



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2009/07/10
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2010/01/21
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2011/01/11
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2009/000855
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2010/007248
 (30) Priorité/Priority: 2008/07/15 (FR08/04014)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 471/04* (2006.01),
A61K 31/498 (2006.01), *A61K 31/4985* (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01), *C07D 207/20* (2006.01),
C07D 211/70 (2006.01), *C07D 213/36* (2006.01),
C07D 241/04 (2006.01), *C07D 471/14* (2006.01),
C07D 487/04 (2006.01)

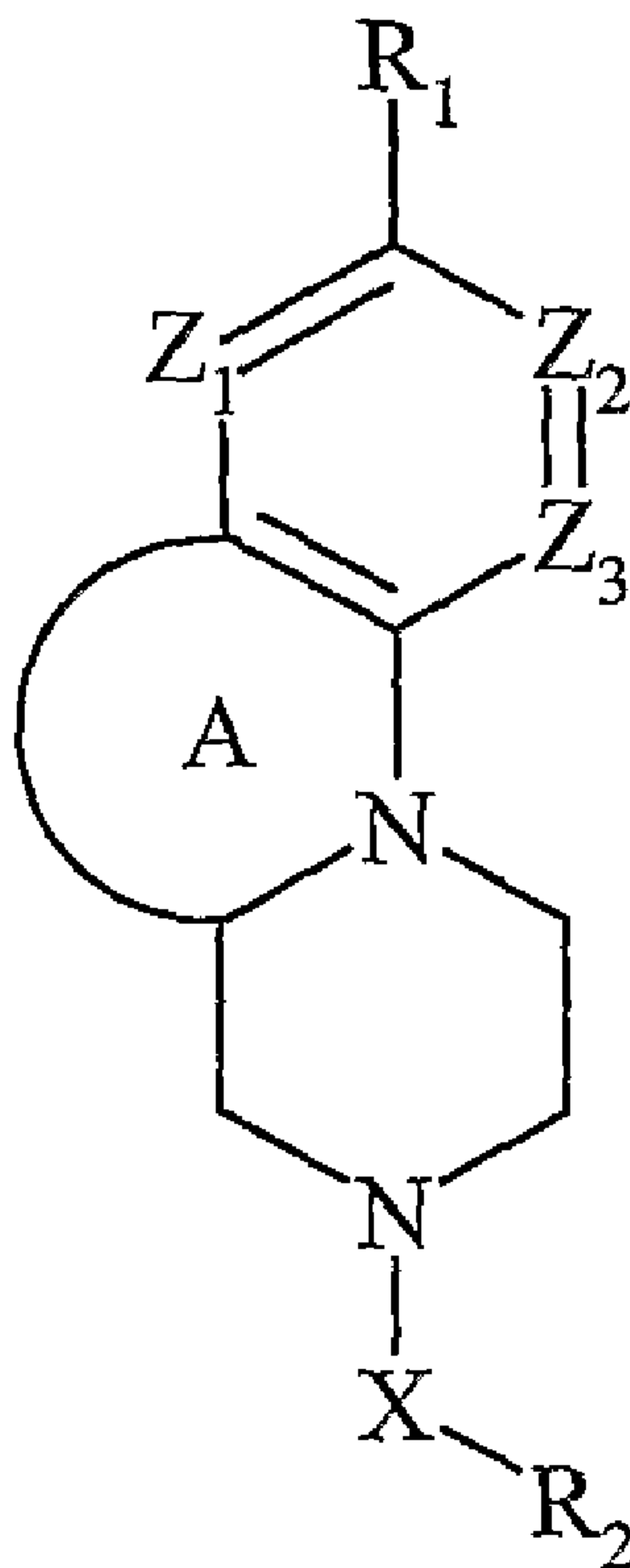
(71) Demandeur/Applicant:
 LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
 CASARA, PATRICK, FR;
 LE DIGUARHER, THIERRY, FR;
 DURAND, DIDIER, FR;

...

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES TRICYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NOVEL TRICYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I) dans laquelle : A représente un cycle (hétéro)aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons; Z₁, Z₂ et Z₃ représentent indépendamment les uns des autres un groupement CH ou un atome d'azote, sachant qu'au moins un de ces

(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued)**: GENESTE, OLIVIER, FR; HICKMAN, JOHN, FR

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

(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued)**:

trois groupes est un atome d'azote; X représente une chaîne alkylène telle que définie dans la description; R_2 représente un groupement aryle ou hétéroaryle, le groupements R_1 représente un groupement de formule (II) tel que défini dans la description.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
21 janvier 2010 (21.01.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/007248 A3

(51) Classification internationale des brevets :

<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>C07D 241/04</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)	<i>C07D 213/36</i> (2006.01)
<i>A61K 31/498</i> (2006.01)	<i>C07D 211/70</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)	<i>C07D 207/20</i> (2006.01)
<i>C07D 471/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4985</i> (2006.01)

[FR/FR]; 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **DURAND, Didier** [FR/FR]; 1, Place de la Mairie, F-78240 Chambourcy (FR). **GENESTE, Olivier** [FR/FR]; Bâtiment A / 17, rue Crevel Duval, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **HICKMAN, John** [GB/FR]; 126, boulevard Pereire, F-75017 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/000855

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international :

10 juillet 2009 (10.07.2009)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

08/04014 15 juillet 2008 (15.07.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

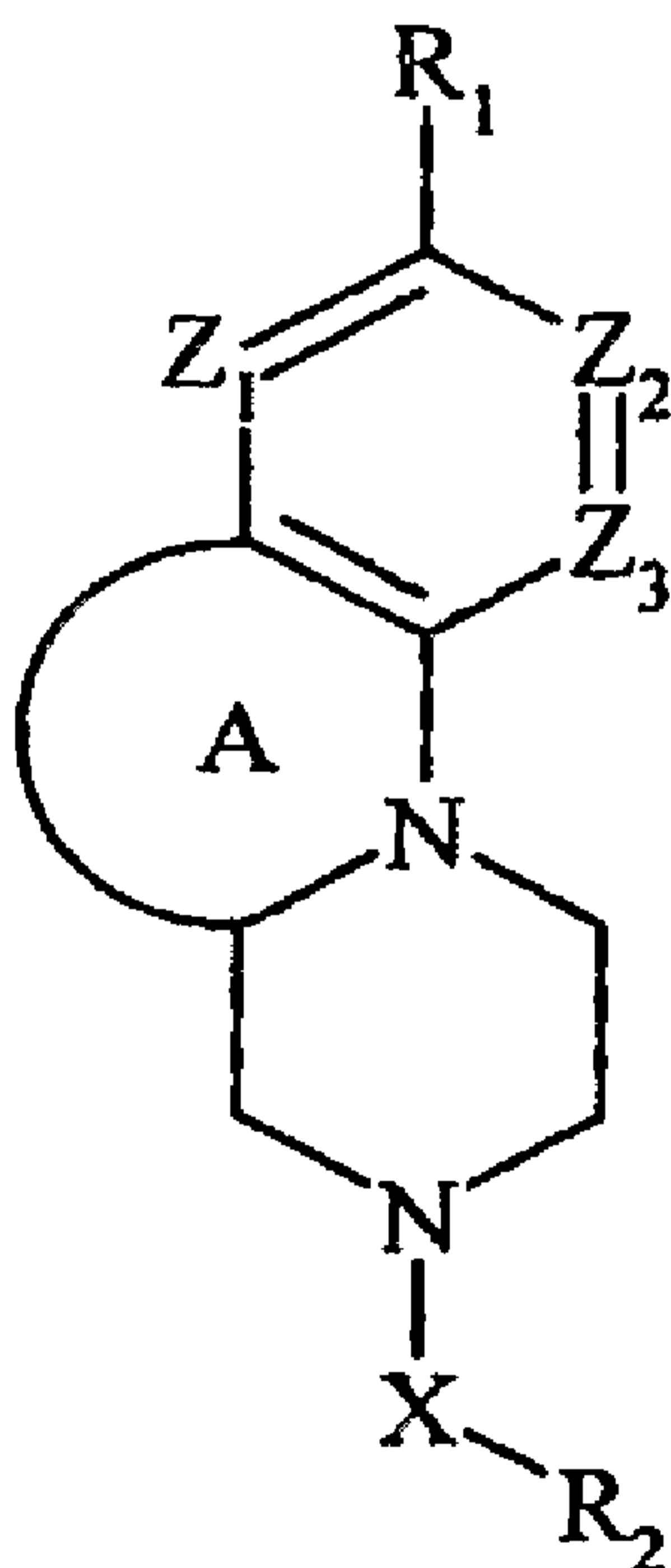
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASARA, Patrick** [FR/FR]; 740, Chemin Pré Seigneur, F-78670 Villennes sur Seine (FR). **LE DIGUARHER, Thierry**

