



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 241/08, 401/12, 405/12, A61K 31/495	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/04000 (43) Date de publication internationale: 27 janvier 2000 (27.01.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01747 (22) Date de dépôt international: 16 juillet 1999 (16.07.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/09168 17 juillet 1998 (17.07.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): YUE, Christophe [FR/FR]; Laboratoire L. Lafon, 19, avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR). HENRY, Marguerite [FR/FR]; Laboratoire L. Lafon, 19, avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR). GIBOULOT, Thierry [FR/FR]; 55, rue Massue, F-94300 Vincennes (FR). LESUR, Brigitte [BE/FR]; 71, rue du Pivert, F-77420 Champs sur Marne (FR). (74) Mandataire: OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: PIPERAZINONE DERIVATIVES AND THEIR USES (54) Titre: DERIVES DE PIPERAZINONES ET LEURS APPLICATIONS (I) (57) Abstract The invention concerns compounds of formula (I) wherein: R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as defined in Claim 1. Said compounds are useful in therapy as antithrombotic agents. (57) Abrégé La présente invention concerne des composés de formule générale (I) dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1. Ces composés sont utilisables en thérapeutique comme antithrombotiques.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dérivés de pipérazinones et leurs applications

La présente invention concerne de nouveaux composés qui sont des inhibiteurs de la fixation du fibrinogène sur les récepteurs plaquettaires GpIIb/IIIa, et qui sont utilisables en thérapeutique comme antithrombotiques.

5 Au cours des processus pathologiques qui conduisent à la constitution du thrombus (caillot) puis de son extension, l'agrégation plaquettaire représente une étape-clé parce qu'elle est à l'origine de la gravité du phénomène. En effet, dès l'initiation du thrombus, en particulier dans la circulation sanguine artérielle, la mise en jeu de plusieurs réactions biochimiques interdépendantes induit l'agrégation d'un nombre de plus en plus
10 grand de plaquettes par l'intermédiaire de la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine insolubles qui augmentent la taille de l'amas de plaquettes, d'abord au siège même de la lésion vasculaire artérielle, puis de plus en plus dans la lumière du vaisseau.

Dans ce mécanisme d'agrégation plaquettaire, l'activation des
15 récepteurs GpIIb/IIIa est à l'origine de l'amplification de l'agrégation plaquettaire. Le fibrinogène, qui peut se lier par ses deux dimères à ces récepteurs, amplifie la liaison des plaquettes entre elles et induit ainsi la constitution d'une masse plaquettaire formant un thrombus au site de rupture de la plaque d'athérome.

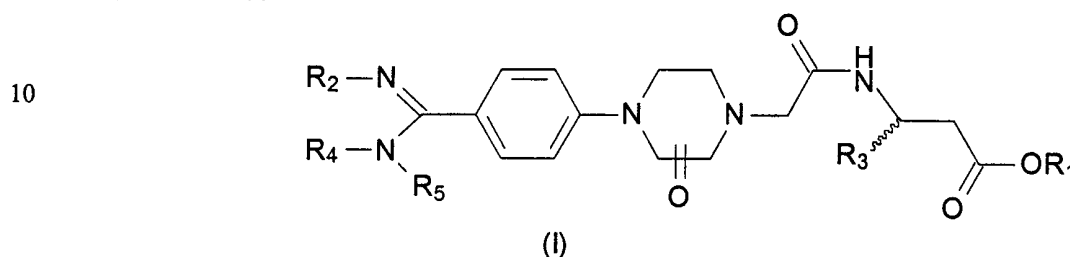
20 Ce mécanisme d'agrégation plaquettaire est particulièrement actif dans toutes les thromboses artérielles qu'elles apparaissent au cours de pratiques de cardiologie interventionnelle (angioplastie percutanée transluminale ; pose de "stents"), de chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronarien ; chirurgie valvulaire), au cours de maladies cardiaques aiguës
25 (infarctus du myocarde, angor instable, syndromes coronariens aigus, ..) ou au cours de certaines ischémies cérébrales, ou enfin au cours des ischémies myocardiques qui peuvent venir compliquer les suites d'un traitement antithrombotique.

Réduire ou empêcher l'activation des plaquettes au contact d'une
30 plaque athérosclérotique rompue représente donc une approche thérapeutique originale et efficace du traitement des thromboses, en particulier des thromboses artérielles et donc un moyen de prévention efficace des syndromes coronariens aigus, dont l'angor instable et l'infarctus du myocarde.

La présente invention vise à fournir de nouveaux inhibiteurs compétitifs de la fixation du fibrinogène sur les récepteurs GpIIb/IIIa utilisables comme médicaments antithrombotiques.

La présente invention vise en outre à fournir des composés qui puissent être administrés par voie orale, qui permettent l'obtention d'une durée d'action prolongée et qui minimisent ou évitent les risques de saignement.

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

15 R_1 est choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou phényl (alkyle en C_1-C_4) ;

R_2 est choisi parmi l'hydrogène, le groupe hydroxyle et un groupe protecteur du groupe amidino ;

R_3 est choisi parmi

20 - l'hydrogène,

- les groupes alkyle en C_1-C_5 , cycloalkyle mono ou bicyclique en C_3-C_{12} , alkényle en C_2-C_4 ou alkynyle en C_2-C_4 , ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy ;

25 - les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14} ,

- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényl, furannyle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, benzothiényl, benzofurannyle et pyrazinyle ;

- les groupes phénylalkyle(C_1-C_4) et naphtylalkyle(C_1-C_4) éventuellement substitués sur le noyau aryle, et pipéronyle,

30 R_4 et R_5 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_5 , ou forment ensemble avec l'atome d'azote un groupe choisi parmi les groupes pipéridinyle et morpholinyle,

les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, trifluorométhyle, alkyl(C₁-C₄)thio, alkyl(C₁-C₄)sulfonyle, alkyl(C₁-C₄)oxy, nitro, les groupes -COOR, -CH₂COOR ou -O-CH₂-COOR, R étant un
5 groupe alkyle en C₁-C₄,

et le groupe oxo est en position 2 ou 3 sur la pipérazine ;
et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Comme exemple de groupe aryle on peut citer les groupes phényle, α-naphtyle, β-naphtyle, fluorényle.

10 Les groupes alcoyle en C₁-C₅ peuvent être linéaires ou ramifiés. Comme exemples on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle.

Les groupes alkynyle peuvent être, par exemple, les groupes éthyne, propargyle, butynyle.

15 Les groupes alkényle peuvent être, par exemple, les groupes vinyle et allyle.

Les groupes alcoxy en C₁-C₄ peuvent de même être linéaires ou ramifiés. Comme exemples on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy.

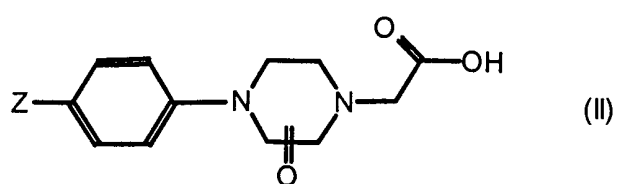
20 Les halogènes peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Comme groupes protecteurs du groupe amidino, on peut citer les groupes éthoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl et t-butoxycarbonyl.

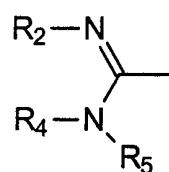
25 Les "sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables" désignent les sels qui donnent les propriétés biologiques des bases libres, sans avoir d'effet indésirable. Ces sels peuvent être notamment ceux formés avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique ; des sels
30 métalliques acides, tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique, et des acides organiques.

