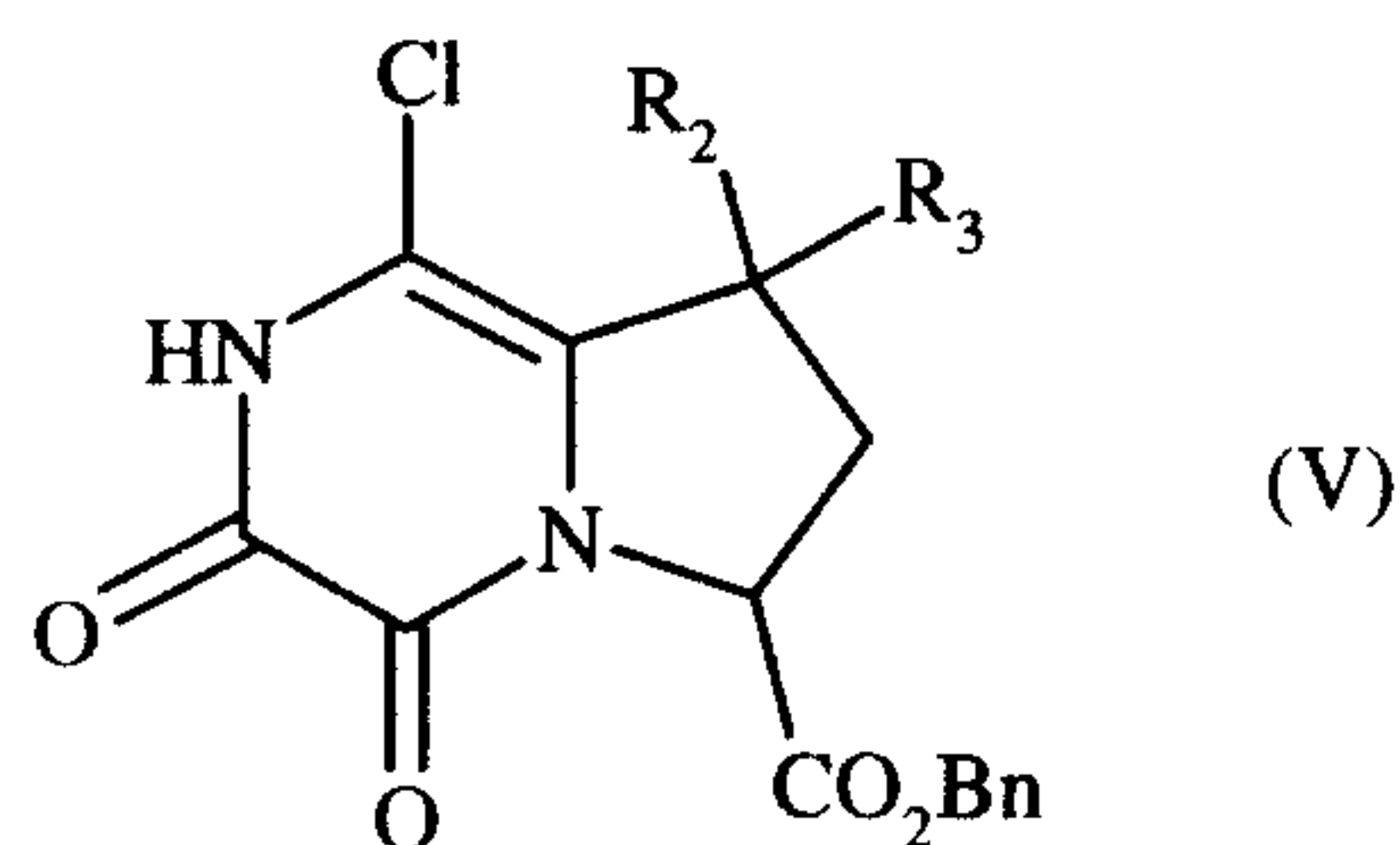
10 fonction amino, au composé de formule (IV) :



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ , et Bn ont la même signification que précédemment,