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL TRICYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES TRICYCLIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract : Compounds of formula (I) in which: A is a (hetero)aromatic or non-(hetero)aromatic ring containing 5, 6 or 7 ring members, Z₁, Z₂ and Z₃ are, independently of one another, a CH group or a nitrogen atom, with at least one of these three groups being a nitrogen atom, X is an alkylene chain as defined in the description, R₂ is an aryl or heteroaryl group, and the R₁ group is a group of formula (II) as defined in the description.(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle : A représente un cycle (hétéro)aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons; Z₁, Z₂ et Z₃ représentent indépendamment les uns des autres un groupement CH ou un atome d'azote, sachant qu'au moins un de ces trois groupes est un atome d'azote; X représente une chaîne alkylène telle que définie dans la description; R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle, le groupement R₁ représente un groupement de formule (II) tel que défini dans la description.

WO 2010/007248 A3



TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

8 avril 2010

- 1 -

**NOUVEAUX DERIVES TRICYCLIQUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés tricycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de l'apoptose et de la cancérologie.

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique crucial pour le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire.

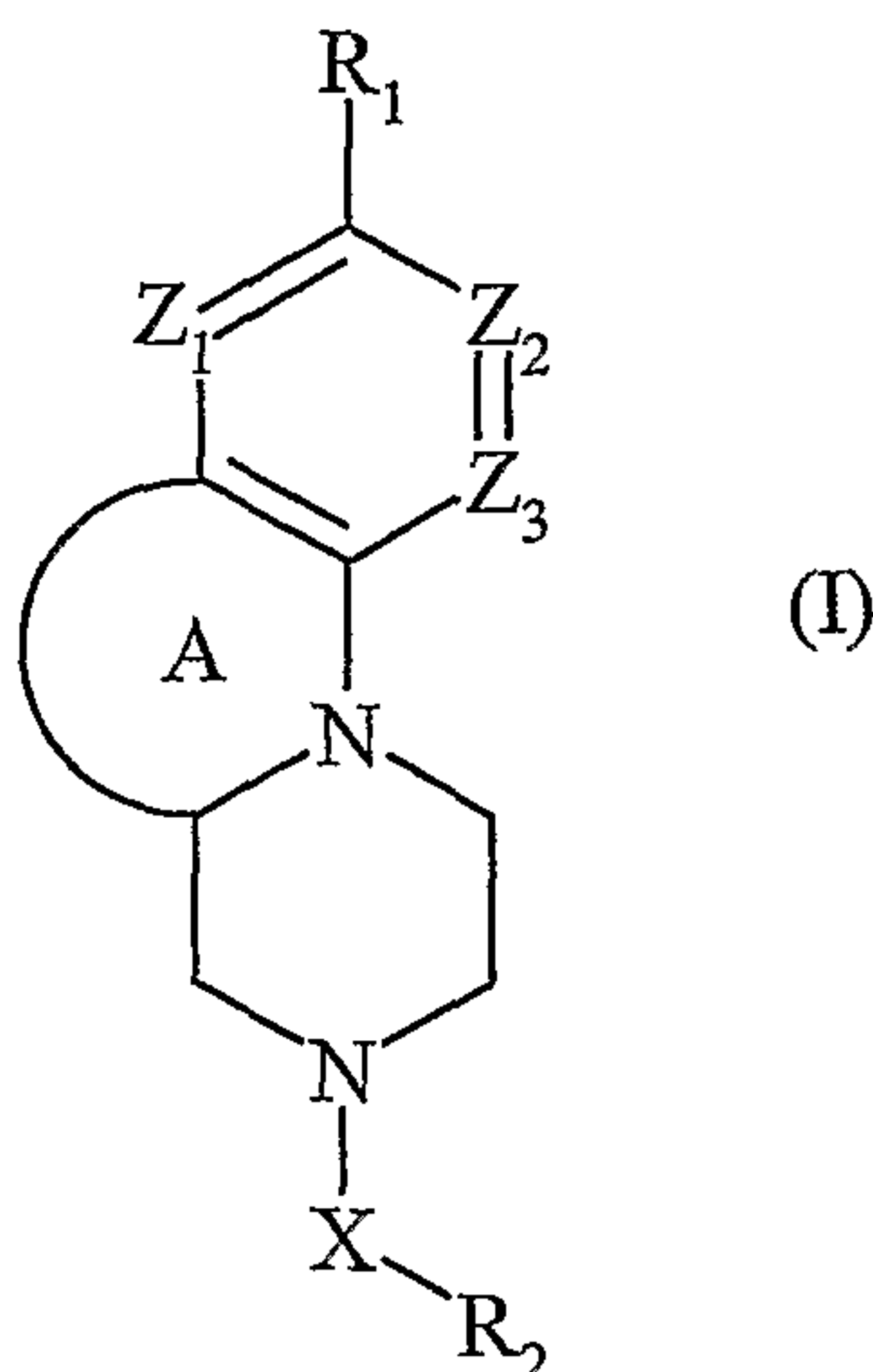
10 La mort cellulaire de type apoptotique fait intervenir des changements morphologiques, tels que la condensation du noyau, la fragmentation de l'ADN, ainsi que des phénomènes biochimiques, tels que l'activation des caspases qui vont dégrader des composants structuraux clés de la cellule pour induire son désassemblage et sa mort. La régulation du processus d'apoptose est complexe et implique l'activation ou la répression de plusieurs
15 voies de signalisation intracellulaire (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Des dérégulations de l'apoptose sont impliquées dans certaines pathologies. Une apoptose accrue est liée aux maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'ischémie. Inversement, des déficiences dans l'exécution de
20 l'apoptose jouent un rôle important dans le développement des cancers et leur chimiorésistance, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires et des infections virales. Ainsi, l'échappement à l'apoptose fait partie des signatures phénotypiques du cancer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

25 Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, présentent des propriétés pro-apoptotiques permettant de les utiliser dans les pathologies impliquant un défaut d'apoptose, comme par exemple dans le traitement du cancer.

