



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.

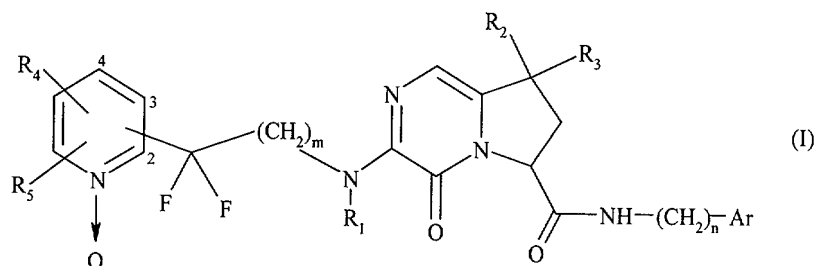
15 Des dérivés peptidomimétiques, présentant une activité anti-thrombotique orale, ont déjà été décrits dans la littérature. C'est le cas notamment des dérivés de l'acide boronique décrits dans les brevets EP 293 881, EP 471 651, EP 615 978 et EP 792 883 et des dérivés décrits dans les brevets WO 94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

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

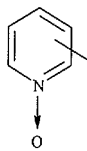
20 L'activité de ces nouveaux composés est objectivée par l'augmentation de différents temps de coagulation.

De plus, ces composés sont actifs par voie orale.

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



dans laquelle :

\*  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,

\* 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,

\* 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,

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.

5 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 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  
10 par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),
- alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- hydroxy,
- trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- 15 - amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- carboxyméthoxy,
- et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle où les parties alkoxy et  
20 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.

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  
25 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),
- 30 - hydroxy,

- 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 ou ramifié,
- 5
- carboxyméthoxy,
  - et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un groupement 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.

- 15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun préférentiellement un atome d'hydrogène.

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

- halogène,
- 20
- 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,
  - alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
  - hydroxy,
- 25
- 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,

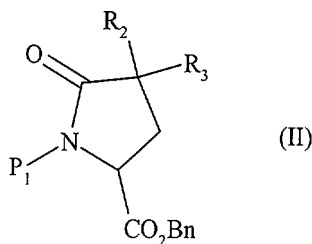
- carboxyméthoxy,
  - et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxyalkyle où les parties alkoxy et alkyle sont chacune en (C<sub>1</sub>-C<sub>6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

Les composés préférés de formule (I) sont :

- 10 - 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 (6S) ;
- 15 - 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 (6S) ;
- 20 - et 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).

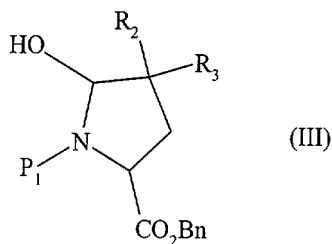
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (II) :



dans laquelle  $R_2$  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 approprié,

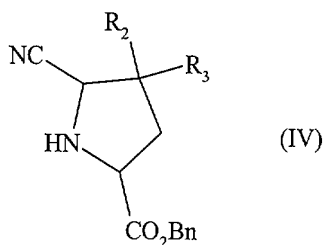
pour conduire au composé de formule (III) :



5

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

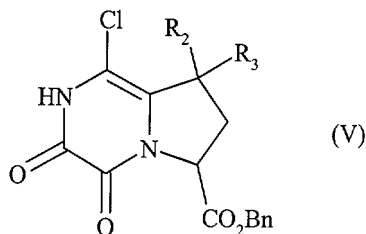
dont on transforme la fonction hydroxy en méthoxy puis en fonction cyano par des réactions classiques de la chimie organique, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (IV) :



10

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) :

