

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 12.12.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 19.06.98 Bulletin 98/25.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : RHONE POULENC RORER SA
SOCIETE ANONYME — FR.

72 Inventeur(s) : MIGNANI SERGE, NEMECEK
CONCEPTION et CARRY JEAN CHRISTOPHE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire :

54 DERIVES DU PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES
CONTIENNENT.

57 Dérivés du pyrrole de formule générale (I) dans la
quelle R₁ est CONH₂, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle,
acétyle ou imidazolylcarbonyle, R₂ est H ou halogène, ou
alcoyle ou OH, Het est pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thia-
zolyde, et

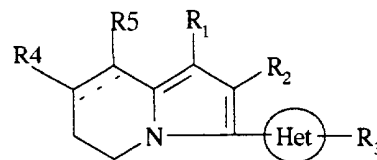
a) la liaison --- est une liaison simple, R₂ est H ou halo-
gène, ou CN, alcoyle, alcoyloxy, ou trihalogénométhyle, R₄
est H et R₅ est un radical OH ou NH₂, ou bien

b) la liaison --- est une liaison double, et R₂ est H ou halo-
gène, ou CN, alcoyle, alcoyloxy, alcényle ou trihalogéno-
méthyle, R₁ est H ou d'halogène ou un radical alcoyloxy ou
alcoylthio éventuellement substitués par COOH, alcoyloxy-
carbonyle, NH₂, alcoylamino ou dialcoylamino dont les par-
ties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote un hétéro-
cycle (4 à 6 chaînons) pouvant en outre comprendre un
autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S, et R₅ est H,
étant entendu que R₂ ne peut pas être chlore lorsque simul-
tamment R₄ et R₅ sont H, et que R₁ est cyano ou carboxa-
mido, et Het-R₃ est pyridyle-3 éventuellement substitué par
F en position -2, ou bien lorsque simultanément R₄ est halo-
gène, R₂ est H, et que R₁ est CN ou CONH₂ et Het-R₃ est
pyridyle-3 substitué par méthyle, C1 ou F en position -2 ou
que R₁ est alcoyloxycarbonyle ou acétyle et que Het-R₃ est

pyridyle-3,

les radicaux alcoyle (1 à 4C) et alcényle (2 à 4C) étant
droits ou ramifiés, le cas échéant sous forme stéréoisomè-
res ou leurs mélanges et/ou leurs sels lorsqu'ils existent.

Ces dérivés sont particulièrement intéressants dans les-
quelles intervient des virus de la famille des herpès.

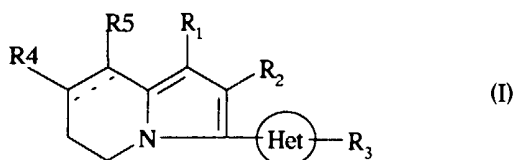


(I)



DERIVES DU PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pyrrole de formule générale :



5

utiles dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès.

La famille des herpès est à l'origine de nombreuses affections dont certaines peuvent être très graves. Elle comprend les Herpès simplex, le varicella-zoster, le cytomégalovirus et le virus d'Epstein-Barr. L'Herpès simplex peut varier de formes bénignes comme l'herpès labial aux formes plus sérieuses comme l'herpès génital et peut même être responsable d'encéphalites mettant la vie du patient en danger. Le varicella zoster est le virus responsable de la varicelle et du zona, il peut également être à l'origine d'affections plus graves parmi lesquelles des encéphalites. Les infections à cytomégalovirus sont en général asymptomatiques chez les sujets sains, mais peuvent devenir la cause d'infections ophtalmiques graves (rétinites) pouvant conduire à la cécité, ou la cause de morbidité et de mortalité chez des sujets immunodéprimés (malades atteints du SIDA ou de toute autre immunodéficience, par exemple après transplantation d'organes ou après chimiothérapie anticancéreuse) ou de pneumopathies. Le cytomégalovirus est également responsable de manifestations cliniques sévères pour le fœtus ou le nouveau-né dans le cas d'une primo-infection pendant la grossesse ou lors de la transfusion de sang séropositif à un nouveau-né séronégatif.