Les composés de formule I peuvent être préparés par :

a) réaction d'un acide de formule



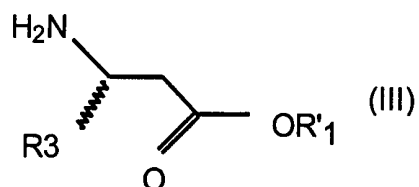
dans laquelle Z est un groupe précurseur d'un groupe



5

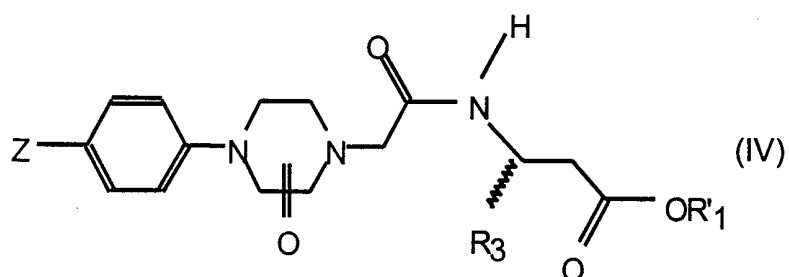
avec une amine de formule

10

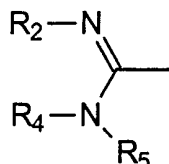


15

dans laquelle R'₁ est un groupe alkyle en C₁-C₄ ou phényl(alkyle en C₁-C₄) pour obtenir un composé de formule



b) conversion du groupe Z en groupe



5

et c) éventuellement conversion du groupe R'₁ en un atome d'hydrogène.

La réaction des acides de formule II avec les amines de formule III peut être effectuée dans un solvant polaire tel que DMF, THF ou acétate d'éthyle, en présence d'un agent de couplage (DCC/HOBT, BOP; chloroformiate d'isobutyle) à une température de 15 à 50°C.

Dans le cas où Z est un groupe N≡C-, le groupe Z peut être converti en amidoxime par addition d'hydroxylamine sur le groupe nitrile en présence d'une base appropriée (K₂CO₃, Et₃N, C₂H₅ONa) dans un solvant alcoolique. L'hydrogénolyse, en présence de palladium sur charbon dans un mélange d'anhydride acétique et d'acide acétique, des composés obtenus conduit aux composés de formule I dans lesquels R₂ est l'hydrogène (avec formation directe d'un composé où R₁=H dans le cas où R'₁ est un groupe benzyle).

Dans le cas où Z est un groupe N=C-, le groupe Z peut également être converti en imidate par addition d'éthanol en présence d'HCl dans l'acétate d'éthyle. L'imidate obtenu est ensuite converti en composés de formule (I) dans lesquels R₂ est un hydrogène et -NR₄R₅ est soit un groupe pipéridinyle soit un groupe morpholinyle, par réaction avec l'amine correspondante en milieu éthanol-acétate d'éthyle.

Les composés de formule II à groupe 2-pipérazinone, dans le cas où Z est un groupe nitrile peuvent être obtenus selon le schéma suivant :

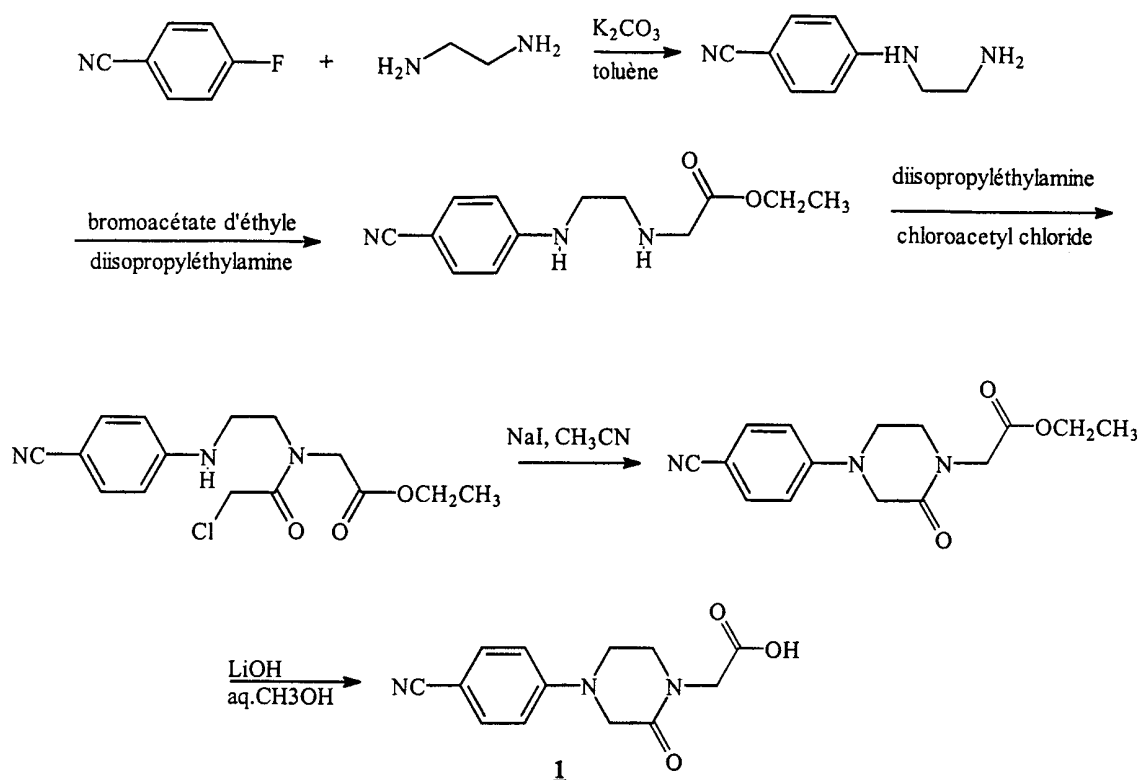


Schéma 1

5 Le 4-fluorobenzonitrile est mis en réaction avec un excès
 d'éthylènediamine dans un solvant aprotique pour donner le 4-(2-
 aminoéthyl)benzonitrile qui est ensuite mono-alkylé par le bromoacétate
 d'éthyle dans un solvant polaire comme l'éthanol ou l'acétonitrile en présence
 d'une base inorganique ou d'une amine tertiaire. Une acylation avec du
 10 chlorure de chloroacétyle suivi d'une cyclisation et d'une hydrolyse conduisent
 à l'acide (**1**).

Les composés de formule II à groupe 3-pipérazinone dans le cas où Z
 est un groupe nitrile peuvent être obtenus selon le schéma suivant :

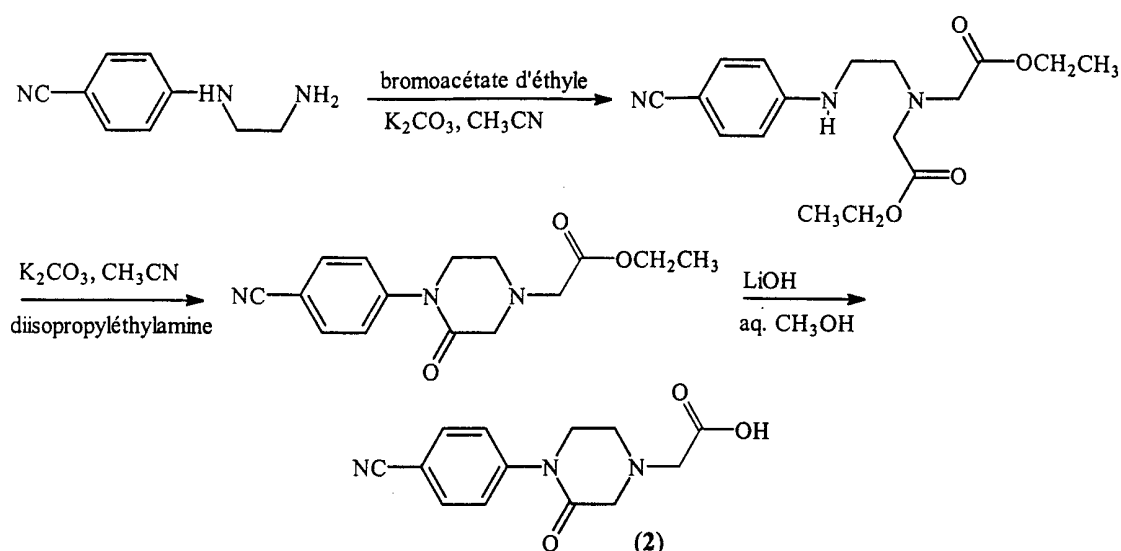


Schéma 2

Le 4-(2-aminoéthyl)benzonitrile est dialkylé par le bromoacétate d'éthyle ; la cyclisation s'opère en présence d'une amine tertiaire, d'une base inorganique ou de leur mélange ; après hydrolyse on obtient l'acide (2).