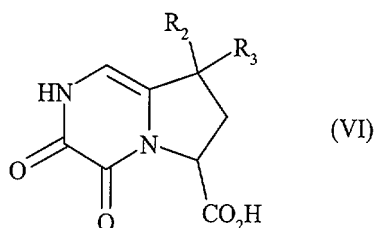


15

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

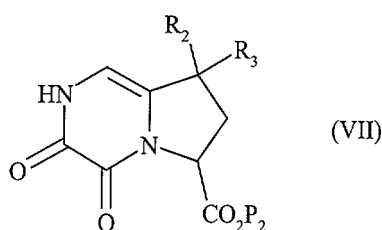
que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de

formule (VI) :



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

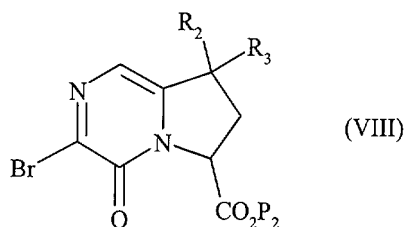
que l'on estérifie en composé de formule (VII) :



5

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,

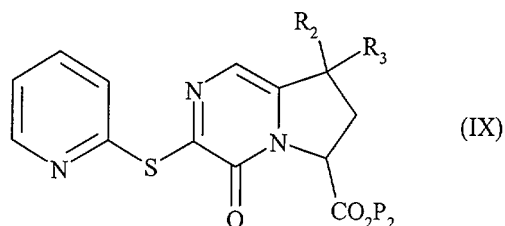
que l'on met en réaction avec un agent de bromation, pour conduire au composé de formule (VIII) :



10

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

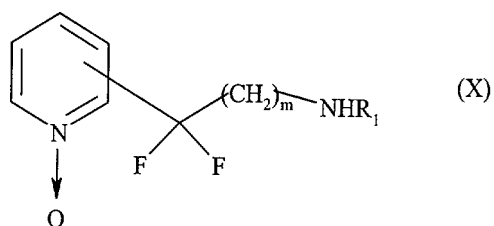
que l'on met en réaction avec la 2-mercaptopyridine, pour conduire au composé de formule (IX) :



15

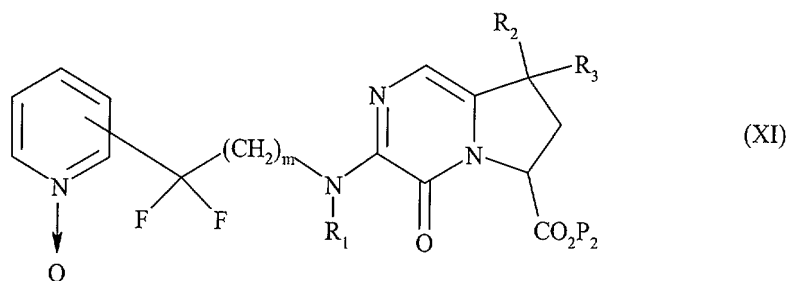
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

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



dans laquelle m et R<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

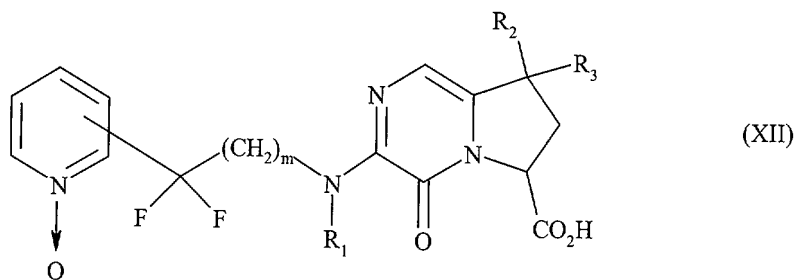
pour conduire au composé de formule (XI) :



5

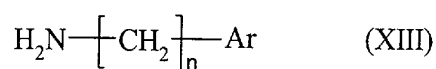
dans laquelle m, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et P<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

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



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

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



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).

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

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

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

- 10 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.

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

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  
20 cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'artérite, la maladie veineuse, et dans le 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 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.