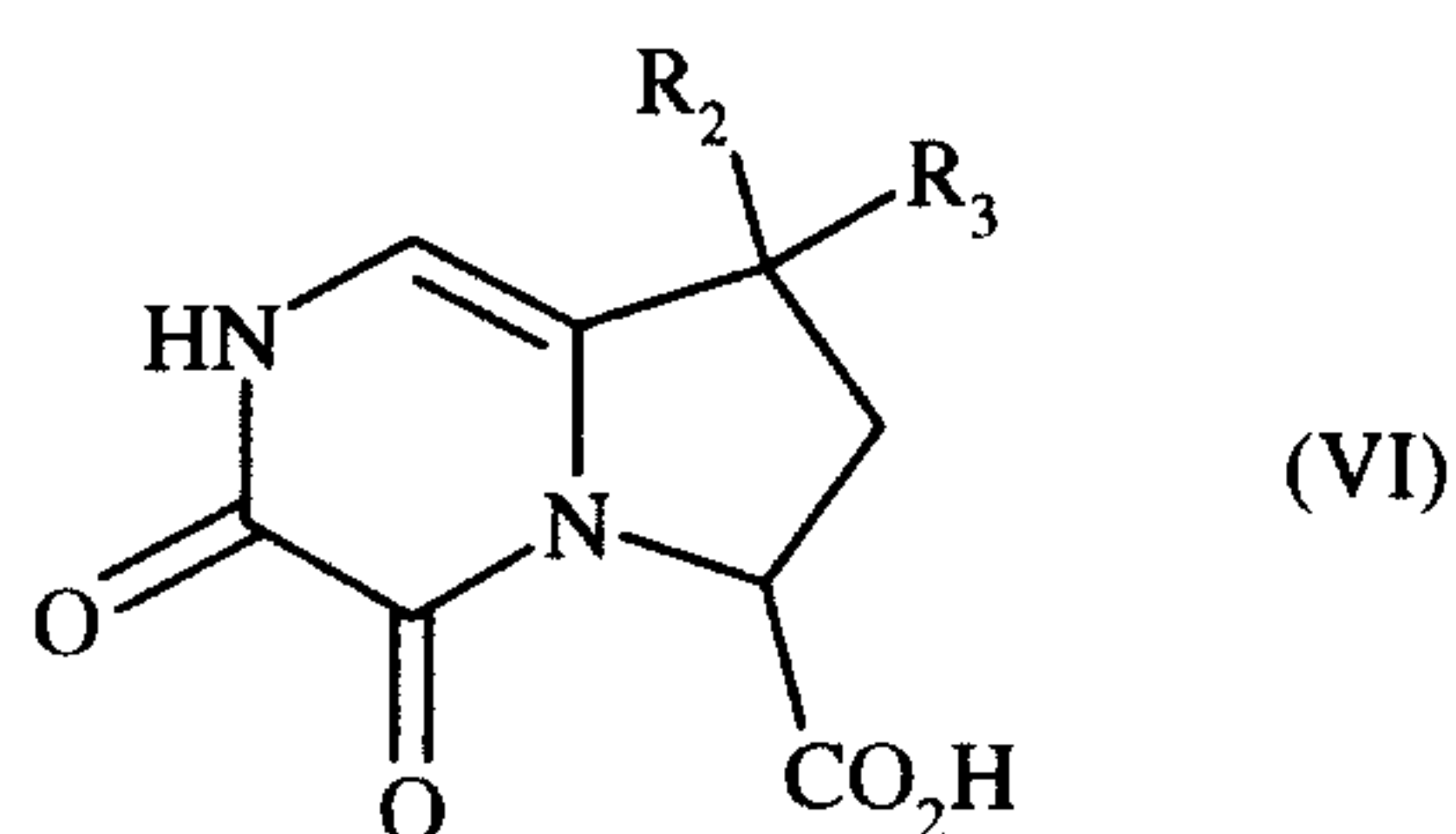
que l'on met en réaction avec du chlorure d'oxalyle pour conduire au composé de formule (V) :

- 37 -



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et Bn ont la même signification que précédemment,