Jusqu'à présent les seuls traitements existants sont susceptibles d'entraîner de sérieux effets secondaires. De plus pour certaines de ces formes virales les traitements sont seulement utilisables par

voie intraveineuse et sont indispensables pendant la vie entière de l'individu.

Dans les demandes européennes EP 118 321, EP 147 317 et EP 124 384 et dans la demande française 2 539 417 ont été décrits des dérivés du pyrrole ayant une activité antithrombotique ou servant d'intermé-
5 diaires pour la préparation de dérivés antithrombotiques.

Dans la formule générale (I)

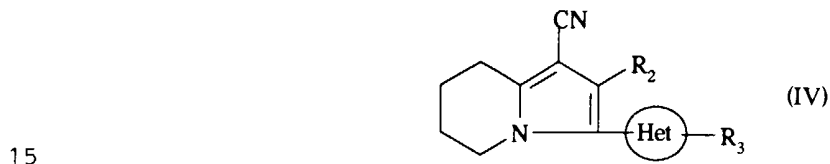
- R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, acétyle ou imidazolyl-carbonyle,
- 10 - R₃ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou hydroxy, et
- Het est un radical pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyle, et
- a) la liaison --- est une liaison simple,
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano,
15 alcoyle, alcoyloxy, ou trihalogénométhyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène et
- R₅ est un radical hydroxy ou amino, ou bien
- b) la liaison --- est une liaison double, et
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano,
20 alcoyle, alcoyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyloxy ou alcoylthio éventuellement substitués par carboxy, alcoyloxy-carbonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont
25 attachées, un hétérocycle à 4 à 6 chaînons pouvant en outre comprendre un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et
- R₅ est un atome d'hydrogène,
- étant entendu que R₂ ne peut pas être chlore lorsque simultanément
30 R₄ et R₅ sont hydrogène, et que R₁ est cyano ou carboxamido, et

Het-R₃ est pyridyle-3 éventuellement substitué par fluor en position -2, ou bien lorsque simultanément R₄ est halogène, R₅ est hydrogène, et que R₁ est cyano ou carboxamido et Het-R₃ est pyridyle-3 substitué par méthyle, chlore ou fluor en position -2
 5 ou que R₁ est alcoyloxy-carbonyle ou acétyle et que Het-R₃ est pyridyle-3,

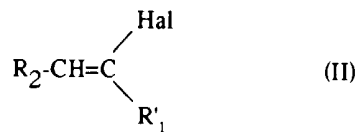
les radicaux alcoyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone.

10 Selon l'invention les atomes d'halogène sont choisis parmi fluor, chlore, brome ou iode.

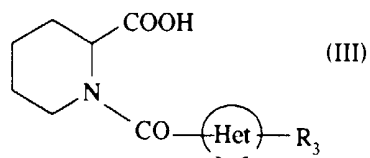
Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (I) s'effectue par préparation d'un intermédiaire nitrile de formule générale :



dans laquelle Het, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment, par action d'un dérivé acrylique de formule générale :



20 dans laquelle R₂ est défini comme précédemment à l'exception de représenter un atome d'halogène et R'₁ est un radical cyano et Hal est un atome d'halogène (de préférence un atome de chlore) sur un acide de formule générale :



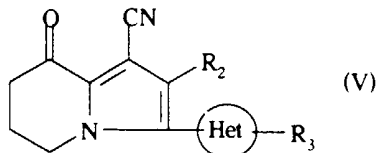
dans laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment, suivie des étapes de mise en place de la double liaison et/ou des radicaux R₄ et R₅ et/ou éventuellement R₂, et le cas échéant de la transformation du nitrile en amide, en acide, en ester, en radical imidazolé ou en radical acétyle par toutes méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

A titre d'exemple les méthodes connues peuvent être notamment des méthodes décrites dans les demandes de brevets citées ci-avant, ou les méthodes décrites dans les exemples qui suivent, ou analogues à ces méthodes.