Les sels d'addition s'obtiennent de façon classique par réaction du composé de formule I avec un acide pharmaceutiquement acceptable dans un solvant approprié. Inversement, les bases peuvent être obtenues à partir des sels d'addition par traitement par une base forte.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formule I.

15 A – Préparation des composés de formule II.

1. Synthèse de l'acide 2-[4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino]acétique (1)

a) 4-(2-aminoéthylamino)benzonitrile

Une suspension du 4-fluorobenzonitrile (167 g, 1,38 moles), de l'éthylènediamine (330 g, 5,5 moles) et du carbonate de potassium (300 g, 2,17 moles) dans 2 l de toluène est chauffée à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement à température ambiante, on filtre et rince avec du toluène, le filtrat est évaporé pour donner une huile jaune qui est cristallisée dans du

toluène. On filtre et rince avec du toluène, sèche sous vide à 50°C et obtient 200 g d'un solide légèrement jaune.

Rendement = 90%.

Point de fusion = 85°C.

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 1,2 (bs, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,12 (q, 2H), 4,7 (bs, 1H), 6,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H).

b) 2-{2-(chloroacétyl)-2-(4-cyanoanilino)éthylamino}acétate d'éthyle

- 10 A une suspension du 4-(2-aminoéthylamino)benzonitrile (80,5 g, 0,5 mole) et de diisopropyléthylamine (65 g, 0,5 mole) dans 800 ml d'acétonitrile, est ajouté du bromoacétate d'éthyle (84 g, 0,5 mole). L'agitation est maintenue pendant 18 heures à température ambiante. On évapore la plupart de l'acétonitrile, le résidu est repris dans du dichlorométhane. On lave avec de l'eau, sèche sur du sulfate de sodium ; le produit brut est passé sur une
- 15 colonne de silice courte [éluant : dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol, 20/1]] pour donner une huile.

- Le produit obtenu ci-dessus est solubilisé dans 1l de tétrahydrofurane; on ajoute la diisopropyléthylamine (51 g, 0,4 mole); ensuite le chlorure de chloroacétyle (45 g, 0,4 mole) est additionné lentement à ~5°C. Après 18
- 20 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 1l d'acétate d'éthyle et lave avec de l'eau 3 fois, sèche sur du sulfate de sodium, puis évapore; on obtient un solide qui est agité avec un mélange dichlorométhane-éther (1/3). On filtre la suspension et rince avec dichlorométhane-éther (1/3), sèche sous vide pour obtenir 100 g d'un solide beige cristallin.

- 25 Rendement = 62%.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 1,2 (q, 6H), 3,3 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,8 (s, 2H), 3,9 (d, 4H), 4,1 (s, 4H), 4,15 (q, 4H), 4,9 (t, 1H), 5,3 (t, 1H), 6,5 (dd, 4H), 7,3 (dd, 4H).

30 **c) 2-[4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino]acétate d'éthyle**

Une suspension du 2-{2-(chloroacétyl)-2-(4-cyanoanilino)éthylamino} acétate d'éthyle (152 g, 0,47 mole), de la diisopropyléthylamine (73 g, 0,57 mole) et de l'iodure de sodium (85 g, 0,57 mole) dans 1,2 l d'acétonitrile est

chauffée à reflux pendant 2 heures. On évapore le solvant et le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé à l'eau, séché sur du sulfate de sodium, puis évapore pour donner une huile brune qui est cristallisée dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle pour donner 125 g d'un solide cristallin brunâtre.

5 Rendement = 93%.

Point de fusion = 108°C.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 1,3 (t, 3H), 3,65 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 4,2 (m, 4H), 6,8 (d, 2H), 7,5 (d, 2H).

10 **d) Acide 2-[4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino]acétique**

Le 2-[4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino]acétate d'éthyle (20,7 g, 72 mmoles) est solubilisé dans 80 ml de méthanol, 80 ml de tétrahydrofurane et 100 ml d'eau, ensuite le lithium hydroxyde monohydrate (4 g, 98 mmoles) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 20 minutes puis on élimine le solvant organique sous vide. On rajoute environ 100 ml d'eau à la suspension obtenue et acidifie. On filtre et rince à l'eau, sèche sous vide à 50°C pour obtenir 18,5 g d'une poudre beige.

Rendement = 100%.

Point de fusion = 215°C (d).

20 ^1H -RMN (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 3,5 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,0 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

2. Synthèse de l'acide 2-[4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino]acétique (2)

25 **a) 2-[2-(4-cyanoanilino)éthyl(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]acétate d'éthyle**

Une suspension du 4-(2-aminoéthylamino)benzonitrile (1a) (32 g, 0,2 mole), du carbonate de potassium (55g, 0,4 mole) et du bromoacétate d'éthyle (67g, 0,4 mole) dans 400 ml d'acétonitrile est chauffée à reflux pendant 18 heures. On filtre et le produit brut est passé sur une colonne courte de silice (éluant : dichlorométhane) pour donner 58 g d'une huile brune.

30 Rendement = 87%.

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) : δ 1,3 (t, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,2 (q, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

MS-Cl m/z : 287 (M+H)⁺

b) Acide 2-[4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino]acétique

Une suspension du 2-[2-(4-cyanoanilino)éthyl(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]acétate d'éthyle (58 g, 0,174 mole), de la diisopropyléthylamine (4g, 0,03 mole) et du carbonate de potassium (24 g, 0,174 mole) dans 400 ml d'acétonitrile est chauffée à reflux pendant 2 jours. On filtre et rince avec du dichlorométhane. Le filtrat est évaporé pour donner un solide brun qui est solubilisé dans 150 ml de méthanol et 50 ml d'eau, ensuite le lithium hydroxyde monohydrate (8,4 g, 0,2 mole) est ajouté. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, la moitié du méthanol est éliminée sous vide pour donner une suspension. On rajoute environ 100 ml d'eau et acidifie à 5°C. On filtre et rince à l'eau, sèche sous vide à 50°C pour obtenir 27,2 g d'une poudre beige.

Rendement = 55%.

Point de fusion = 120°C.

¹H-RMN (200MHz, DMSO-d₆) : δ 2,95 (t, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

20

B – Préparation des produits intermédiaires de formule IV

1 - Synthèse du 3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino) acétyl]amino]-propanoate d'éthyle (intermédiaire B1)

A une suspension de l'acide 2-[4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino]acétique (2,59g, 10 mmoles), et de la N-méthylmorpholine (2,1 g, 20,8 mmoles) dans 30 ml de tétrahydrofurane, est ajouté le chloroformiate d'isobutyle (1,39 g, 10 mmoles) à 5~10°C, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 10 minutes; ensuite le 3-aminopropanoate d'éthyle chlorhydrate (1,55 g, 10 mmoles) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant une heure; on évapore le solvant et le résidu est purifié par flash

chromatographie (dichlorométhane/méthanol, 15/1) pour donner 2 g d'un solide blanc.

Rendement = 56 %.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : δ 1,25 (t, 3H), 2,5 (t, 2H), 3,5 (dd, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,1 (q, 2H), 6,75 (bs, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

La méthode décrite en 1 a été utilisée pour préparer les produits intermédiaires suivants :

10

2 - 3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate de benzyle (intermédiaire B2)

Produit de départ : le tosylate du 3-aminopropanoate de benzyle.

15 Rendement = 71%.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : δ 2,55 (t, 2H), 3,5 (q, 2H), 3,6 (s, 4H), 4,0 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,8 (m, 3H), 7,3 (m, 5H), 7,5 (d, 2H).

3 - 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (intermédiaire B3)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle.

Rendement = 59%.

25 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ 1,15 (t, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,1 (m, 6H), 5,3 (q, 1H), 5,9 (d, 2H), 6,85 (m, 5H), 6,9 (d, 1H), 7,5 (d, 2H).

4 - 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-propanoate de benzyle (intermédiaire B4)

30

Produit de départ : le tosylate du 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate de benzyle.