- 2 -

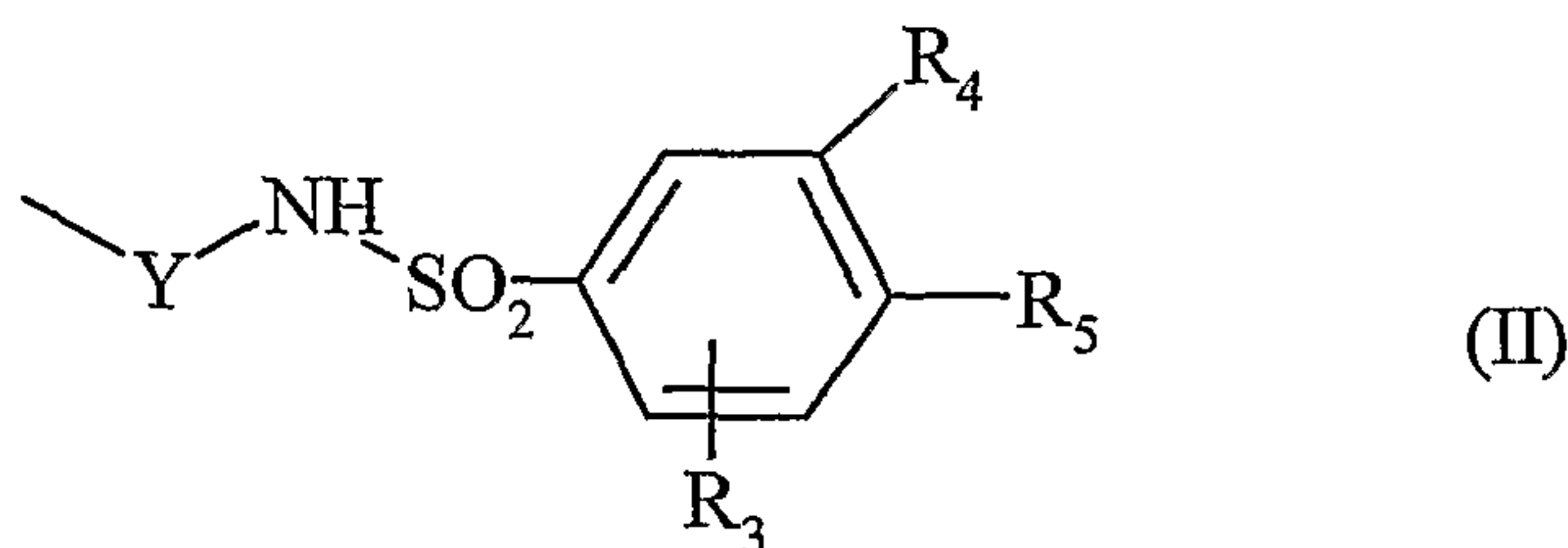
La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- ◆ A représente un cycle aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, étant entendu que le cycle A ainsi défini ne peut contenir 2 atomes de soufre ni 2 atomes d'oxygène et que l'un des chaînons peut représenter un groupement C=O,
- ◆ Z₁, Z₂ et Z₃ représentent indépendamment les uns des autres un groupement CH ou un atome d'azote, sachant qu'au moins un de ces trois groupes est un atome d'azote,
- ◆ R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle,
- ◆ X représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone, dont un ou deux des atomes de carbone peut(vent) être remplacé(s) par un atome d'oxygène, un groupement cycloalkylène, un groupement arylène, un groupement hétéroarylène ou un groupement SO₂,
- ◆ R₁ représente un groupement de formule (II) :

- 3 -



dans laquelle :

- Y représente un groupement C=O ou CH₂,
- R₄ représente un atome d'hydrogène et dans ce cas R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -NR₆R'₆ ou -CH₂-NR₆R'₆ dans lesquels R₆ et R'₆, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, arylthio, hétéroarylthio, hétérocycloalkyle, ou -NR₉R'₉ dans lequel :

* R₉ et R'₉, identiques ou différents, sont choisis parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,

* ou bien R₉ et R'₉ forment un groupement cyclique ou bicyclique, saturé ou non, éventuellement substitué par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que un ou plusieurs des chaînons peut (peuvent) représenter un groupement C=O ou peut (peuvent) être substitué(s) comme le prévoit la définition de l'hétérocycle ci-dessous,

ou R₄ et R₅ forment avec les deux atomes de carbone qui les portent, un cycle aromatique ou non contenant 5 ou 6 chaînons dont un atome d'azote en para du groupement SO₂, et pouvant contenir en plus de l'atome d'azote un autre atome d'azote et/ou un groupement SO₂, le cycle ainsi défini étant substitué par un groupement R₆ tel que défini précédemment,

- R₃ représente un atome d'halogène ou un groupement NO₂, R₇, SO₂-R₈, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, où R₇ peut prendre toutes les valeurs de R₆ tel que défini précédemment,
- R₈ représente un groupement amino ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,

- 4 -

- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique, possédant au moins une partie aromatique, et contenant 5 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote comme les groupements furane, thiophène, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoléine, isoquinoléine, chromane, indole, benzothiophène, benzofurane, 1,3-benzodioxole et 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons,

les groupements aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle et cycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou amino, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, amino, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyloxy-carbonyle, ou atomes d'halogène,

- par "arylène", "hétéroarylène" et "cycloalkylène", on entend un groupement aryle, hétéroaryle et cycloalkyle respectivement tels que définis précédemment, insérés à la place d'un atome de carbone de la chaîne alkylène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base 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, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

- 5 -

Y représente avantageusement un groupement C=O.

Le groupement R₃ préféré est NO₂.

Les groupements X-R₂ préférés sont les groupements ([1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène.

5 R₄ représente de façon préférentielle un atome d'hydrogène.

Le groupement R₆ préféré est le groupement 1-(*N,N*-diméthylamino)-4-(phénylsulfanyl)-butan-3-yle.

R'₆ représente avantageusement un atome d'hydrogène.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

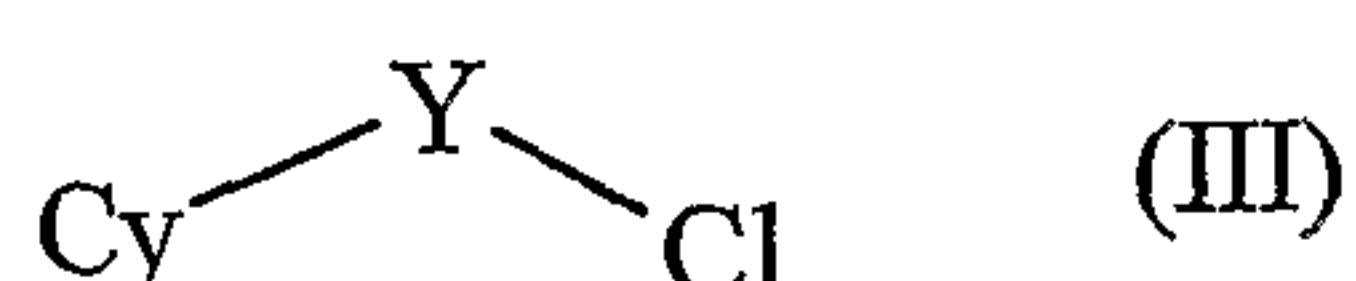
- 10
- le *N*-({2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido [4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
 - le *N*-({8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido [2',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-15 [(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
 - le *N*-({7-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido [3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1- [(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
 - le *N*-({3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-20 pyrazino[1,2-*a*][1,5]naphthyridin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1- [(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
 - le *N*-({8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*- pyrazino[1,2-*a*][1,7]naphthyridin-3-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1- [(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
 - 25 • le *N*-({8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*-