La réaction du produit de formule générale (II) avec l'acide de formule générale (III) s'effectue généralement au moyen du sel de l'acide (sel de sodium par exemple), dans l'anhydride acétique à une température comprise entre 80 et 130°C.

Lorsque l'on veut obtenir le dérivé pour lequel R₂ représente cyano, le produit obtenu est soumis au traitement par le chlorure de sulfonyle isocyanate à une température comprise entre 0 et 10°C dans un solvant organique tel que l'acétonitrile.

Notamment lorsque l'on veut obtenir un dérivé tel que défini en a), ou pour lequel --- est une double liaison et R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogène, on effectue l'halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide, suivie de la réduction du produit obtenu par exemple par hydrogénation catalytique en milieu acide, en présence de palladium, pour obtenir un intermédiaire de formule générale :



dans laquelle Het, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment.

Le dérivé de formule générale (V) peut être soit réduit pour obtenir un dérivé pour lequel R₅ est un radical hydroxy puis le cas échéant déshydraté pour obtenir le produit pour lequel == est une double

liaison et R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogène, soit transformé en imine puis réduit en amine selon les méthodes connues.

L'halogénéation s'effectue par 4 équivalents de N-halogénosuccinimide, ou 5 équivalents selon que l'on veut ou non obtenir un produit pour lequel R₂ est un atome d'halogène (à partir du dérivé correspondant pour lequel R₂ est un atome d'hydrogène). On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

La réduction de la fonction cétone en hydroxy peut être effectuée par un borohydrure alcalin, par exemple le cyanoborohydrure de sodium, en milieu alcoolique à une température comprise entre 20 et 40°C. La deshydratation peut être effectuée par un acide comme notamment l'acide p.toluènesulfonique dans un solvant organique comme le toluène par exemple, à la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation en imine peut être obtenue par exemple par application ou adaptation des méthodes décrites dans Org. Synth., 5, 191 ; Org. Synth., 54, 46 ou Synthesis 6(2), 629 (1985). La réduction en amine peut être effectuée par application ou par analogie avec les méthodes décrites dans J. Org. Chem., 51, 3635 (1986) ou J. Med. Chem., 7, 381 (1964).

Notamment lorsque l'on veut obtenir un dérivé tel que défini en b), on effectue l'halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide, suivie le cas échéant du traitement par un alcoolate ou un thiolate.

L'halogénéation s'effectue par 2 équivalents de N-halogénosuccinimide, ou 3 équivalents selon que l'on veut ou non obtenir un produit pour lequel R₂ est un atome d'halogène (à partir du dérivé correspondant pour lequel R₂ est un atome d'hydrogène). On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Le traitement par un alcoolate ou par un thiolate s'effectue dans le toluène, à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'hydrolyse en amide s'effectue selon les méthodes connues, notamment par chauffage en milieu alcalin dans un solvant organique comme par exemple le t.butanol à une température comprise entre 30 et 85°C, ou en milieu acide concentré à une température comprise entre 20 et
5 100°C.

L'hydrolyse en acide s'effectue selon les méthodes connues, notamment en milieu basique dans un alcool à haut point d'ébullition par exemple en présence de potasse dans l'éthylèneglycol, à une température comprise entre 100°C et la température de reflux du
10 mélange réactionnel.

La transformation de la fonction acide en un radical alcoyloxy-carbonyle s'effectue par les méthodes habituelles d'estérification qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment par application ou par adaptation des méthodes décrites dans Tetrahedron, 33, 683
15 (1977), Tetrahedron Letters, 4475 (1978) ou Bull. Soc. Chim. Japan, 40, 2380 (1967).