Rendement = 49%.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 2,8 (m, 2H), 3,55 (s, 4H), 4,0 (s, 2H), 4,1 (q, 2H), 5,0 (d, 2H), 5,3 (q, 1H), 5,9 (d, 2H), 6,7 (m, 6H), 7,25 (m, 6H), 7,5 (d, 2H).

5 5 - **3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-3-(pyridinyl)propanoate d'éthyle (intermédiaire B5)**

Produit de départ : le dichlorhydrate du 3-amino-3-(pyridinyl)propanoate d'éthyle.

Rendement = 54%.

10 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 1,05 (t, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,1 (m, 6H), 5,4 (q, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,25 (q, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (s, 1H).

15 6 - **3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-3-(pyridinyl)propanoate de benzyle (intermédiaire B6)**

Produit de départ : le ditosylate du 3-amino-3-(pyridinyl)propanoate de benzyle.

Rendement = 48%.

20 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 2,95 (dd, 2H), 3,6 (s, 4H), 4,0 (s, 2H), 4,1 (q, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,45 (q, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,6 (s, 1H).

7 - **3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-5-phénylpentanoate d'éthyle (intermédiaire B7)**

25 Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-5-phénylpentanoate d'éthyle.

Rendement = 63%.

30 ^1H -RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,2 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,5 (dq, 2H), 2,6 (t, 2H), 3,6 (dd, 4H), 4,1 (m, 6H), 4,2 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (d, 2H).

8 - **3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-3-cyclohexylpropanoate d'éthyle (intermédiaire B8)**

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-cyclohexylpropanoate d'éthyle.
Rendement = 59%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 0,9 (m, 2H), 1,1 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,35, (m, 1H), 1,6 (m, 5H), 2,3 (dd, 1H), 2,5 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,0 (m, 7H), 6,95 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 1H).

9 - 3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-5-méthylhexanoate d'éthyle (intermédiaire B9)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-5-méthylhexanoate d'éthyle.
Le produit brut a été utilisé directement pour l'exemple 9.

10 - 3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-4,4-diméthylpentanoate d'éthyle (intermédiaire B10)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-4,4-diméthylpentanoate d'éthyle.
Ce produit a été utilisé directement pour l'exemple 10.

11 - 3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-4-méthylpentanoate d'éthyle (intermédiaire B11)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-4-méthylpentanoate d'éthyle.
Ce produit a été utilisé directement pour l'exemple 11.

12 - 3-[[2-(4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino) acétyl]amino]propanoate d'éthyle (intermédiaire B12)

A une suspension de l'acide 2-[4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino]acétique (exemple 2b) (2,59g, 10 mmoles), et de la N-méthylmorpholine (2,1 g, 20 mmoles) dans 30 ml de tetrahydrofuranne, est ajouté le chloroformiate d'isobutyle (1,39 g, 10 mmoles), puis le mélange est chauffé dans un bain de 40°C pendant 5 minutes; ensuite, le chlorhydrate du 3-

aminopropanoate d'éthyle (1,55 g, 10 mmoles) est ajouté. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 18 heures; on évapore le solvant et le résidu est purifié par flash chromatographie (dichlorométhane/méthanol, 15/1) pour donner 1,7 g d'un solide blanc.

5 Rendement = 48%.

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) : δ 1,25 (t, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,55 (dd, 2H), 3,8 (dd, 2H), 4,1 (q, 2H), 7,45 (bs, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (d, 2H).

10 La méthode décrite en 12 a été utilisée pour préparer les produits intermédiaires suivants :

13 - **3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate de benzyle (intermédiaire B13)**

Produit de départ : le tosylate du 3-aminopropanoate de benzyle.

Rendement = 69%.

15 ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) : δ 2,6 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,55 (q, 2H), 3,65 (dd, 2H), 5,1 (s, 2H), 7,3 (s, 5H), 7,4 (bs, 1H), 7,45 (d, 2H),
20 7,6 (d, 2H).

14 - **3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle (intermédiaire B14)**

25 Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle.

Rendement = 48%.

15 - **3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate de benzyle (intermédiaire B15)**

30 Produit de départ : le tosylate du 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate de benzyle.

Rendement = 48%.

EXEMPLE 1**3-{[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino} propanoate d'éthyle (CRL 42656)**

5 Un mélange de l'intermédiaire B1, le 3-{[2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (6,2 g, 17,3 mmoles), de la triéthylamine (3,8 g, 37,6 mmoles) et de l'hydroxylamine chlorhydrate (2,5 g, 6 mmoles) dans 150 ml d'éthanol est chauffée à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on filtre et rince à l'éthanol, sèche sous vide pour obtenir 5,2 g
10 de cristaux blancs.

Rendement = 77%.

^1H -RMN (200MHz, CD_3OD) : δ 1,25 (t, 3H), 2,55 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,58 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H), 4,0 (s, 2H), 4,1 (m, 4H), 7,0 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

MS-Cl m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

La méthode décrite dans l'exemple 1 a été utilisée pour préparer les produits suivants :

EXEMPLE 2

20 **3-{[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate de benzyle**

Produit de départ : intermédiaire B2.

Rendement = 71%.

^1H -RMN (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2,55 (t, 2H), 3,4 (m, 6H), 3,85 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,55 (d, 2H), 8,05 (t, 1H),
25 9,35 (s, 1H).

EXEMPLE 3

30 **3-{[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle (CRL42789)**

Produit de départ : intermédiaire B3.

Rendement = 77%.

^1H -RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,1 (t, 3H), 2,75 (dd, 2H), 3,4 (bs, 2H), 3,5

(bs, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,0 (s, 4H), 5,15 (q, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,85 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 9,4 (s, 1H).

MS-ES m/z : 534 (M+Na)⁺.

5 **EXEMPLE 4**

3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate de benzyle

Produit de départ : intermédiaire B4.

Rendement = 73%.

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2,8 (dd, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,6 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,8 (dd, 2H), 6,9 (m, 3H), 7,3 (m, 5H), 7,55(d, 2H), 8,5 (d, 1H), 9,4 (s, 1H).

EXEMPLE 5

15 **3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(pyridinyl)propanoate d'éthyle (CRL 42770)**

Produit de départ : intermédiaire B5.

Rendement = 72%.

20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,15 (t, 3H), 3,0 (d, 2H), 3,45 (bs, 2H), 3,65 (bs, 2H), 4,0 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,1 (s, 2H), 5,4 (q, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,1 (dd, 1H), 8,6 (bs, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,15 (bs, 1H), 9,25 (d, 1H).

MS-ES m/z : 469 (M+H)⁺.

25 **EXEMPLE 6**

3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(pyridinyl)propanoate de benzyle

Produit de départ : intermédiaire B6.

Rendement = 57%.

30 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2,9 (d, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,25 (q, 1H), 5,6 (bs, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,3 (m, 6H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 9,3 (s, 1H).

EXEMPLE 7**3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-5-phénylpentanoate d'éthyle (CRL42903)**

Produit de départ : intermédiaire B7.

5 Rendement = 73%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,2 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,45~2,7 (m, 4H), 3,5 (dd, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,1 (m, 5H), 5,7 (s, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,25 (t, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 9,2 (s, 1H).

MS-ES *m/z* : 518 (M+Na)⁺.

10

EXEMPLE 8**3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-3-cyclohexylpropanoate d'éthyle (CRL42933)**

Produit de départ : intermédiaire B8.

15 Rendement = 72%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 0,9 (m, 2H), 1,1 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,6 (m, 5H), 2,3 (dd, 1H), 2,5 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,0 (m, 7H), 6,95 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 9,4 (s, 1H).

MS-ES *m/z* : 496 (M+Na)⁺.

20

EXEMPLE 9**3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-5-méthylhexanoate d'éthyle (CRL 42935)**

Produit de départ : intermédiaire B9.

25 Rendement = 40% (pour les deux étapes).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 0,9 (t, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 2,4 (d, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,1 (q, 2H), 4,18 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 9,35 (s, 1H).