- 6 -

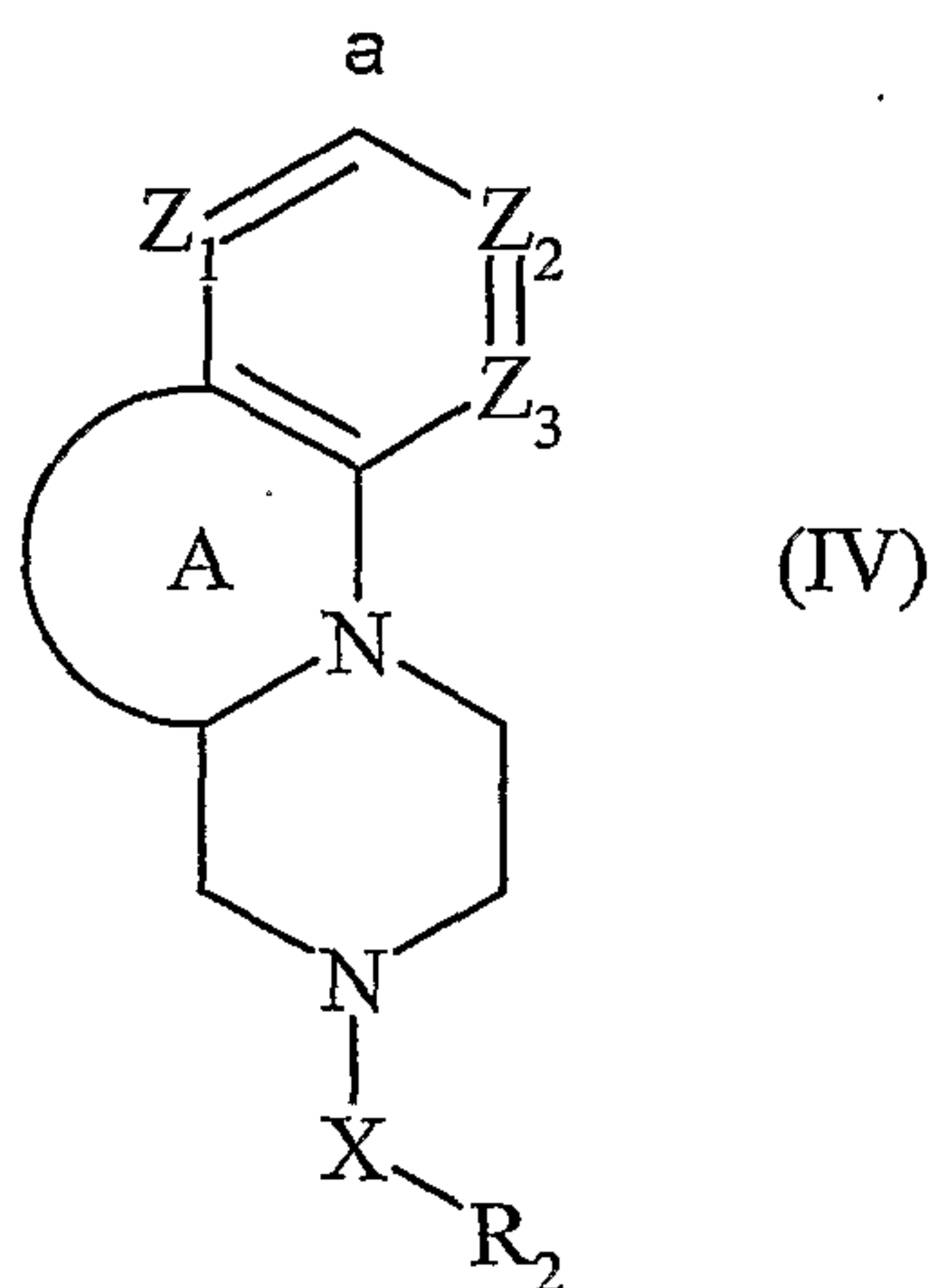
pyrazino[1,2-*a*][1,8]naphthyridin-3-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-
[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base
pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante
de l'invention.

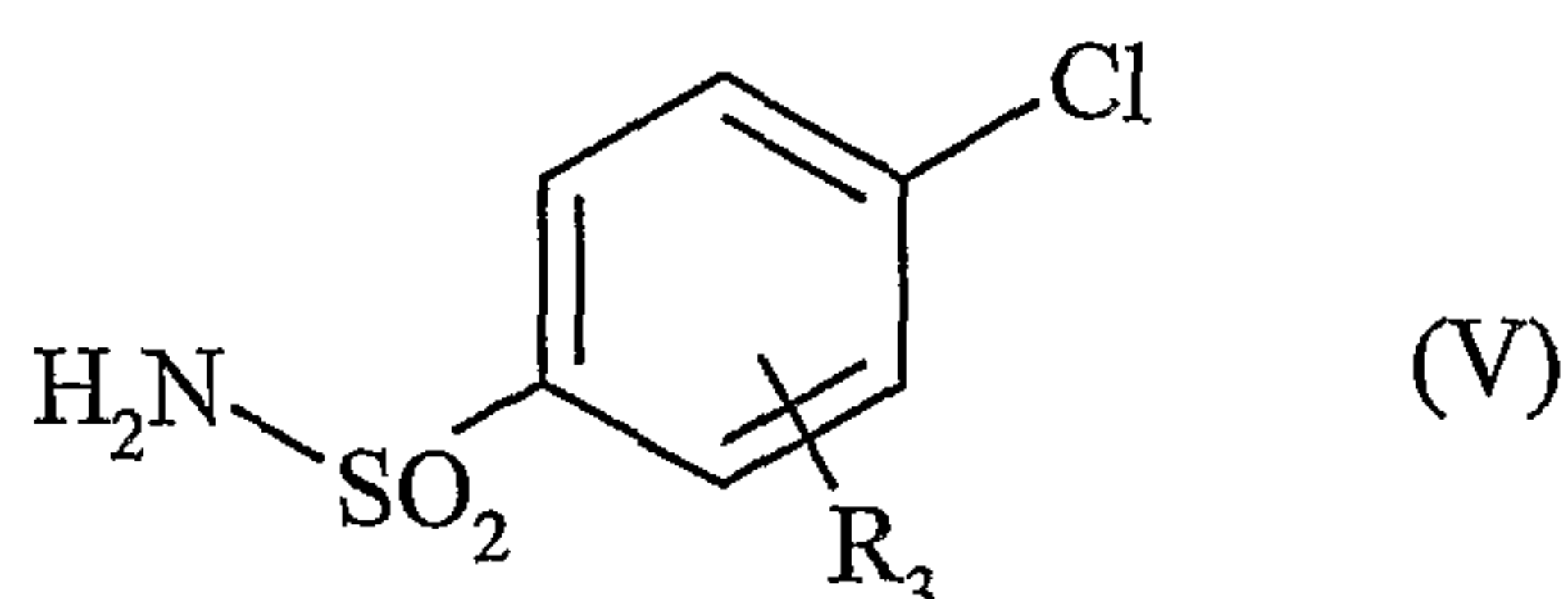
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I)
caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III) :



dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique
fusionné de formule (IV) :



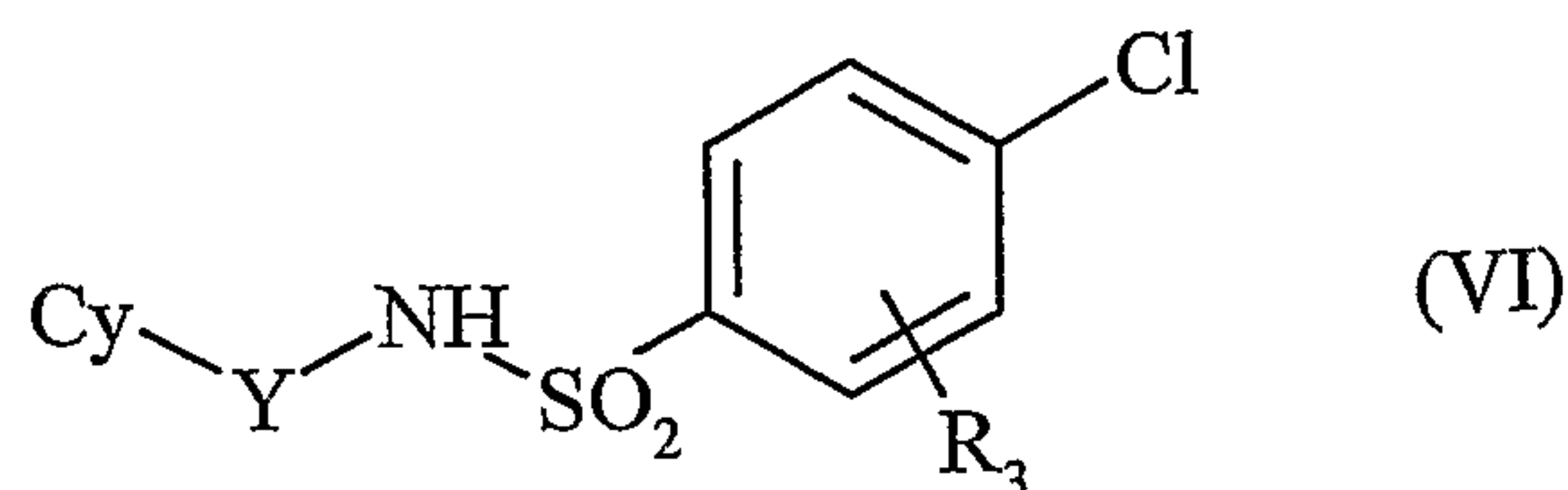
dans laquelle A, X, Z₁, Z₂, Z₃ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I), le groupement
-Y-Cl étant rattaché en position a du système tricyclique ainsi défini,
composé de formule (III) sur lequel on condense en milieu basique en présence ou non d'un
agent de couplage, le composé de formule (V) :