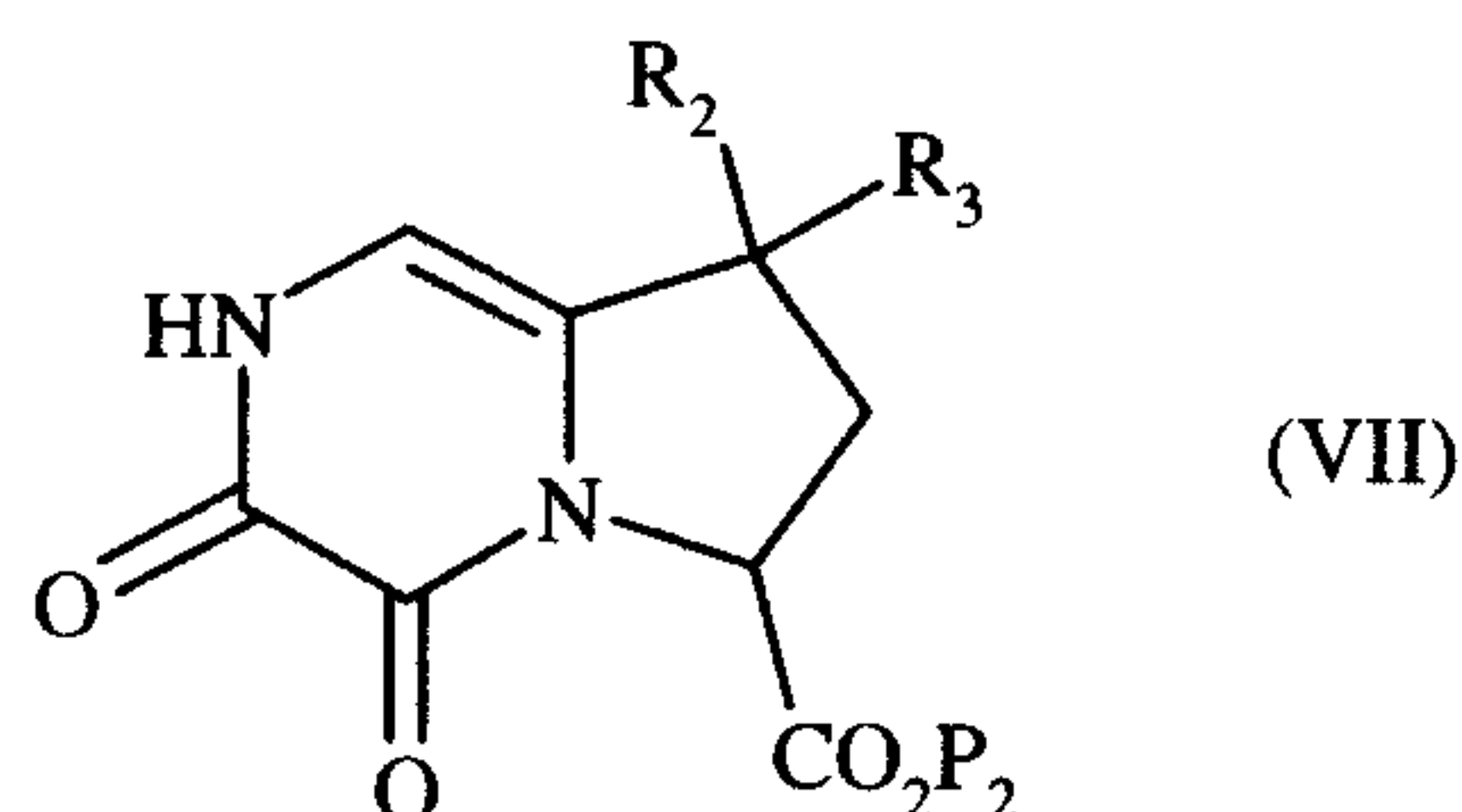
que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (VI) :