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-oxido-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  $-78^{\circ}\text{C}$ , 18 mmoles d'une solution 1M  
5 d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Après 20 minutes d'agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$ ,  
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  
10 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  
15 para-toluène sulfonique à 0,1 % dans le méthanol anhydre (88 ml). Après  $\frac{1}{2}$  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*

20 A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent sont ajoutées, à  $-40^{\circ}\text{C}$  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  
 $-40^{\circ}\text{C}$ , 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  
25 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.

5                    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  
10 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*

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  
15 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*

20 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  
25 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  
5 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  
10 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  
15 attendu.

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

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  
20 est exothermique est la température du mélange réactionnel monte à 35°C.

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  
25 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

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.

*Stade K* : 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.

5 **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

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.

*Pouvoir rotatoire* :  $\alpha_D = -116,07^\circ$  (méthanol, 20°C, c=1,4)

15 **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

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

*Microanalyse élémentaire* :

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

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

**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

5 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

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

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

**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

15

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

*Point de fusion* :  $227-228^\circ\text{C}$

*Microanalyse élémentaire* :

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

20

**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

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

*Microanalyse élémentaire :*

	% C	% H	% N	% Cl
Calculé :	55,53	4,24	14,72	7,45
Trouvé :	55,32	4,33	14,33	7,73

10 **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

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

15 *Point de fusion* : 204°C

*Microanalyse élémentaire :*

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

20 **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

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

*Point de fusion* : 189°C

*Microanalyse élémentaire* :

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

**EXEMPLE 11** : 3-**{[2,2-Difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl]-amino}**-N-(2,6-dichlorobenzyl)-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 K, la 2-fluorobenzylamine par la 2,6-dichlorobenzylamine.

*Point de fusion* : 122°C

*Microanalyse élémentaire* :

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

**EXEMPLE 12** : 3-**{[2,2-Difluoro-2-(1-oxido-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 selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade K, la 2-fluorobenzylamine par la 2-chloro-6-fluorobenzylamine.

*Point de fusion* : 221°C

*Microanalyse élémentaire* :

	% C	% H	% N	% Cl
Calculé :	53,50	3,88	14,18	7,18
25 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

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

*Point de fusion* : 142°C

*Microanalyse élémentaire* :

	% C	% H	% N
Calculé :	55,35	4,01	14,67
10 Trouvé :	55,34	4,26	14,42

**EXEMPLE 14** : 3-{[2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(3,5-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 K, 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
20 Trouvé :	54,72	3,82	14,40

**EXEMPLE 15** : 3-{[2,2-Difluoro-2-(1-oxydo-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 selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade K, la 2-fluorobenzylamine par le 2-[2-(aminométhyl)-phénoxy]-N-[2-(2-pyridyl)-éthyl]-acétamide.

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-oxido-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-oxido-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.

20

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

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

25

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-oxido-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-oxido-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,  $c=0,85$ )

15

**EXEMPLE 21** : (6S)-3-{{2,2-Difluoro-2-(1-oxido-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 selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant, au stade A, le 5-oxoprolinate de benzyle par le (2S)-5-oxoprolinate de benzyle, et au stade K, la 2-fluorobenzylamine par la 2,3,6-trifluorobenzylamine.

20

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

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION****EXEMPLE 22 : 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) 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.

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.

15

**Tableau**

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

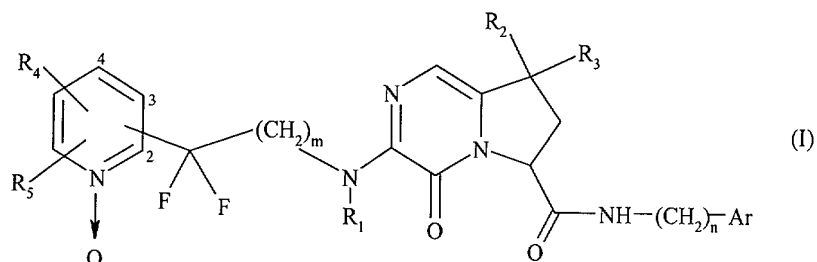
**EXEMPLE 23 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