dans laquelle R₃ est tel que défini dans la formule (I),

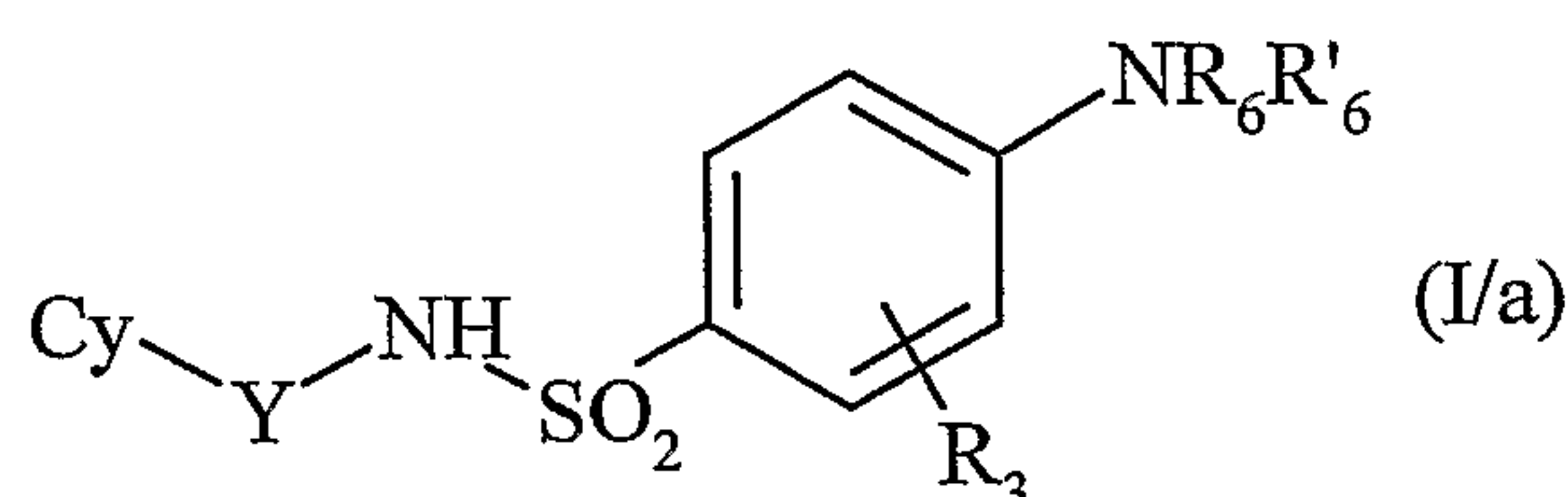
- 7 -

pour obtenir le composé de formule (VI) :



dans laquelle Cy, Y et R₃ sont tels que définis précédemment,

sur lequel on condense le composé de formule HNR₆R'₆ dans laquelle R₆ et R'₆ sont tels que
 5 définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des
 composés de formule (I) :

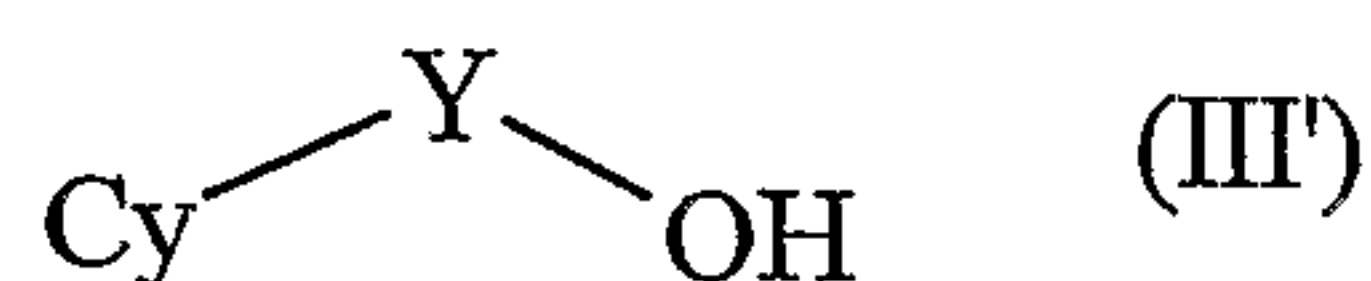


dans laquelle Cy, Y, R₃, R₆ et R'₆ sont tels que définis précédemment,

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on
 10 le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable
 et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

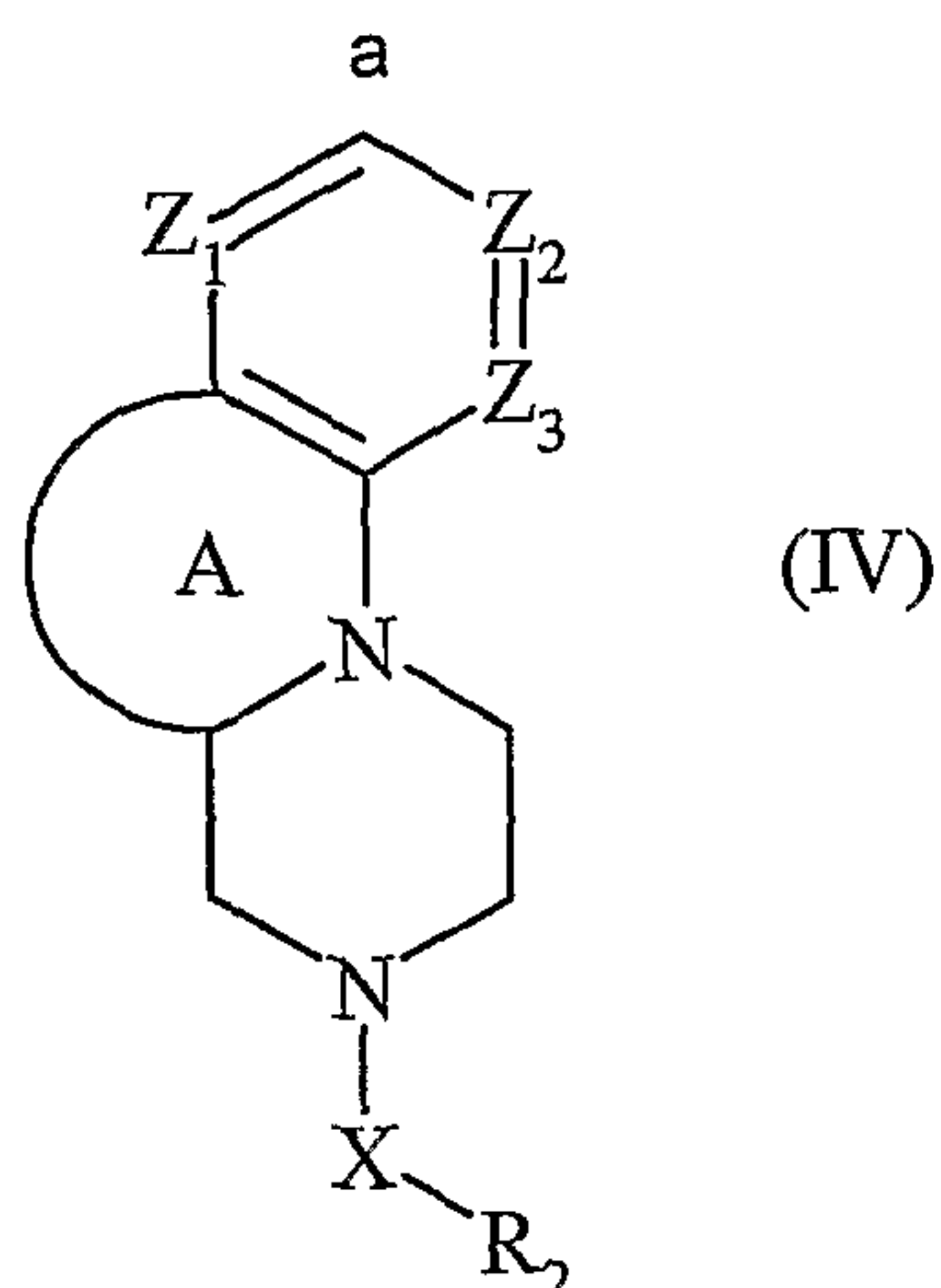
Les composés de formules (III) et (V) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du
 métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