5

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment,

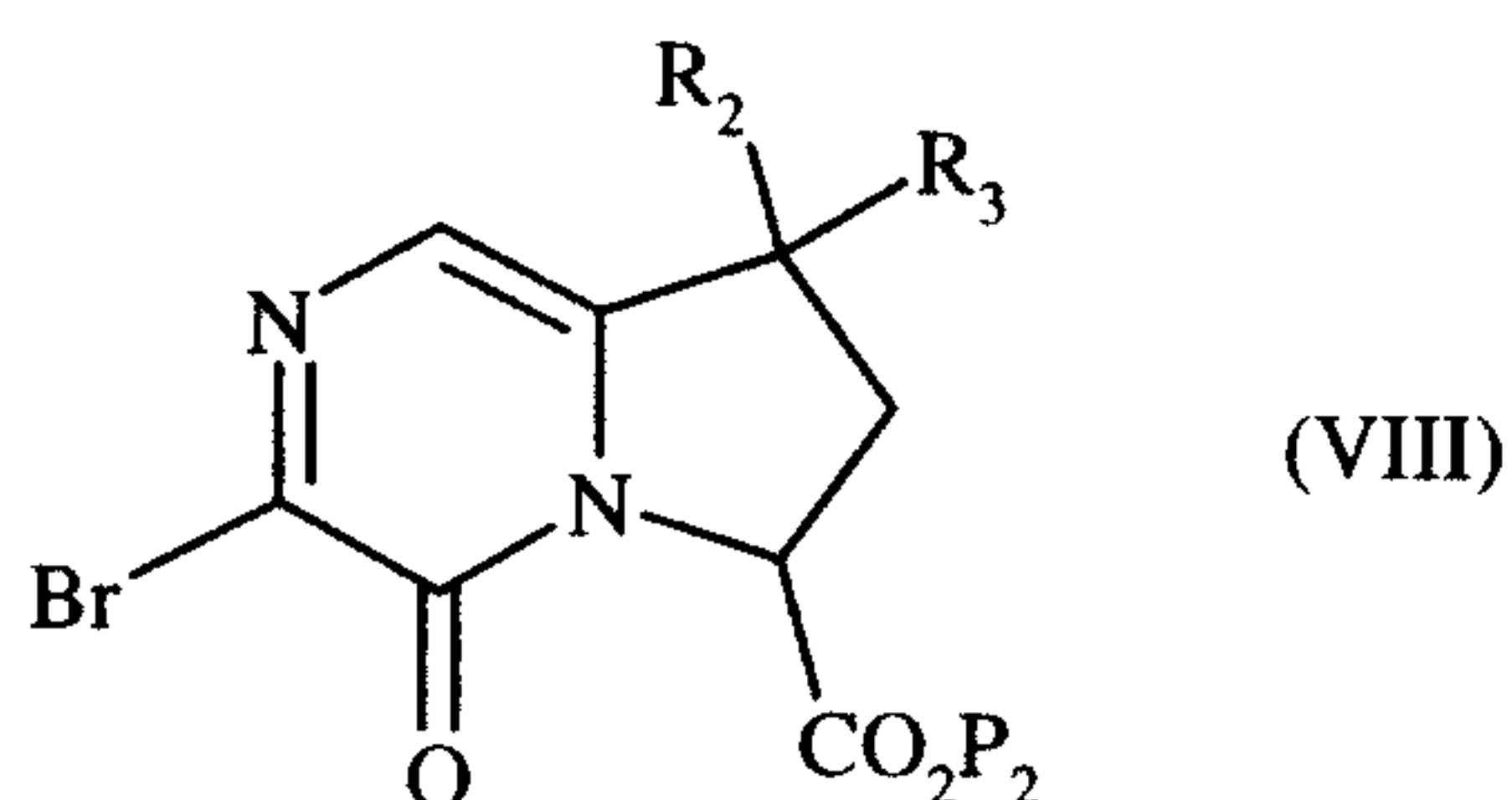
que l'on estérifie en composé de formule (VII) :



dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment, et  $P_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,