La transformation de la fonction acide en un radical imidazolé s'effectue dans un solvant comme le tétrahydrofuranne à une température comprise entre 20 et 40°C.

20 La transformation en radical acétyle s'effectue à partir du dérivé pour lequel R₁ est carboxy, en préparant l'halogénure d'acide puis par action d'un dérivé malonique (par exemple le malonate de méthyle), suivie de la décarboxylation du dérivé obtenu. On opère dans les conditions décrites ou par analogie avec les conditions
25 décrites dans Tetrahedron, 14, 321 (1961) ; Org. Synth., 3, 169 ; J. Org. Chem., 50, 2622 (1987) ; Synthesis, 284 (1982).

L'oxydation du radical pyridyle s'effectue par toute méthode d'oxydation qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on opère au moyen d'un peracide comme l'acide m.chloroperbenzoïque, en
30 milieu alcoolique (éthanol par exemple) à une température comprise entre 15 et 30°C.

Lorsque --- est une liaison simple, les dérivés de formule générale (I) présentent des formes stéréoisomères. Ces formes sont séparées par les méthodes connues, notamment par chromatographie sur phase chirale. Il est entendu que la présente invention concerne également
5 les stéréoisomères des produits de formule générale (I) lorsqu'ils existent ainsi que leurs mélanges.

Les produits selon l'invention qui portent un radical amino, ou alcoylamino peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent
10 aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates,
15 p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

La présente invention concerne également l'application des dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans
20 laquelle lorsque --- est une double liaison R₂ est un atome de chlore lorsque simultanément R₄ est hydrogène ou halogène, R₅ est hydrogène, et que R₁ est cyano, carboxamido, alcoyloxy-carbonyle ou acétyle ou et Het-R₃ est pyridyle-3 éventuellement substitué par méthyle ou fluor en position -2, à la préparation d'un médicament destiné au
25 traitement et à la prophylaxie des affections dans lesquelles intervient un virus de la famille des herpès.

L'action des dérivés de formule générale (I) sur les virus de la famille des herpès a été mise en évidence dans la technique décrite par NEYTS et coll., *Virology*, 179, 41-50 (1990) ; Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 10, 1026-1033 (1991) ; ou dans la
30 technique décrite par Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 11, 143-151 (1992).

La technique employée consiste dans la mesure de l'effet cytopathogène du virus et de sa protection par utilisation des produits de formule générale (I). L'activité antivirale est appréciée par la mesure de la CI_{50} (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'effet cytopathogène induit par le virus).

A titre d'exemple, les résultats obtenus dans cette technique pour 3 produits de formule générale (I), sont donnés ci-après :

L'activité sur cytomégalovirus a été étudiée sur les souches Davis et AD-169 :

10

N° de l'exemple	AD-169 CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	Souche Davis CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
1	1,15	0,5
	0,32	0,5
2	0,5	0,43
	0,86	0,72
3 [forme (R,S)]	0,2	0,027
	0,02	0,015
4	<0,2	<0,2
	0,05	0,02

Tableau I

Par ailleurs, aucun produit ne manifeste d'effet toxique à la dose de 200 mg/kg.

L'utilisation des dérivés du pyrrole de formule générale (I) pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prophylaxie des affections provoquées par un virus de la famille des herpès est particulièrement intéressante du fait de son application dans de nombreuses maladies virales, notamment varicelle, zonas, infections ophtalmiques, herpès labial, herpès génital, encéphalites, hépatites (à cytomégolovirus) ou dans la prophylaxie de l'infection ou de la réactivation virale.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent l'invention

Exemple 1

Une suspension de 2,4 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide et 4,2 g de N-chlorosuccinimide dans 600 cm³ d'acétonitrile est portée au reflux de l'acétonitrile pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé par 200 cm³ d'eau puis extrait par 3 fois 300 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,51 g d'une poudre jaune qui est recristallisée dans 65 cm³ d'acétonitrile. On obtient 1,25 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre beige fondant à 217°C.