Une variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I)
 15 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III') :



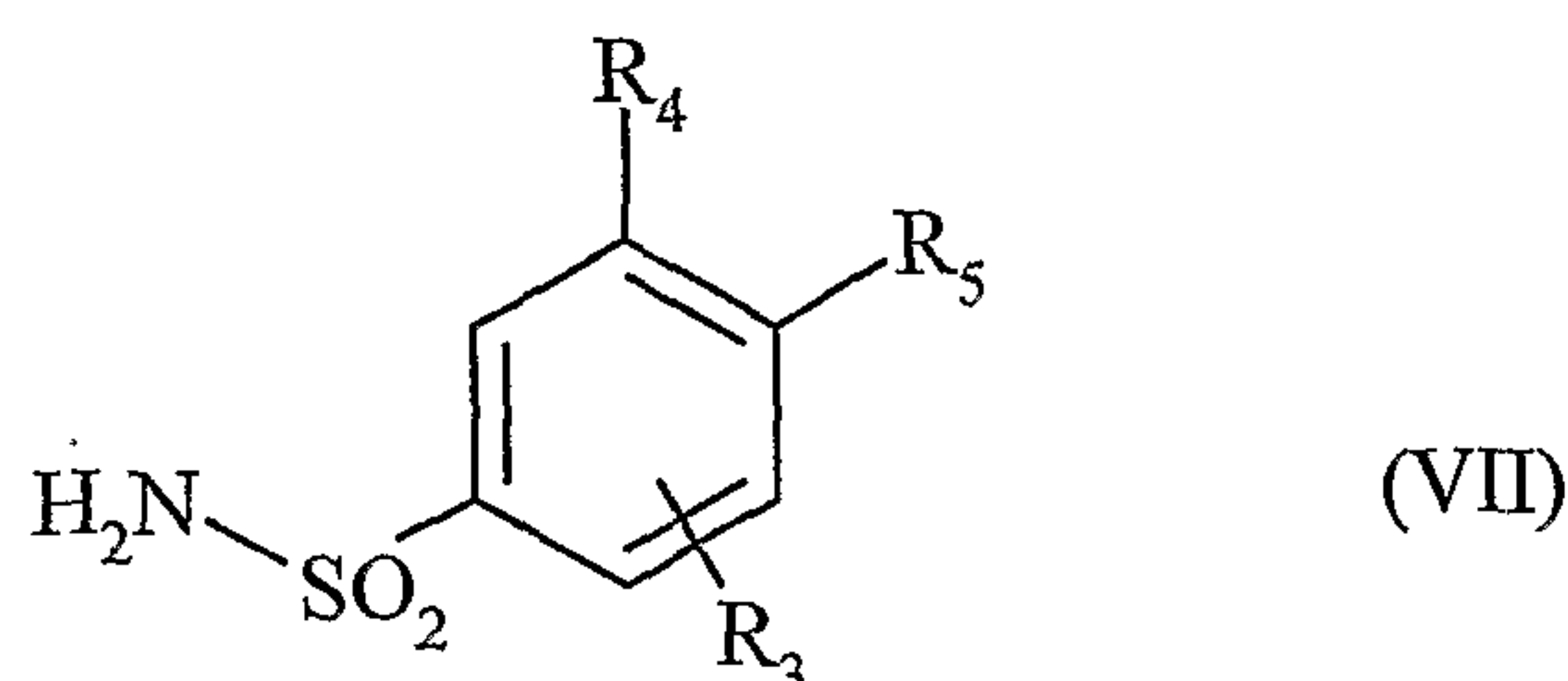
dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique
 fusionné de formule (IV) :

- 8 -



5

dans laquelle A, X, Z₁, Z₂, Z₃ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I), le groupement -Y-OH étant rattaché en position a du système tricyclique ainsi défini, composé de formule (III') sur lequel on condense en milieu basique en présence d'un agent de couplage, le composé de formule (VII) :



10

dans laquelle R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (III') et (VII) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

15

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils possédaient des propriétés pro-apoptotiques. La capacité à réactiver le processus apoptotique dans les cellules cancéreuses représente un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des

- 9 -

cancers.

Plus particulièrement, les composés selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio ou radiorésistants, ainsi que dans les hémopathies malignes et le cancer du poumon à petites cellules.

5 Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, les cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, les cancers du colon, de l'œsophage, du foie, les leucémies lymphoblastiques, les lymphomes folliculaires, les mélanomes, les hémopathies malignes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers de la prostate et les cancers du poumon à
10 petites cellules.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

20 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

25 Par ailleurs, la présente invention concerne également l'association d'un composé de formule (I) avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, ou les inhibiteurs de kinase, ainsi que l'utilisation de ce type d'association pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement du cancer.

- 10 -

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association avec une radiothérapie dans le traitement du cancer.

Les Préparations et Exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

5 **Préparation 1 : Acide** 2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxylique, tris(trifluoroacétate)

Stade A : 2-Méthoxy-4-méthyl-5-nitropyridine

10 A 45 mL d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol (30 % en masse) dans 30 mL de méthanol est ajoutée par portions en 45 minutes la 2-chloro-4-méthyl-5-nitropyridine (25 g). Le milieu réactionnel ainsi obtenu est agité pendant 4 heures puis 1 heure à reflux avant d'être versé sur 1 L d'eau glacé. Le milieu hétérogène est agité pendant une nuit, puis filtré pour conduire après séchage au produit du titre sous la forme d'un solide marron.

15 **Stade B : 3-(2-Méthoxy-5-nitro-4-pyridyl)-2-oxopropanoate d'éthyle**

A 30 mL d'éthanol sont ajoutés le *tert*-butylate de potassium (15.14 g), le diéthyléther (300 mL) et le diéthyloxalate (18.43 mL). Après un temps de contact de 15 minutes est ajouté le composé du Stade A (22.69 g), puis le milieu réactionnel ainsi obtenu est agité pendant 4 heures à reflux et une nuit à température ambiante. Le précipité rouge obtenu est
20 filtré et rincé au diéthyléther, puis dilué dans 500 mL d'eau. De l'acide acétique glacial est ajouté jusqu'à obtenir un pH de 4, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis filtré pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide beige.