10

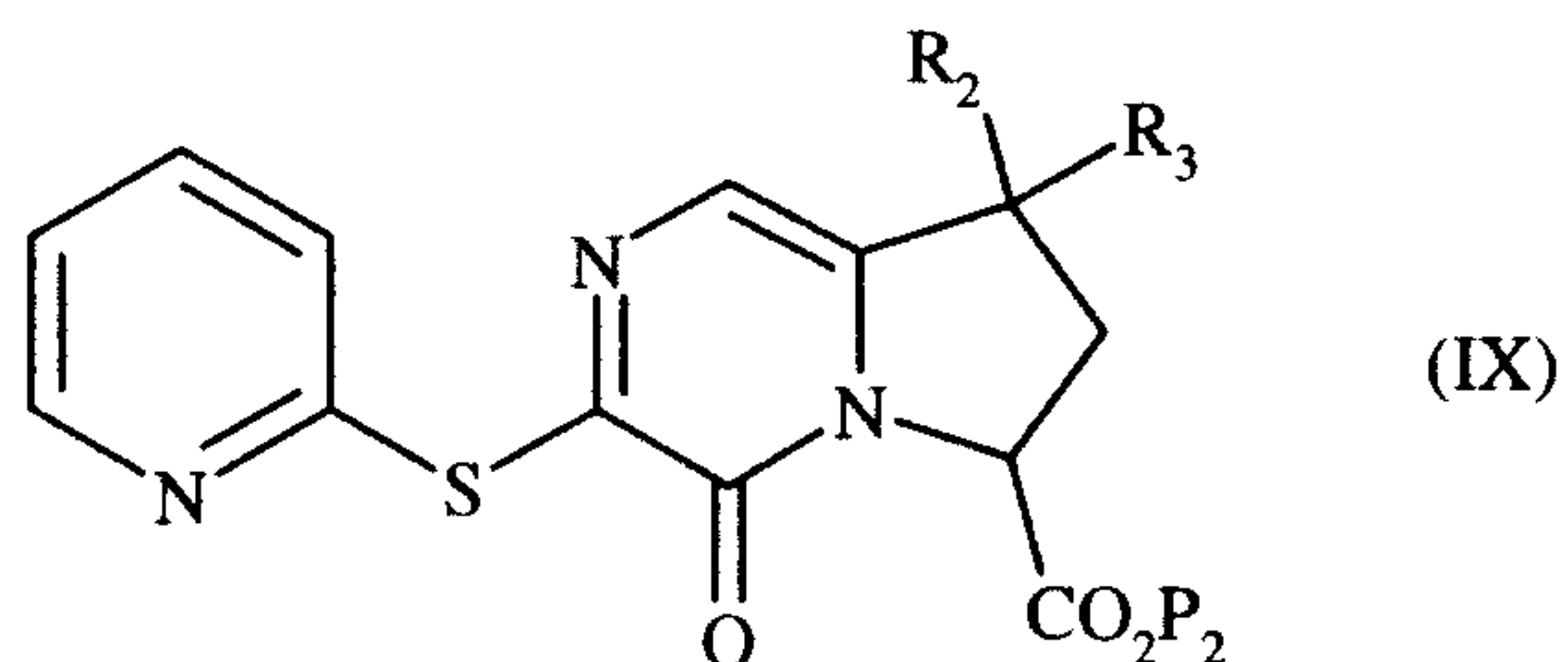
que l'on met en réaction avec un agent de bromation, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