15 Exemple 2

Un mélange de 6 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide et 5,24 g de méthylate de sodium dans 120cm³ de toluène et 0,4 cm³ de méthanol est porté au reflux du toluène pendant 5 jours. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 100 cm³ d'eau puis extrait par 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,28 g d'un solide jaune qui est chromatographié sur une colonne de 5,7 cm de diamètre contenant 580 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane /acétate d'éthyle (80/20), sous une pression de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,16 g d'un solide jaune qui est recristallisé dans 50 cm³ d'acétonitrile. On obtient 0,524 g de 2-chloro-7-methoxy-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 228°C.

Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide est préparé comme décrit dans la demande de brevet européen EP124384.

Exemple 3

Un mélange de 2,23 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 6,7 g de N-chlorosuccinimide dans 200 cm³ d'acétonitrile est porté au reflux de l'acétonitrile pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé par 300 cm³ d'eau puis extrait par 3 fois 250 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7kPa) à une température voisine de 40°C et 2,84 g de résidu sont chromatographiés sur une colonne de 4 cm de diamètre contenant 400 g de silice (0,04-0,063) . On élue avec de l'acétate d'éthyle, sous une pression de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,67 g d'un solide qui est recristallisé dans 7,5 cm³ d'acétonitrile. On obtient 650 mg de 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme d'une poudre orangée fondant à 220°C.

Une suspension de 10,14 g de 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile et 300 cm³ d'acide acétique dans 1000 cm³ d'éthanol est agitée sous argon et 3,06 g de palladium sur charbon à 10% dans 50 cm³ d'éthanol sont ajoutés. Le mélange réactionnel est maintenu sous un barbotage d'hydrogène pendant 2 heures à température ambiante puis filtré sur verre fritté n°3 colmaté par de la célite. Le gâteau est lavé par 2 fois 50 cm³ d'éthanol et le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 55°C. Un résidu huileux est repris par 150 cm³ d'eau et le pH est ramené à 8-9 par addition d'hydrogène carbonate de sodium. On obtient 7,08 g de 2-chloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

10,33 g de 2-chloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile dans 70 cm³ d'acide sulfurique à 60% sont portés à 85°C pendant 8 heures. Le mélange est hydrolysé par 100 cm³ d'eau et le pH est ramené à 8-9 par addition d'hydrogène carbonate de sodium.

5 Un précipité brun est filtré et dissout dans 300 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 200 cm³ d'eau et séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 12 g d'un solide brun humide qui est chromatographié sur une colonne de 7,7 cm

10 de diamètre contenant 1,9 kg de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (95/5), sous une pression de 1,5 bar et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 5,4 g de 2-chloro-8-

15 oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 234°C.

Un mélange de 3 g de 2-chloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide dans 1000 cm³ de méthanol est agité sous argon jusqu'à dissolution totale. On ajoute 10 mg de vert de bromocrésole et 0,946 g de cyano borohydrure de sodium dans 10 cm³

20 de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Lorsque le mélange réactionnel devient vert-bleu, on ajoute goutte à goutte une solution saturée d'éthanol chlorhydrique jusqu'à réapparition de la couleur jaune. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante

25 pendant 48 heures puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 150 cm³ d'eau et le pH est ramené à 8-9 par addition d'hydrogène carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 150 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de

30 magnésium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,5 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans 55 cm³ d'acétonitrile. On obtient 1,99 g de 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide (R,S) sous forme d'une poudre blanche fondant à 201°C.