- 11 -

Stade C : 5-Méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution hétérogène du composé du Stade B (27.84 g) dans 350 mL d'éthanol est ajouté le palladium sur charbon (5.9 g, 20 % en masse). Le mélange réactionnel est hydrogéné pendant 24 heures, puis filtré et concentré. Le résidu obtenu est repris dans un mélange éther / eau, puis le produit est extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide brun.

Stade D : 1-Acétyl-5-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 10g du composé du Stade C dans 60 mL de dichlorométhane sont additionnés la triéthylamine (7.57 mL), la 4-diméthylaminopyridine (550 mg), et goutte à goutte l'anhydride acétique (5.48 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis dilué dans l'eau. Le produit est extrait au dichlorométhane, puis les phases organiques sont lavées à l'eau et à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

A une solution du ainsi résidu obtenu dans 200 mL d'éthanol est ajouté le chlorure de palladium (II) (798 mg.). Puis, le milieu réactionnel est hydrogéné pendant 24 heures. Après filtration et concentration, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (heptane /acétate d'éthyle) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc cassé.

Stade E : 5-Méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Une solution de l'azaindoline protégée du stade précédent (17.9 g) dans 75 mL d'éthanol chlorhydrique 1N est mise à reflux pendant 8 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase

- 12 -

organique est concentrée et le résidu est directement utilisé dans l'étape suivante.

Stade F : 8-Méthoxy-2,3,10,10a-tétrahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione

5 A une solution d'acide benzyloxycarbonylaminoacétique (17 g) dans 300 mL de tétrahydrofurane est ajouté par portions à 0°C du PCl₅ (15g). Le mélange réactionnel est agité à cette même température pendant 2 heures, puis y est additionné goutte à goutte une solution du composé du Stade E dans 100 mL de tétrahydrofurane et 50 mL de pyridine. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé à 0°C, goutte à goutte, puis extrait à l'acétate d'éthyle.

10 Les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Après filtration sur silice, le solide obtenu est mis en solution dans 100 mL de tétrahydrofurane et 350 mL de méthanol. Le formiate d'ammonium (4.8 g) est ensuite additionné par portions, et le milieu réactionnel est mis à

15 reflux pendant 10 heures. Après filtration et rinçage au tétrahydrofurane chaud et au diméthylformamide chaud, le filtrat est concentré et repris dans le méthanol froid pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Stade G : 2-Benzyl-8-méthoxy-2,3,10,10a-tétrahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione

20 A une solution hétérogène d'hydrure de sodium (1.82 g) dans 50 mL de diméthylformamide est additionnée goutte à goutte à 0°C une solution du composé du stade F (7.09 g) dans 450 mL de diméthylformamide pendant une durée de 2 heures. Après un retour à température ambiante pendant 4 heures, le bromure de benzyle (4.54 mL) est ajouté en 25 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures, puis est concentré. Le résidu

25 obtenu est repris dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau, et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de lithium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Après

- 13 -

purification par chromatographie flash sur gel de silice (heptane /acétate d'éthyle), le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc cassé.

Stade H : 2-Benzyl-8-méthoxy-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

5 A une solution du composé su Stade G (7.72 g) dans 225 mL de tétrahydrofurane et 225 mL de toluène est additionnée goutte à goutte à 0°C en 50 minutes une solution molaire d'hydrure d'aluminium lithium dans le tétrahydrofurane (75 mL). Le milieu réactionnel est mis à reflux pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé goutte à goutte à 0°C par un ajout respectif de 10 mL d'eau, 10 mL d'une solution aqueuse de soude
10 à 15 % et 30 mL d'eau. Après retour à température ambiante, le mélange est agité vigoureusement pendant 6 heures, puis filtré. Le filtrat est concentré et repris dans un mélange acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le produit est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle. Après concentration des phases organiques, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice
15 (dichlorométhane /méthanol) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile brune.

Stade I : 2-Benzyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl trifluoromethanesulfonate

20 Une solution du composé du Stade H (2.6 g) dans une solution à 33 % d'acide bromhydrique dans l'acide acétique est portée à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium est additionnée, goutte à goutte, à 0°C jusqu'à un pH de 8. Le produit est extrait au dichlorométhane puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. A une solution du résidu ainsi obtenu dans 70 mL de pyridine est
25 additionné, goutte à goutte, à 0°C en 50 minutes l'anhydride triflique (13 mL). Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante en 16 heures puis concentré. Le résidu est repris dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse

- 14 -

d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (heptane /acétate d'éthyle) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile verte.

Stade J : 2-Benzyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxylate de méthyle

5

A une solution du composé triflate du stade précédent (2.3 g) dans 58 mL d'un mélange diméthylsulfoxyde / méthanol (3/2) sont additionnés la triéthylamine (1.8 mL), le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (643 mg) et le diacétate de palladium (II) (130.2 mg). Un bullage d'argon pendant 15 min, puis de monoxyde de carbone, est appliqué au mélange réactionnel. Le ballon est ensuite mis sous pression de monoxyde de carbone. Le mélange réactionnel est porté à 65°C, puis agité pendant 18 heures. Après concentration, le résidu est repris dans un mélange acétate d'éthyle / eau. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Après lyophilisation dans le dioxane, le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol) pour conduire au produit du titre.

10

15

Stade K : 1,2,3,4,10,10a-Hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxylate de méthyle, bischlorhydrate

20

A une solution du composé du stade précédent (1.49 g) dans 35 mL d'une solution de méthanol chlorhydrique 1N est ajouté l'hydroxyde de palladium (II) sur charbon (300 mg, 20 % en masse). Le mélange réactionnel est hydrogéné pendant 16 heures puis filtré et concentré pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide brun.

Stade L: 2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxylate de méthyle

25

A une solution du composé du Stade K (1.016 g) dans 15 mL de diméthylformamide sont additionnés la triéthylamine (1.84 mL), le 4'-chloro-2-chlorométhylbiphényle (787 mg) et

- 15 -

l'iodure de sodium (50 mg). Le mélange réactionnel est agité à 50°C pendant 3 heures, concentré, puis repris dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse saturée en hydrogencarbonate de sodium. Après extraction à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées par une solution saturée en chlorure de lithium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (heptane / acétate d'éthyle) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc cassé.

Stade M: Acide 2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxylique, tris(trifluoroacétate)

A une suspension du composé ester du stade précédent (1.085 g) dans un mélange dioxane / eau (4/1) est additionnée la lithine (525 mg). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures puis concentré et repris dans 20 mL d'un mélange d'eau et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (1/1). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante puis concentré. Le résidu est purifié sur une cartouche Oasis (eau / acétonitrile / acide trifluoroacétique) et lyophilisé dans un mélange d'acétonitrile et d'eau pour conduire au produit du titre.

Préparation 2 : Acide 8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,7,8,9,9a,10-hexahydro pyrido[2',3':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-carboxylique, trifluoroactétate

On procède comme dans les stades A à M de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A la 2-chloro-4-méthyl-5-nitropyridine par la 6-chloro-2-méthyl-3-nitropyridine.

Préparation 3 : Acide 7-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-5,5a,6,7,8,9-hexahydro pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxylique, trifluoroactétate

- 16 -

Stade A : 3-Méthyl-2-pyridylcarbamate de *tert*-butyle

A une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (161.5 g) dans 400 mL d'hexane est ajoutée en 2 heures une solution de 3-méthyl-2-aminopyridine (50 g) dans 50 mL d'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 1 heure, puis dilué dans 550 mL d'hexane et agité à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité est filtré pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Stade B : 3-{2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-pyridyl}-2-oxopropanoate d'éthyle

A une solution du composé du stade précédent (10 g) dans 200 mL de tétrahydrofurane est ajouté à une température inférieure à 5°C le *n*-butyllithium. Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 heure et 15 minutes à 0°C avant d'être canulé à une température inférieure à -3°C sur une solution de l'oxalate de diéthyle (14 mL) dans 50 mL de tétrahydrofurane.