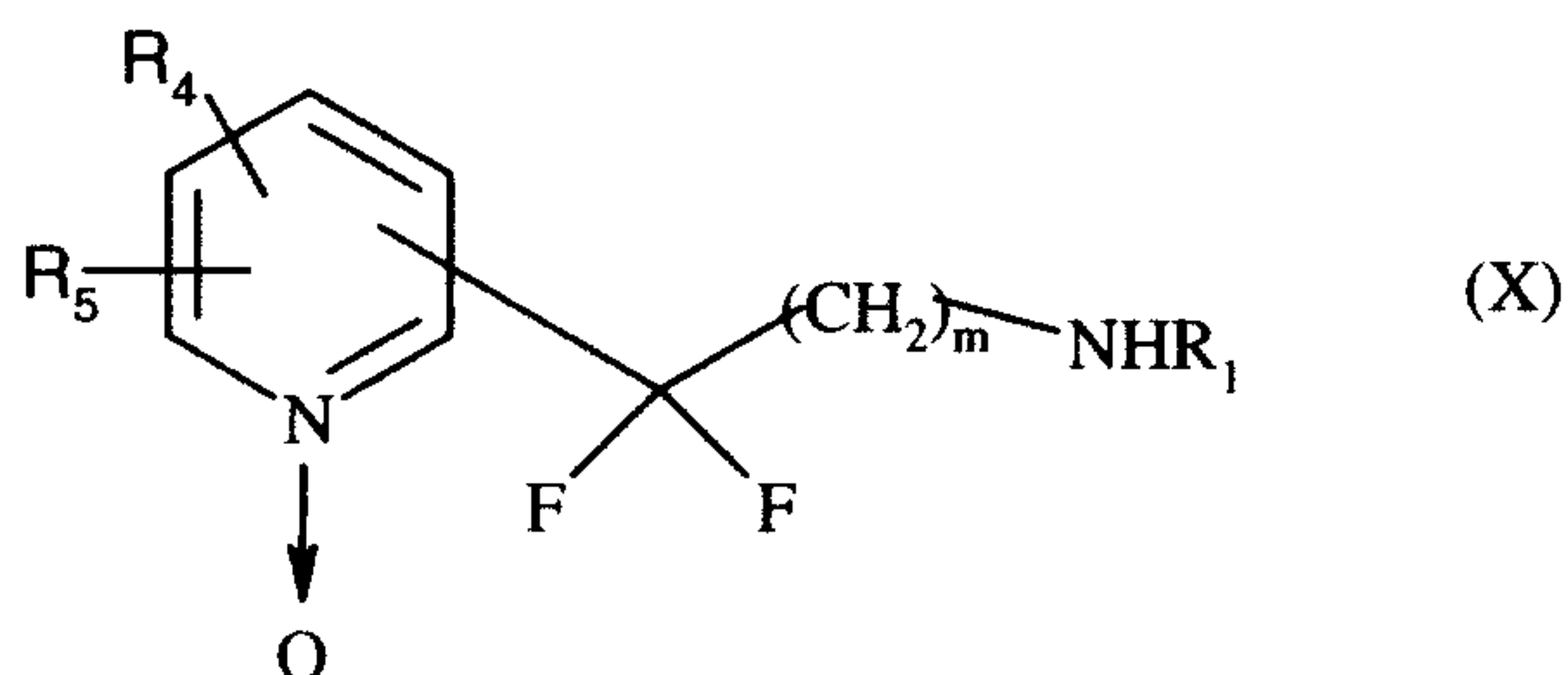
- 38 -

que l'on met en réaction avec la 2-mercaptopyridine, pour conduire au composé de formule (IX) :



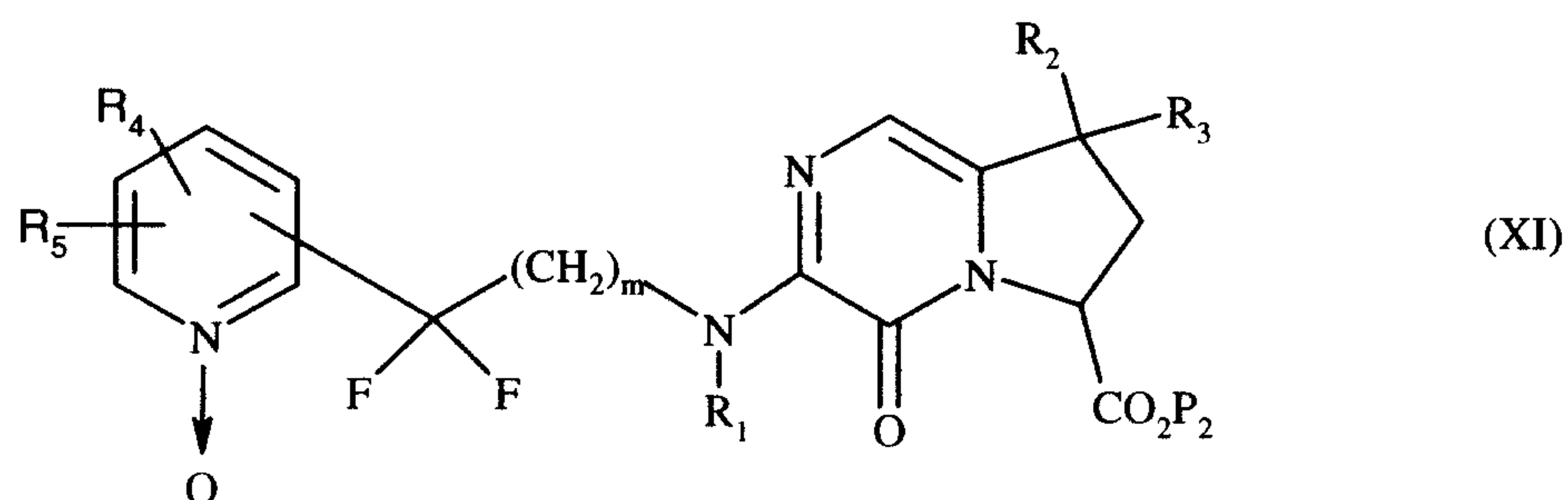
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

5 que l'on met en réaction avec le N-oxyde de formule (X) :