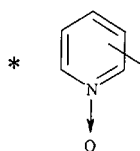
	Composé de l'exemple 3 .....	10 g
	Hydroxypropylcellulose .....	2 g
5	Amidon de blé .....	10 g
	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium .....	3 g
	Talc .....	3 g

## REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :



représente un groupement 1-oxido-pyridinyle substitué par le reste de la

5 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,

\* 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 ( $C_1-C_6$ ) 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),

10

- alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- hydroxy,
- trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

15

- carboxyméthoxy,
- et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un groupement 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,

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,

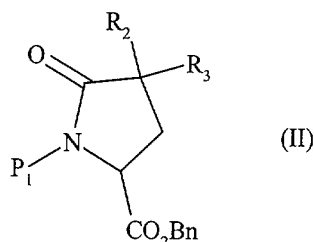
25

- alkyle ( $C_1-C_6$ ) 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),
- hydroxy,

- 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 ou ramifié,
- 5
- carboxyméthoxy,
  - et carbamoyleméthoxy éventuellement N-substitué par un groupement 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
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que 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, caractérisé en ce que m est égal à 1, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 15
4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que n est égal à 1, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 20
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R<sub>1</sub> 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, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, ses énantiomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 25
7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R<sub>3</sub> 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, caractérisé en ce que  $R_4$  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 8, caractérisé en ce que Ar représente un groupement phényle ou pyridyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :
- halogène,
  - 10 - 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,
  - 15 - hydroxy,
  - 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,
  - 20 - et carbamoylméthoxy éventuellement N-substitué par un ou deux groupements 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.
10. Composé de formule (I) selon la revendication 9, caractérisé en ce que 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,
- 30 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

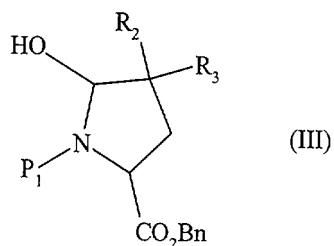
11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-{{2,2-difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2-fluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S).
12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-{{2,2-difluoro-2-(1-oxido-2-pyridyl)-éthyl]-amino}-N-(2,6-difluorobenzyl)-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, ainsi que son énantiomère (6S).
13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-{{2,2-difluoro-2-(1-oxido-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).
14. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-{{2,2-difluoro-2-(1-oxido-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).
15. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-{{2,2-difluoro-2-(1-oxido-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).
16. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (II) :



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,

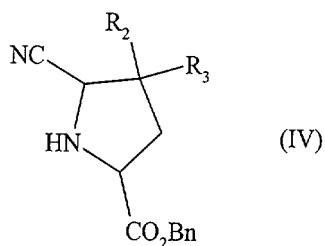
à l'aide d'un agent réducteur approprié,

pour conduire au composé de formule (III) :



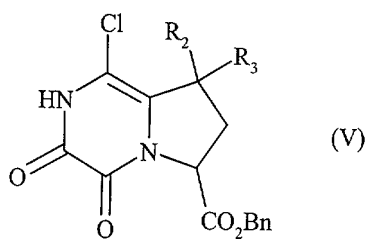
dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, P<sub>1</sub> et Bn ont la même signification que précédemment,

5 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) :



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

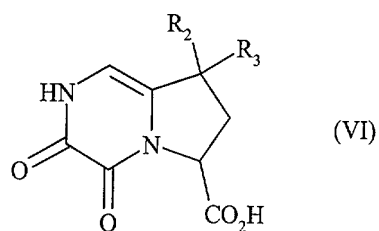
10 que l'on met en réaction avec du chlorure d'oxalyde pour conduire au composé de formule (V) :