30 MS-ES *m/z* : 470 (M+Na)⁺.

EXEMPLE 10**3-{[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-4,4-diméthylpentanoate d'éthyle (CRL 42963)**

5 Produit de départ : intermédiaire B10.

Rendement = 39% (pour les deux étapes).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 0,85 (s, 9H), 1,20 (t, 3H), 2,25 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (m, 5H), 5,7 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,4 (s, 1H).

10 MS-ES *m/z* : 470 (M+Na)⁺.

EXEMPLE 11**3-{[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-4-méthylpentanoate d'éthyle (CRL 42965)**

15 Produit de départ : intermédiaire B11.

Rendement = 36% (pour les deux étapes).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 0,85 (d, 6H), 1,2 (t, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,4 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 4,1 (m, 5H), 5,7 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

20 MS-ES *m/z* : 456 (M+Na)⁺.

EXEMPLE 12**3-{[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (CRL 42655)**

25 Une solution de l'intermédiaire B12, le 3-{2-[4-(4-cyanophényl)-3-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle, (4,96 g, 13,9 mmoles), de la triéthylamine (2,9 g, 28,7 mmoles) et de l'hydroxylamine chlorhydrate (2 g, 28,8 mmoles) dans 200 ml d'éthanol, est chauffée à reflux pendant 4 heures, puis le solvant est éliminé sous vide. On ajoute environ 30 ml d'eau et la solution est saturée par du chlorure de sodium. On filtre et rince à l'eau froide, sèche sous vide pour obtenir 3 g de solide beige.

30

Rendement = 55%.

¹H-RMN (200MHz, DMSO-d₆) : δ 1,10 (t, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,0 (s, 2H), 3,2 (s,

2H), 3,25 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,75 (bs, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,95 (bs, 1H), 9,5 (s, 1H).

MS-ES m/z : 392 (M+H)⁺.

- 5 La méthode décrite dans l'exemple 12 a été utilisée pour préparer les produits suivants :

EXEMPLE 13

- 10 **3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino} propanoate de benzyle**

Produit de départ : intermédiaire B13.

Rendement = 86%.

EXEMPLE 14

- 15 **3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle (CRL42838)**

Produit de départ : intermédiaire B14.

Rendement = 71%.

- 20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,1 (t, 3H), 2,8 (m, 4H), 3,1 (q, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,2 (q, 1H), 5,8 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,8 (dd, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 9,65 (s, 1H).

MS-ES m/z : 534 (M+Na)⁺.

EXEMPLE 15

- 25 **3-[[2-(4-{4-amino(hydroxyimino)phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate de benzyle**

Produit de départ : intermédiaire B15.

Rendement = 92%.

- 30 **EXEMPLE 16**

acétate du 3-[[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (CRL 42673)

Le 3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2oxopipérazino)acétyl]

amino} propanoate d'éthyle (exemple 1) (2,88 g, 7,36 mmoles) est solubilisé dans 100 ml d'acide acétique, ensuite de l'anhydride acétique (1,5 g, 14,7 mmoles) et 0,5g de palladium sur charbon à 10% sont ajoutés. Le mélange est hydrogéné à température ambiante sous 50 psi pendant 3 heures. On filtre et évapore à sec sous vide pour obtenir une poudre, on ajoute de l'éther à la suspension ainsi obtenue et on filtre, on obtient 2,8 g d'une poudre légèrement rose qui est solubilisée dans 100 ml d'eau, traitée avec du charbon, et filtrée, le filtrat est lyophilisé pour donner 2,5 g d'un solide beige.

Rendement = 78%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,3 (t, 3H), 1,8 (s 3H), 3,4 (dd, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,0 (d, 4H), 4,05 (q, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,25 (bs, 1H).

MS-ES *m/z* : 376 (M+H)⁺.

La méthode décrite dans l'exemple 16 a été utilisée pour préparer les produits suivants (avec transformation de l'acétate en chlorhydrate pour les composés des exemples 17, 19, 28 et 30).

EXEMPLE 17

Chlorhydrate de l'acide 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl]-2-oxopipérazino)acétyl]amino} propanoïque (CRL 42674)

Produit de départ : exemple 2.

Rendement = 88%.

¹H-RMN (200MHz, DMSO-d₆) : δ 2,35 (t, 2H), 3,25 (dd, 2H), 3,35~3,7 (m, 4H), 4,0 (d, 4H), 7,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,1 (bs, 1H), 8,85 (bd, 2H), 9,05 (bs, 2H).

MS-ES *m/z* : 348 (M+H)⁺.

EXEMPLE 18

Acétate du 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl]-2-oxopipérazino)-acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle (CRL42827)

Produit de départ : exemple 3.

Rendement = 68%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,1 (t, 3H), 1,7 (s, 3H), 2,75 (dd, 2H), 3,5 (t,

2H), 3,7 (t, 2H), 4,0 (m, 6H), 5,2 (q, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,55 (d, 1H).

MS-ES m/z : 496 (M+H)⁺.

5 **EXEMPLE 19**

Chlorhydrate de l'acide 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoïque (CRL 42788)

Produit de départ : exemple 4.

10 Rendement = 47%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2,65 (t, 2H), 3,5 (bs, 2H), 3,7 (bs, 2H), 4,05 (d, 4H), 5,2 (q, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,7 (d, 1H), 9,0 (bs, 2H), 9,1 (bs, 2H), 12,3 (bs, 1H).

MS-Cl m/z : 468 (M+H)⁺.

15

EXEMPLE 20

Acétate du 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)-acétyl]amino}-3-(pyridinyl)propanoate d'éthyle (CRL 42828)

Produit de départ : exemple 5.

20 Rendement = 75%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,1 (t, 3H), 1,75 (bs, 3H), 2,9 (d, 2H), 3,45 (bs, 2H), 3,7 (bs, 2H), 4,0 (m, 6H), 5,2 (q, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (bd, 3H), 8,45 (bs, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,8 (bd, 1H).

MS-ES m/z : 453 (M+H)⁺.

25

EXEMPLE 21

Acétate de l'acide 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(pyridinyl)propanoïque (CRL 42799)

Produit de départ : exemple 6.

30 Rendement = 67%.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,9 (s, 6H), 2,65 (bs, 2H), 3,5 (bs, 2H), 3,7 (bs, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,2 (d, 1H), 5,2 (bs, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,4 (bs, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,4 (bd, 1H), 11,1 (bs,

2H).

MS-Cl m/z : 425 (M+H)⁺.

EXEMPLE 22

5 **Acétate du 3-[[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-5-phénylpentanoate d'éthyle (CRL 42904)**

Produit de départ : exemple 7.

Rendement = 70%.

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,15 (t, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,0 (m, 7H), 7,05 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,0 (d, 1H).

MS-ES m/z : 480 (M+H)⁺.

EXEMPLE 23

15 **Acétate du 3-[[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-3-cyclohexylpropanoate d'éthyle(CRL 42932)**

Produit de départ : exemple 8.

Rendement = 62%.

20 ¹H-RMN (400MHz, D₂O) : δ 1,05 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 2,0 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 7,12 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

MS-ES m/z : 458 (M+H)⁺.

EXEMPLE 24

25 **Acétate du 3-[[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-5-méthylhexanoate d'éthyle (CRL 42934)**

Produit de départ : exemple 9.

Rendement = 74%.

30 ¹H-RMN (400MHz, D₂O) : δ 1,15 (t, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,0 (m, 7H), 7,05 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,0 (d, 1H).

MS-ES m/z : 432 (M+H)⁺.

EXEMPLE 25

Acétate du 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-4,4-diméthylpentanoate d'éthyle (CRL 42964)

5 Produit de départ : exemple 10.

Rendement = 74%.

^1H -RMN (400MHz, D_2O) : δ 1,0 (s, 9H), 1,35 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,5 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,2 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

MS-ES m/z : 432 (M+H) $^+$.

10

EXEMPLE 26

Acétate du 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}-4-méthylpentanoate d'éthyle (CRL 42966)

15 Produit de départ : exemple 11.

Rendement = 100%.

^1H -RMN (400MHz, D_2O) : δ 1,0 (t, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 7H), 7,1 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

20 MS-ES m/z : 418 (M+H) $^+$.

EXEMPLE 27

Acétate du 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino} propanoate d'éthyle (CRL 42672)

25

Produit de départ : exemple 12.