Les énantiomères du 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide (R,S) peuvent être séparés de la manière suivante :

2 g de 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-
5 1-carboxamide (R,S) sont séparés par chromatographie liquide haute performance sur phase stationnaire chirale CHIRALPAK AD (4,6 x 250 mm). La phase mobile est un mélange d'heptane et d'éthanol 50/50, le débit est de 1 ml/mn. On obtient 1,164 g de l'énantiomère dextrogyre $[\alpha]_D^{20} = + 14,8 \pm 0,6$ (c = 0,5 ; diméthylformamide) et 1,053 g de
10 l'énantiomère lévogyre $[\alpha]_D^{20} = - 15,8 \pm 0,6$ (c = 0,5 ; diméthylformamide).

Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit dans la demande de brevet européen EP 124384.

Exemple 4

15 Une suspension de 1,36 g de 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide (R,S) et 0,975 g d'acide p.toluènesulfonique, monohydrate dans 160 cm³ de toluène est portée au reflux du toluène pendant 16 heures.

Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (2,7kPa) à
20 une température voisine de 55°C. On obtient 0,9 g d'un solide jaune qui est recristallisé dans 10 cm³ d'isopropanol. On obtient 0,469 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydroindolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à 195°C.

La présente invention concerne également les compositions
25 pharmaceutiques destinées au traitement ou à la prophylaxie des affections dans lesquelles interviennent un/des virus de la famille des herpès, contenant un dérivé du pyrrole de formule générale (I), éventuellement sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles
30 et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont capables de réduire la progression vers la maladie ou de diminuer sa gravité chez les sujets infectés.

Elles sont également susceptibles d'empêcher ou de ralentir, chez des
5 sujets immunodéprimés, l'évolution des sujets infectés par un virus de la famille des herpès vers un stade aggravé de la maladie. Bien entendu, dans le cas de traitement chez des immunodéprimés, la constitution de ces compositions sera adaptée au cas particulier du tractus digestif de ces sujets.

10 Les compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique ou rectale.

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

Comme compositions solides pour l'administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compa-
30 tible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que des diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour l'administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops, des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions
5 peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, ou des lotions.

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

D'une manière générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et des
15 facteurs propres au produit et au sujet à traiter. Généralement chez l'adulte les doses sont comprises entre 25 et 2000 mg par jour.

Il a de plus été montré que les dérivés du pyrrole de formule générale (I) manifestent un effet de synergie lorsqu'ils sont associés à d'autres agents anti-viraux actifs sur les virus de la
20 famille des herpès. La présente invention concerne également les associations constituées d'un dérivé du pyrrole de formule générale (I), et d'un principe actif connu pour son activité sur les virus de la famille des herpès, éventuellement en présence d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

25 Les agents connus pour leur activité sur les virus de la famille des herpès qui peuvent être associés sont choisis parmi des agents compatibles et inertes vis à vis du dérivé du pyrrole de formule générale (I). A titre non limitatif ces agents sont choisis par exemple parmi le cidofovir, le ganciclovir, le foscarnet, le GS930,
30 le 1263W94

Les compositions pharmaceutiques comprenant de telles associations entrent également dans le cadre de la présente invention.

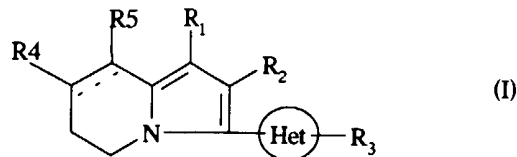
L'exemple suivant donné à titre non limitatif illustre une composition selon l'invention.

Exemple

5	- 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide (R,S)	25	mg
	- Stéarate de magnésium : 1%.....	2	mg
	- ACDISOL : 1%.....	2	mg
	- Silice colloïdale : 0,5%.....	1	mg
	- Lactose	170	mg

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux dérivés du pyrrole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :

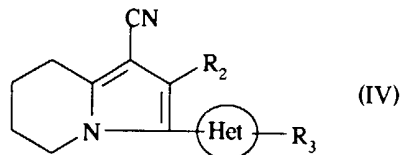


- 5 - R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, acétyle ou imidazolyl-carbonyle,
- R₃ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyle, et
- 10 - a) la liaison --- est une liaison simple,
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcoyloxy, ou trihalogénométhyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène et
- R₅ est un radical hydroxy ou amino, ou bien
- 15 - b) la liaison --- est une liaison double, et
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcoyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyloxy ou alcoylthio éventuellement substitués par carboxy, alcoyloxy-carbonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont attachées, un hétérocycle à 4 à 6 chaînons pouvant en outre comprendre un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et
- 20
- 25 R₅ est un atome d'hydrogène,
- étant entendu que R₂ ne peut pas être chlore lorsque simultanément R₄ et R₅ sont hydrogène, et que R₁ est cyano ou carboxamido, et

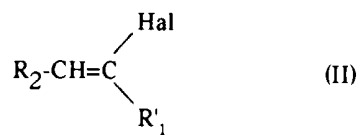
Het-R₃ est pyridyle-3 éventuellement substitué par fluor en position -2, ou bien lorsque simultanément R₄ est halogène, R₅ est hydrogène, et que R₁ est cyano ou carboxamido et Het-R₃ est pyridyle-3 substitué par méthyle, chlore ou fluor en position -2
 5 ou que R₁ est alcoyloxycarbone ou acétyle et que Het-R₃ est pyridyle-3,

les radicaux alcoyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone, le cas échéant sous leurs
 10 formes stéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent.

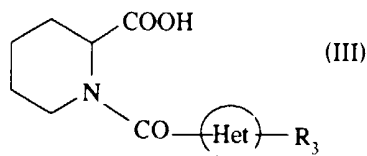
2 - Procédé de préparation de dérivés du pyrrole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un intermédiaire nitrile de formule générale :



dans laquelle Het, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment, par action d'un dérivé acrylique de formule générale :



20 dans laquelle R₂ est défini comme précédemment à l'exception de représenter un atome d'halogène et R'1 est un radical cyano et Hal est un atome d'halogène sur un acide de formule générale :



dans laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment, puis réalise les étapes de mise en place de la double liaison et/ou des radicaux

R₄ et R₅ et/ou éventuellement R₂, et le cas échéant de transformation du nitrile en amide, en acide, en ester, en radical imidazolé ou en radical acétyle par toutes méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, puis le cas échéant sépare éventuellement le produit obtenu en ses formes stéréoisomères et/ou transforme le produit obtenu en un sel.

3 - Application d'un dérivé du pyrrole de formule générale (I) définie dans la revendication 1, et pour laquelle :

- R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, acétyle ou imidazolyl-carbonyle,
- R₃ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyle, et
- a) la liaison --- est une liaison simple,
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcoyloxy, ou trihalogénométhyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène et
- R₅ est un radical hydroxy ou amino, ou bien
- b) la liaison --- est une liaison double, et
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alcoyle, alcoyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyloxy ou alcoylthio éventuellement substitués par carboxy, alcoyloxy-carbonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont attachées, un hétérocycle à 4 à 6 chaînons pouvant en outre comprendre un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et
- R₅ est un atome d'hydrogène,

les radicaux alcoyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4
atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés
et contenant 2 à 4 atomes de carbone, pour la préparation d'un
médicament destiné au traitement ou à la prévention des affections
5 dans lesquelles intervient un virus de la famille des herpès.

4 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend
au moins un produit selon la revendication 1, éventuellement en
association avec un ou plusieurs agents anti-viraux actifs sur les
virus de la famille des herpès et/ou un ou plusieurs diluants ou
10 adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptable.

5 - Associations synergisantes caractérisées en ce qu'elles
comprennent au moins un dérivé du pyrrole selon la revendication 3 et
au moins un autre agent anti-viral actif sur les virus de la famille
des herpès.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 536186
FR 9615288

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 522 944 A (RHONE-POULENC RORER) 13 Janvier 1993 * revendication 1 * -----	1,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
13 Août 1997		Alfaro Faus, I
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1