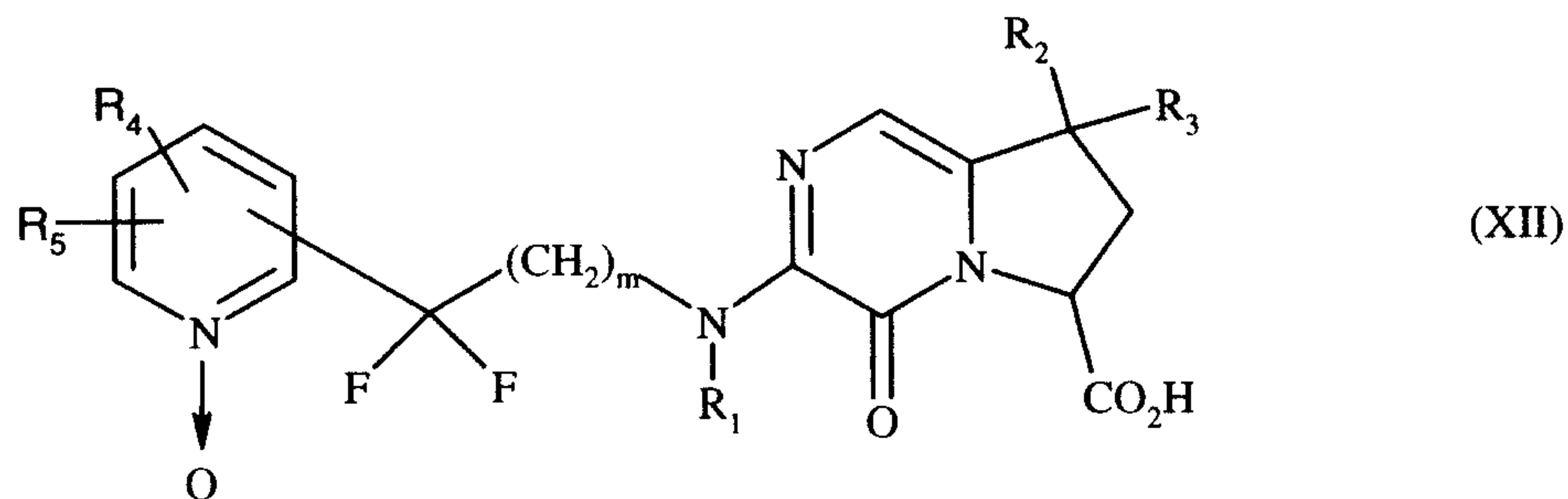
dans laquelle  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (XI) :



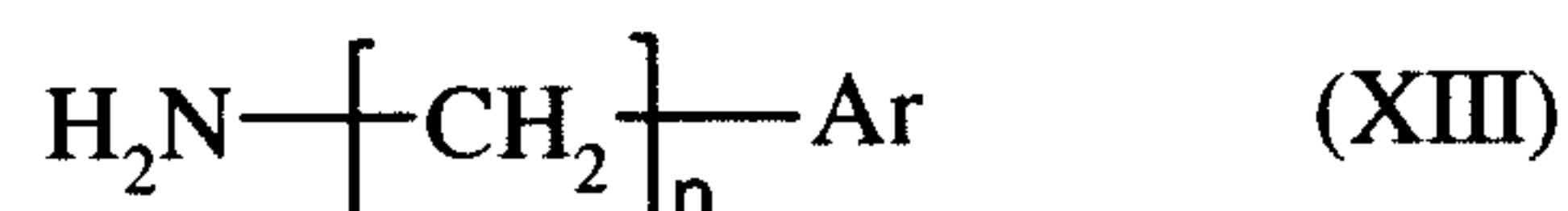
10 dans laquelle  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

dont on déprotège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (XII) :



dans laquelle  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,

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



5 dans laquelle  $n$  et  $\text{Ar}$  ont la même signification que dans la formule (I),

en présence d'un agent de couplage,

pour conduire au composé de formule (I).

- 10 **14.** Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 15.** Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteurs de thrombine.
- 15 **16.** Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des angines stables ou non, des maladies d'origine thrombotique et/ou donnant lieu à des complications thrombotiques, dans le traitement ou la prévention de l'infarctus du myocarde et des thromboses veineuses ou artérielles, ainsi que dans le traitement des complications des maladies vasculaires et cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'artérite, la maladie veineuse, et dans le traitement de toutes les maladies impliquant une formation
- 20 et/ou une activité de la thrombine.