Rendement = 53%.

^1H -RMN (200MHz, DMSO-d_6) : δ 1,2 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,5 (s, 2H), 2 ; 85 (s, 2H), 3,3 (s, 4H), 3,8 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,1 (s, 1H).

30

EXEMPLE 28

Chlorhydrate de l'acide 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42675)

Produit de départ : exemple 13.

5 Rendement = 70%.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 2,25 (bs 2H), 2,5 (s, 2H), 2,8 (bs, 2H), 3,1 (s, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (bs, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,2 (bs, 1H), 8,9 (bs, 1H).

MS-ES m/z : 370 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10

EXEMPLE 29

Acétate du 3-{2-[4-(4-[amino(imino)méthyl]phényl)-3-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle (CRL42837)

Produit de départ : exemple 14.

15 Rendement = 80%.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 1,1 (t, 3H), 1,75 (bs, 3H), 2,8 (m, 4H), 3,1 (q, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,75 (bs, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,2 (q, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,45 (d, 1H).

MS-ES m/z : 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

EXEMPLE 30

Chlorhydrate de l'acide 3-{[2-(4-{4-[amino(imino)méthyl]phényl}-3-oxopipérazino)acétyl]amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoïque (CRL42839)

25

Produit de départ : exemple 15.

Rendement = 76%.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 2,75 (m, 2H), 3,65 (bs, 2H), 4,1 (m, 6H), 5,2 (q, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,8 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 9,25 (s, 3H), 9,45 (s, 2H).

30

MS-ES m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLE 31

3-({2-[4-(4-{amino[(éthoxycarbonyl)imino]méthyl}phényl)-2-oxopipérazino]acétyl}amino)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle (CRL42960)

5 Le produit de l'exemple 18 est transformé en chlorhydrate par l'addition d'une solution d'acide chlorhydrique HCl 2N suivie de filtration.

A une solution du chlorhydrate ainsi obtenu (2,2 g, 4,1 mmoles) dans 50 ml de DMF, sont ajoutés successivement de la triéthylamine (1,1 g, 11 mmoles) et du chloroformiate d'éthyle (0,54 g, 5 mmoles) à 5°C. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 18 heures. On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium. On obtient 1,3 g d'un solide jaunâtre après chromatographie sur silice (acétate d'éthyle/méthanol, 10/1).

Rendement = 55%.

15 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ 1,3 (t, 3H), 1,5 (t, 3H), 2,9 (dq, 2H), 3,75 (bs, 4H), 4,2 (m, 6H), 4,4 (q, 2H), 5,45 (m, 1H), 6,05 (d, 2H), 6,9 (m, 5H), 7,55 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 9,75 (bs, 1H).

MS-ES m/z : 590 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

20 **EXEMPLE 32**

3-([2-(4-{4-[imino(pipéridino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino)-5-phénylpentanoate d'éthyle (CRL43101)

A un mélange du 3-([2-(4-(4-cyanophényl)-2-oxopipérazino)acétyl]amino)-5-phénylpentanoate d'éthyle (intermédiaire B7) (3,3 g, 7,1 mmoles) dans 5 ml d'éthanol, sont ajoutés 60 ml d'une solution d'acétate d'éthyle chlorhydrique 4N à 5°C. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 40 heures. On évapore à sec pour obtenir un solide jaunâtre.

30 A une suspension de l'imidate obtenu ci-dessus (2,1 g, 3,8 mmoles) dans 10 ml d'éthanol et 50 ml d'acétate d'éthyle, est ajoutée de la pipéridine (2,6 g, 30,6 mmoles). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré. Le produit brut est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol pour donner 0,7 g d'un solide beige.

Rendement = 65%

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ 1,15 (t, 3H), 1,7 (m, 8H), 2,5 (m, 3H), 2,6 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,50 (bs, 4H), 3,70 (bs, 4H), 4,05 (m, 6H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 9,2 (bs, 2H).

5 MS-ES m/z : 548 (M+H) $^+$

La méthode décrite dans l'exemple 32 a été utilisée pour préparer les produits suivants :

10 **EXEMPLE 33**

3- $\{[2-(4-\{4-[imino(morpholino)méthyl]phényl\}-2-oxopipérazino)acétyl]amino\}-5-phénylpentanoate d'éthyle$ (CRL43102)

Produit de départ : intermédiaire B7 et morpholine

Rendement = 56%

15 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ 1,15 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,5 (m, 3H), 2,6 (m, 1H), 3,50 (bs, 4H), 3,70 (m, 8H), 4,05 (m, 7H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 9,4 (bs, 2H).

MS-ES m/z : 550 (M+H) $^+$

20

EXEMPLE 34

Chlorhydrate du 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3- $\{[2-(4-\{4-[imino(pipéridino)méthyl]phényl\}-2-oxopipérazino)acétyl]amino\}propanoate d'éthyle$ (CRL43103)

25 Produit de départ : intermédiaire B3 et pipéridine

Rendement = 61%

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ 1,15 (t, 3H), 1,65 (bs, 6H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,65 (bs, 2H), 4,00 (m, 6H), 5,15 (q, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,7(d, 1H),
30 9,15 (bs, 2H).

MS-ES m/z : 564 (M+H) $^+$

EXEMPLE 35

Chlorhydrate du 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-[[2-(4-{4-[imino(morpholino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (CRL43104)

5 Produit de départ : intermédiaire B3 et morpholine

Rendement = 65%

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1,15 (t, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,8 (bs, 4H), 4,00 (m, 6H), 5,15 (q, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,65(d, 1H), 9,30 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H).

MS-ES *m/z* : 566 (M+H)⁺

15 L'étude de l'activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire des composés de formule I a été réalisée *in vitro*, c'est-à-dire par contact direct de solution de concentrations variables des composés avec des plaquettes fraîchement séparées d'un échantillon de sang total, prélevé dans des conditions standardisées, chez des animaux de laboratoire (cobaye) et chez
20 des sujets humains en bonne santé n'ayant pas reçu de substances ou de médicaments pouvant interférer avec la coagulation du sang. L'activité anti-agrégante plaquettaire a été également étudiée *ex vivo/vitro*, c'est-à-dire après administration des substances revendiquées au cobaye pour mesurer l'intensité et la durée de l'action anti-agrégante induite par la fraction absorbée et
25 circulant dans le sang du produit étudié.

1. Etudes pharmacologiques *in vitro***1.1. Etudes sur plaquettes de cobaye**

30 Du sang est prélevé par ponction intracardiaque sur des cobayes Dunkin-Hartley de sexe mâle (poids 330 g environ), à raison de 4,5 ml pour 0,5 ml de citrate trisodique (concentration de la solution aqueuse : 1,55 %) afin de

prévenir toute trace de coagulation. Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu par centrifugation des tubes de sang total 15 minutes à 150 g.

Les PRP sont rassemblés en "pools". Une numération des plaquettes contenues dans ces pools est pratiquée à l'aide d'un automate
5 d'hématologie de type Coulter ZM : si nécessaire, une dilution est réalisée afin que la concentration du plasma en plaquettes soit comprise entre 200 000 et 400 000 plaquettes/mm³. Simultanément, d'autres échantillons de ces pools servent à préparer du plasma pauvre en plaquettes (PPP) par centrifugation à 1 500 g pendant 15 minutes.

10 L'étude cinétique de l'agrégation plaquettaire est réalisée par addition d'une solution de collagène (1 µg/ml) à un volume de PRP, à l'aide d'un agrégomètre de type Chrono-log Corporation (490 - D₁ ou 560 VS) qui utilise une détection optique de l'apparition du thrombus.

La détermination de la concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀) est
15 réalisée en additionnant à des échantillons des pools de PRP, un volume déterminé de solvant (référence contrôle) et des concentrations croissantes des composés : 1,5 x10⁻⁸ M, 7 x10⁻⁸ M, 1,5 x10⁻⁷ M, 3 x10⁻⁷ M, 7 x 10⁻⁷ M, 1,5 x 10⁻⁶ M et 7 x 10⁻⁵ M. Les mesures de l'inhibition de l'agrégation sont faites après 3 minutes de contact à 37°C sous agitation.