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

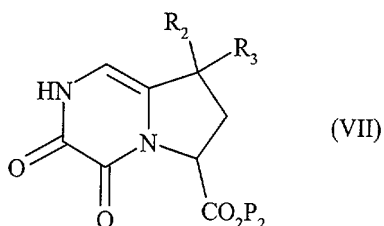
que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (VI) :

- 30 -



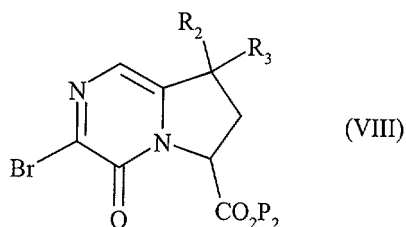
dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment,

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



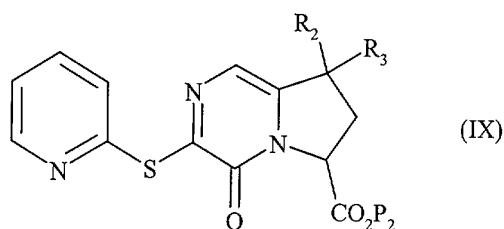
5 dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment, et  $P_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,

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



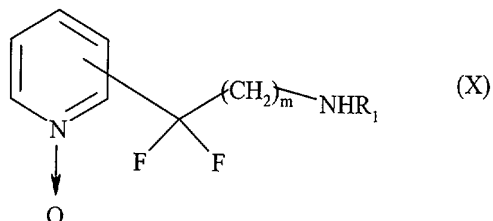
10 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

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



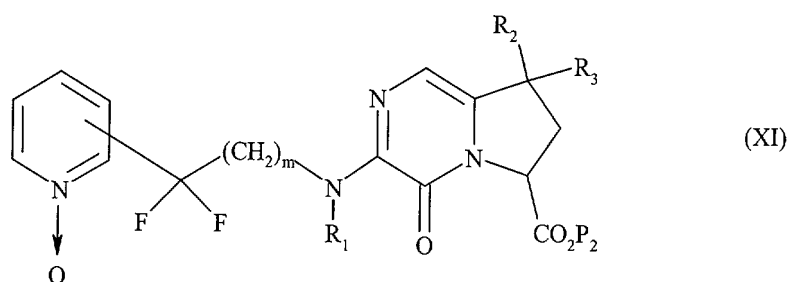
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $P_2$  sont tels que définis précédemment,

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



dans laquelle m et R<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

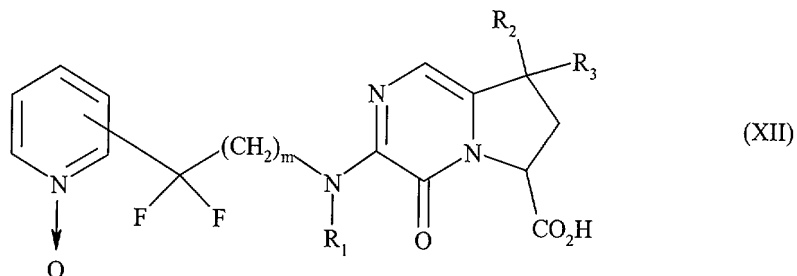
pour conduire au composé de formule (XI) :



5

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

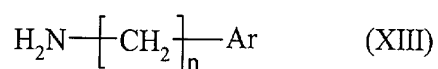
dont on déprotège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (XII) :



10

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

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



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).

17. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 5 18. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteurs de thrombine.
- 10 19. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 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 et/ou une activité de la thrombine.