20

1.2 Etude sur plaquettes humaines

Chez un groupe d'une dizaine de sujets humains, d'âge homogène et en bonne santé, du sang veineux est prélevé par ponction dans une veine du pli du coude pour être recueilli dans un tube de verre contenant
25 une solution aqueuse de citrate de sodium 0,129 M (1 volume de solution citratée pour 9 volumes de sang). Chaque tube est ensuite centrifugé une première fois à 20°C et 100 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP) ; après prélèvement de ce PRP, le tube est à nouveau centrifugé à 2 000 g pendant 15 minutes pour prélever cette fois le plasma
30 pauvre en plaquettes (PPP).

Pour chaque échantillon identifié de PRP, une numération plaquettaire est réalisée à l'aide du compteur Coulter ZM. Chaque échantillon est alors utilisé pour étudier la variation de l'inhibition de l'agrégation

plaquettaire déclenchée par l'addition d'une solution glucosée de collagène Chromo-par-Reagent de Coultronics (utilisé à la concentration de 5 µg/ml) en fonction de l'addition de concentrations croissantes de chaque composé dans une gamme couvrant l'intervalle 10^{-8} M → 10^{-5} M (exemple de concentrations :
5 10^{-8} M, 5×10^{-7} M, 3×10^{-7} M, 10^{-7} M, 8×10^{-6} M, 4×10^{-6} M, 2×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M). Au préalable, pour chaque composé, une solution aqueuse à 10^{-3} M est préparée. Dans chaque série de mesure, est introduit un essai contrôle destiné à vérifier l'effet éventuel des solvants (valeur référence) sur l'agrégation plaquettaire qui est mesurée après 3 minutes de contact à 37°C
10 sous agitation.

A partir des pourcentages d'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurés pour chaque concentration de chaque composé, est calculée la concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}).

15 **2. Etude pharmacologique ex vivo/vitro chez le cobaye**

L'évaluation de l'activité anti-agrégante plaquettaire des composés est réalisée chez les mêmes cobayes que ceux évoqués ci-dessus (souche Dunkin-Hartley). L'administration de chaque produit dans une gamme de doses qui va de 150 à 10 mg/kg et de chaque véhicule (5 ml/kg) est faite par
20 voie gastrique (v.g.) 1h ou 2h ou 4h ou 6h ou 8h ou 12h avant le prélèvement de sang chez les cobayes mis à jeun la veille. L'allocation des traitements aux animaux est aléatoire.

Le sang est prélevé puis traité dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour les études *in vitro*.

25 Les résultats de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire obtenus pour chaque concentration essayée, permettent de calculer la concentration CI_{50} de chaque produit essayé et la cinétique de l'effet inhibiteur, leur durée d'action.

Les résultats des études de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène sont rassemblés dans le tableau suivant :

Exemples	Composé CRL	CI_{50} (M) <i>in vitro</i>		% inhibition v.g. cobaye <i>ex vivo</i>	
		Cobaye	Homme	d = 150 mg/kg	
				- 1h	- 2h
1	42656	$> 10^{-3}$	-	- 72	- 73
16	42673	$3,8 \times 10^{-6}$	-	- 75	- 73
17	42674	$4,8 \times 10^{-6}$	$5,2 \times 10^{-6}$	- 43	- 38
27	42672	$3,8 \times 10^{-5}$	-	- 8	- 9
28	42675	$1,6 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-6}$	- 28	- 23
5	42770	$1,0 \times 10^{-4}$	-	- 72	- 75
19	42788	$1,5 \times 10^{-7}$	$3,4 \times 10^{-7}$	- 69	- 78
3	42789	ND	ND	- 72	- 69
21	42799	$1,6 \times 10^{-7}$	$8,6 \times 10^{-7}$	- 78	- 79
18	42827	$2,0 \times 10^{-7}$	$8,1 \times 10^{-5}$	- 70	- 69
20	42828	$6,3 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-5}$	- 65	- 64
30	42839	$1,5 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-6}$	- 14	- 17
22	42904	$5,1 \times 10^{-7}$	$7,1 \times 10^{-5}$	-	-
23	42932	$4,6 \times 10^{-5}$	-	-	-
24	42934	$4,6 \times 10^{-6}$	-	-	-
25	42964	$4,4 \times 10^{-4}$	-	-	-
26	42966	$4,5 \times 10^{-6}$	-	-	-
32	43101	$2,4 \times 10^{-6}$	-	-	-
33	43102	$6,5 \times 10^{-7}$	-	-	-
34	43103	$9,9 \times 10^{-7}$	-	-	-
35	43104	$4,7 \times 10^{-7}$	-	-	-

5 ND : non déterminable (produit insoluble)

- : donnée non disponible.

Pour certains composés, la puissance de l'activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire est retrouvée à des doses beaucoup plus basses. C'est par exemple le cas pour le CRL 42789, le CRL 42788 et le CRL 42 903 pour lesquels l'action anti-agrégante, obtenue ex vivo chez le cobaye traité par
5 une dose orale (voie gastrique) de 10 mg/kg, lorsque l'administration est réalisée 1h et 2h avant le test d'agrégation, est de 69 et 72 % (CRL 42789), 57 et 24 % (CRL 42788) ou 72 % (à 1h pour le CRL 42903), respectivement.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité efficace d'un
10 composé de formule I ou d'un de ses sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Elle a plus particulièrement pour objet des compositions pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines comprenant une quantité efficace d'un de ces composés.

15 Elle a également pour objet

- un procédé pour inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes sanguines chez un mammifère comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un de ces composés ;

- un procédé pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines
20 chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un de ces composés ;

- un procédé pour traiter une thrombose chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un de ces composés ;

- 25 - un procédé de prévention du risque thrombotique chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un de ces composés.

Les composés de formule I peuvent être utilisés, tout
30 particulièrement dans les domaines suivants :

- i) Prévention aiguë du risque thrombotique artériel au cours de la chirurgie cardiaque (pontage coronarien) ou de la cardiologie interventionnelle (angioplastie percutanée transluminale, endartectomie, pose de "stent") : dans

ces situations, les composés sont ajoutés au traitement préventif reconnu du risque thrombotique artériel ; administration orale d'acide acétylsalicylique démarrant avant l'intervention (150 à 500 mg/j per os) puis se poursuivant ensuite ; perfusion intraveineuse d'héparine non fractionnée démarrée pendant l'intervention puis se poursuivant pendant 48 à 96 heures. L'administration du composé de formule I peut alors se faire soit par voie orale (0,5 à 1,5 mg/kg) en même temps que l'administration d'aspirine, soit par perfusion intraveineuse (0,25 à 1 mg/kg/24 h) associée ou non à un bolus. Après la 48^{ème} heure, si le traitement a été administré par voie intraveineuse, il sera relayé par l'administration orale (0,25 à 10 mg/kg en deux prises espacées de 12 heures) afin de faciliter les soins en hospitalisation puis en traitement ambulatoire.

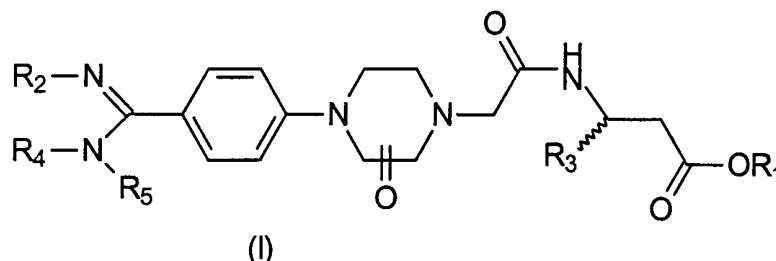
ii) Prophylaxie secondaire du risque thrombotique artériel chez les patients pouvant présenter des épisodes d'angor instable ou un infarctus du myocarde : dans ces situations, la biodisponibilité importante des composés revendiqués, c'est-à-dire la possibilité d'obtenir rapidement des concentrations circulantes efficaces car capables d'inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes permet d'utiliser les médicaments revendiqués par la voie orale pendant la période où les patients présentent ce risque de thrombose artérielle. Dans ces situations, ces composés pourront être administrés avantageusement à raison de 1 à 3 prises orales par jour, grâce à leur biodisponibilité élevée et leur longue durée d'action, la dose étant choisie dans la gamme 0,5-10 mg/kg.