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0402841 FA 649308**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26-10-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1215213	A	19-06-2002	FR 2818277 A1	21-06-2002
			AU 9723001 A	20-06-2002
			BR 0106129 A	08-04-2003
			CA 2364199 A1	14-06-2002
			CN 1358723 A	17-07-2002
			EA 4678 B1	24-06-2004
			EP 1215213 A2	19-06-2002
			HU 0105328 A2	29-07-2002
			JP 2002212184 A	31-07-2002
			NO 20016069 A	17-06-2002
			NZ 516129 A	30-05-2003
			PL 351199 A1	17-06-2002
			US 2002111341 A1	15-08-2002
			ZA 200110314 A	12-03-2003
EP 1069132	A	17-01-2001	FR 2795072 A1	22-12-2000
			AT 251177 T	15-10-2003
			AU 766194 B2	09-10-2003
			AU 4086500 A	21-12-2000
			BR 0002643 A	02-01-2001
			CA 2312206 A1	15-12-2000
			CN 1277198 A	20-12-2000
			DE 60005609 D1	06-11-2003
			DE 60005609 T2	05-08-2004
			DK 1069132 T3	02-02-2004
			EA 3209 B1	27-02-2003
			EP 1069132 A1	17-01-2001
			ES 2208239 T3	16-06-2004
			HU 0002277 A2	28-05-2001
			JP 3364472 B2	08-01-2003
			JP 2001026592 A	30-01-2001
			NO 20002941 A	18-12-2000
			NZ 505149 A	26-01-2001
			PL 340784 A1	18-12-2000
			PT 1069132 T	27-02-2004
SI 1069132 T1	31-12-2003			
US 6277851 B1	21-08-2001			
ZA 200003034 A	11-01-2001			
WO 0075134	A	14-12-2000	AT 232527 T	15-02-2003
			AU 761982 B2	12-06-2003
			AU 5457100 A	28-12-2000
			BG 106263 A	28-06-2002
			BR 0011260 A	19-03-2002
			CA 2373999 A1	14-12-2000
			CN 1353705 T	12-06-2002

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0402841 FA 649308**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26-10-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0075134 A		CZ 20014343 A3	13-03-2002
		DE 60001414 D1	20-03-2003
		DE 60001414 T2	06-11-2003
		DK 1189899 T3	10-03-2003
		EA 4372 B1	29-04-2004
		EE 200100641 A	17-02-2003
		EP 1189899 A1	27-03-2002
		ES 2190417 T3	01-08-2003
		HR 20010903 A1	30-04-2003
		HU 0202366 A2	28-10-2002
		JP 2003501426 T	14-01-2003
		NO 20015887 A	23-01-2002
		NZ 515454 A	27-02-2004
		PL 352558 A1	25-08-2003
		SK 17532001 A3	09-05-2002
		TR 200103491 T2	23-12-2002
		WO 0075134 A1	14-12-2000
		US 6455532 B1	24-09-2002
		ZA 200109774 A	28-11-2002
		-----	-----
EP 0672658 A	20-09-1995	AT 250028 T	15-10-2003
		AU 684918 B2	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A1	09-08-1995
		CN 1147205 A ,B	09-04-1997
		CZ 9602584 A3	11-06-1997
		DE 69531753 D1	23-10-2003
		DE 69531753 T2	21-10-2004
		DK 672658 T3	12-01-2004
		EP 1361212 A1	12-11-2003
		EP 0672658 A1	20-09-1995
		ES 2206479 T3	16-05-2004
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A2	28-08-1997
		IL 112795 A	28-01-2001
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A1	13-10-1997
		PT 672658 T	27-02-2004
		RU 2148585 C1	10-05-2000
		SI 672658 T1	29-02-2004
		TW 401403 B	11-08-2000
		WO 9523609 A1	08-09-1995
		US 5705487 A	06-01-1998

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0402841 FA 649308**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26-10-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0672658	A		US 5726159 A	10-03-1998
			US 5707966 A	13-01-1998
			ZA 9501617 A	27-02-1997
-----				
WO 9730708	A	28-08-1997	AU 720616 B2	08-06-2000
			AU 2127497 A	10-09-1997
			CA 2245811 A1	28-08-1997
			EP 0923372 A1	23-06-1999
			JP 2000512616 T	26-09-2000
			WO 9730708 A1	28-08-1997
-----				