Les compositions pharmaceutiques qui comprennent l'un des principes actifs décrits dans la présente demande incorporent la substance active soit sous forme de base, soit sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable, soit encore sous la forme d'une pro-drogue comprenant une ou plusieurs fonctions protégées, fonctions qui sont ensuite libérées *in vivo* après administration orale. Ces compositions pharmaceutiques incorporent les adjuvants de fabrication, les véhicules qui sont connus de l'homme de l'art. Ceux-ci sont choisis parmi la panoplie des outils galéniques reconnus par les Pharmacopées. Comme exemples, peuvent être mentionnés pour la préparation des formes galéniques destinées à la voie orale : amidon, stéarate de magnésium, talc, gélatine, agar, pectine, lactose, polyéthylène-glycols, etc... Les formes galéniques utilisables seront choisies parmi les propositions

suivantes : comprimés sécables ou non, gélules, lyocs, granulés, poudres. Selon les caractéristiques de la pathologie à traiter et la morphologie de chaque patient, la posologie orale quotidienne sera comprise entre 0,02 et 50 mg/kg/jour en 1 à 3 prises régulièrement espacées afin de maintenir un taux d'occupation efficace des récepteurs GpIIb/IIIa plaquettaires. Pour la voie intraveineuse, les formes pharmaceutiques destinées à la phase aiguë du traitement sont conçues de manière à permettre une adaptation posologique individuelle sur la base de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire la plus efficace en fonction de l'évolution immédiate des suites opératoires. Dans ce cadre, le lyophilisat, le soluté pour perfusion prêt à l'emploi, permettent de moduler individuellement la posologie dans l'intervalle de dose 0,01 mg/kg/jour – 20 mg/kg/jour.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I) :



5

dans laquelle :

R_1 est choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_4 ou phényle (alkyle en C_1 - C_4) ;

R_2 est choisi parmi l'hydrogène, le groupe hydroxyle et un groupe protecteur du groupe amidino ;

R_3 est choisi parmi

- l'hydrogène,
- les groupes alkyle en C_1 - C_5 , cycloalkyle mono ou bicyclique en C_3 - C_{12} , alkényle en C_2 - C_4 ou alkynyle en C_2 - C_4 , ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy ;
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6 - C_{14} ,
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényl, furannyle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, benzothiényl, benzofurannyle et pyrazinyle ;
- les groupes phénylalkyle(C_1 - C_4), naphtylalkyle(C_1 - C_4) éventuellement substitués sur le noyau aryle, et pipéronyle,

R_4 et R_5 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_5 , ou forment ensemble avec l'atome d'azote un groupe choisi parmi les groupes pipéridinyle et morpholinyle,

les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1 - C_4 , trifluorométhyle, alkyl(C_1 - C_4)thio, alkyl(C_1 - C_4)sulfonyl, alkyl(C_1 -

C₄)oxy, nitro, les groupes -COOR, -CH₂COOR ou -O-CH₂-COOR, R étant un groupe alkyle en C₁-C₄,

et le groupe oxo est en position 2 ou 3 sur la pipérazine ;

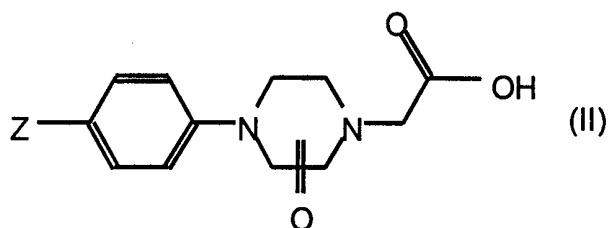
et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

- 5 2. Composés selon la revendication 1 qui sont choisis parmi le 3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl] amino}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propanoate d'éthyle, le 3-[[2-(4-{4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl}-2-oxopipérazino) acétyl]amino]-5-phénylpentanoate d'éthyle, l'acide 3-[[2-(4-{4-[amino(imino)-méthyl]phényl}-2-oxopipérazino)acétyl]amino]-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)- propanoïque, et leurs
- 10 sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

3. Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1 par

a) réaction d'un acide de formule

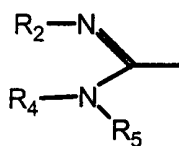
15



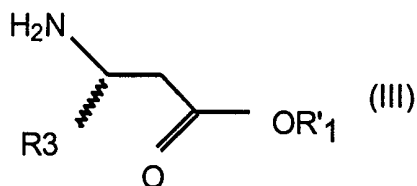
20

dans laquelle Z est un groupe précurseur d'un groupe

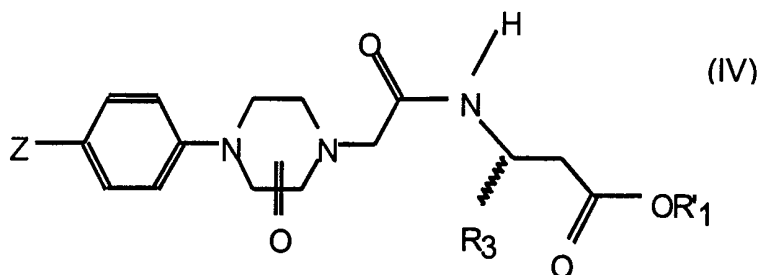
25



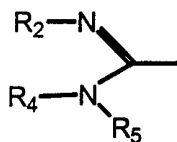
avec une amine de formule



dans laquelle R'₁ est un groupe alkyle en C₁-C₄ ou phényl(alkyle en C₁-C₄) pour obtenir un composé de formule



5 b) conversion du groupe Z en groupe



et c) éventuellement conversion du groupe R'₁ en un atome d'hydrogène.

10 4. Composition thérapeutique qui comprend à titre de principe actif un composé tel que défini à la revendication 1 ou à la revendication 2.

5. Utilisation d'un composé tel que défini à la revendication 1 ou à la revendication 2 pour la fabrication d'un médicament antithrombotique.

15 6. Procédé pour inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes sanguines chez un mammifère, comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2.

20 7. Procédé pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines chez un patient, comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2.

8. Procédé pour traiter une thrombose chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2.

25 9. Procédé de prévention du risque thrombotique chez un patient, comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D241/08 C07D401/12 C07D405/12 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 608 759 A (MERCK) 3 August 1994 (1994-08-03) page 1 -page 16 -----	1,4-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 1999

Date of mailing of the international search report

30/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 608759 A	03-08-1994	DE 4302485 A	04-08-1994
		AU 670649 B	25-07-1996
		AU 5470294 A	04-08-1994
		CA 2114361 A	30-07-1994
		CN 1099759 A	08-03-1995
		CZ 9400163 A	17-08-1994
		HU 70042 A	28-09-1995
		JP 6271549 A	27-09-1994
		NO 940308 A	01-08-1994
		PL 302069 A	08-08-1994
		SK 6894 A	10-08-1994
		US 5908843 A	01-06-1999
		ZA 9400615 A	13-09-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. 'e Internationale No

PCT/FR 99/01747

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D241/08 C07D401/12 C07D405/12 A61K31/495

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 608 759 A (MERCK) 3 août 1994 (1994-08-03) page 1 -page 16 -----	1,4-9



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. le Internationale No

PCI/FR 99/01747

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 608759 A	03-08-1994	DE 4302485 A	04-08-1994
		AU 670649 B	25-07-1996
		AU 5470294 A	04-08-1994
		CA 2114361 A	30-07-1994
		CN 1099759 A	08-03-1995
		CZ 9400163 A	17-08-1994
		HU 70042 A	28-09-1995
		JP 6271549 A	27-09-1994
		NO 940308 A	01-08-1994
		PL 302069 A	08-08-1994
		SK 6894 A	10-08-1994
		US 5908843 A	01-06-1999
		ZA 9400615 A	13-09-1994