Stade C : 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Le milieu réactionnel du stade précédent est agité à température ambiante pendant 2 heures et 15 minutes puis versé doucement sur 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5N à une température n'excédant pas 10°C. La solution obtenue est mise à reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, elle est neutralisée jusqu'à pH 3 par une solution de soude 5N. Le produit est extrait à l'éther puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en carbonate de potassium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu est repris dans le méthanol pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide beige.

Stade D : 1-Acétyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

La procédure décrite au Stade D de la Préparation 1 est appliquée à l'azaindole obtenu au stade précédent. Le produit du titre est finalement sous la forme d'un solide vert clair.

- 17 -

Stade E : 5,5a,7,8-Tétrahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-6,9-dione

La procédure décrite au Stade E de la Préparation 1 est appliquée à l'azaindoline obtenue au stade précédent. Le produit du titre est finalement sous la forme d'un solide blanc.

Stade F : 7-Benzyl-5,5a,7,8-tétrahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-6,9-dione

On applique au composé du stade précédent la procédure décrite au stade F de la Préparation 1. Le produit du titre est finalement sous la forme d'un solide jaune pâle.

Stade G : 7-Benzyl-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

On applique au composé du stade précédent la procédure décrite au stade G de la Préparation 1. Le produit du titre est finalement sous la forme d'une huile brune.

Stade H : 7-Benzyl-3-bromo-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

A une solution du composé du Stade G dans 50 mL de diméthylformamide est additionnée à 0°C, goutte à goutte, une solution de *N*-bromosuccinimide (785 mg) dans 30 mL de diméthylformamide pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est agité à cette même température pendant 2.5 heures avant d'être hydrolysé. Le produit est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en chlorure de lithium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (heptane /acétate d'éthyle) pour obtenir le produit du titre sous la forme d'une huile brune.

Stade I : 7-Benzyl-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxylate de méthyle

- 18 -

On applique au composé du stade précédent la procédure décrite au Stade J de la Préparation 1. Le produit du titre est finalement sous la forme d'une huile brune.

Stade J : 5,5a,6,7,8,9-Hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxylate de méthyle, bischlorhydrate

5 On applique au composé du stade précédent la procédure décrite au Stade K de la Préparation 1. Le produit du titre est finalement sous la forme d'un solide brun.

Stade K : 7-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxylate de méthyle

10 On applique au composé du stade précédent la procédure décrite au Stade L de la Préparation 1. Le produit du titre est finalement sous la forme d'un solide blanc.

Stade L : Acide 7-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxylique, trifluoroactétate

On applique au composé du stade précédent la procédure décrite au Stade M de la Préparation 1. Le produit du titre est finalement sous la forme d'un solide blanc.

15 **Préparation 4 : Acide 3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*][1,5]naphthyridine-8-carboxylique, trifluoroacétate**

On reprend les opérations décrites aux Stades F à M de la Préparation 1 en remplaçant au Stade F le composé du Stade E par le 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro[1,5]naphthyridine-2-carboxylate de méthyle.

20 **Préparation 5 : Acide 8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*-pyrazino[1,2-*a*][1,7]naphthyridine-3-carboxylique, trifluoroacétate**

On reprend les opérations décrites aux Stades F à M de la Préparation 1 en remplaçant au

- 19 -

Stade F le composé du Stade E par le 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro[1,7]naphthyridine-2-carboxylate de méthyle.

Préparation 6 : Acide 8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-
5 **hexahydro-5H-pyrazino[1,2-a][1,8]naphthyridine-3-carboxylique, trifluoroacétate**

On reprend les opérations décrites aux Stades F à M de la Préparation 1 en remplaçant au Stade F le composé du Stade E par le 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro[1,8]naphthyridine-2-carboxylate de méthyle.

- 20 -

Exemple 1 : *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylesulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate

5 **Stade A :** *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylesulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide

10 A une solution du composé de la Préparation 1 (346 mg) dans 10 mL de dichlorométhane sont additionnés la diisopropyléthylamine (300 µL), le 4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylesulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide (191 mg), la *N*-éthyl-*N'*-3-diméthylaminopropylcarbodiimine (121 mg) et la 4-diméthylaminopyridine (77 mg, 0.63 mmol, 1.4 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 jours, puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le produit
15 est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol ammoniacale) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune pâle.

20 **Stade B :** *N*-({2-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylesulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate

Le composé du Stade A est mis en solution dans 4 mL de dichlorométhane, puis une solution d'éther chlorhydrique 1N (805 µL) est additionnée. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis concentré pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune après lyophilisation.

- 21 -

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% S	% Cl
Calculé	50,66	5,56	9,85	6,44	12,80
Trouvé	50,43	5,38	10,02	6,37	12,93

5 **Exemple 2 :** *N*-({8-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,7,8,9,9a,10-hexahydro
pyrido[2',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-
(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-
nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme dans les stades A et B de l'Exemple 1 en remplaçant au Stade A le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 2.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% S	% Cl
Calculé	54,40	5,27	10,57	6,91	12,23
Trouvé	54,73	5,21	10,45	6,45	12,49

15 **Exemple 3 :** *N*-({7-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-5,5a,6,7,8,9-
hexahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-
3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-
nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate

On procède comme dans les stades A et B de l'Exemple 1 en remplaçant au Stade A le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 3.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% S	% Cl
Calculé	53,50	5,21	10,40	6,80	13,91
20 Trouvé	53,82	5,24	10,20	6,74	14,13

- 22 -

Exemple 4 : *N*-({3-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*][1,5]naphthyridin-8-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl)amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme dans les stades A et B de l'Exemple 1 en remplaçant au Stade A le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 4.

5 **Exemple 5 :** *N*-({8-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*-pyrazino[1,2-*a*][1,7]naphthyridin-3-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl)amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme dans les stades A et B de l'Exemple 1 en remplaçant au Stade A le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 5.

10 **Exemple 6 :** *N*-({8-[(4'-Chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*-pyrazino[1,2-*a*][1,8]naphthyridin-3-yl}carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl)amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, bischlorhydrate

On procède comme dans les stades A et B de l'Exemple 1 en remplaçant au Stade A le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 6.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Induction de l'activité caspase *in vitro*.

Cette étude a porté sur la lignée cellulaire tumorale humaine suivante :

- 1 carcinome du poumon à petites cellules, H146 .

5

Cette lignée cellulaire est cultivée dans un incubateur à 37°C en présence de 5% de CO₂. Plus précisément, les cellules H146 sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 complet contenant 10% de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM de tampon Hepes, pH = 7,4.

10

Les cellules sont réparties dans des plaques 6 puits et exposées aux composés à tester pendant 6 heures. Elles sont ensuite collectées et lysées et l'activité caspase est mesurée dans les lysats cellulaires.

Cette mesure enzymatique est réalisée en dosant l'apparition d'un produit de clivage fluorogénique (Pharmacia).

15

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont de puissants inducteurs d'apoptose, évaluée en mesurant l'activité caspase 3, dans la lignée tumorale testée.

A titre d'exemple, les composés des Exemples 1 à 3 montrent respectivement une activité à 10µM de 15395, 9948 et 17776 RFU (Relative Fluorescence Units).

EXEMPLE B : Cytotoxicité *in vitro*.

20

Les études de cytotoxicité ont été réalisées sur la lignée tumorale présentée dans l'Exemple A.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés à tester pendant 48 heures. La viabilité cellulaire est ensuite quantifiée par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

25

Les résultats sont exprimés en IC₅₀ (concentration en composé qui inhibe à 50 % la viabilité cellulaire), et montrent que les composés de l'invention sont cytotoxiques.

EXEMPLE C : Induction de l'activité caspase *in vivo*.

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xéno greffe de cellules de carcinome pulmonaire à petites cellules H146.

5.10⁶ cellules H146 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche NOD SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les composés à tester sont injectés par voie intra-péritonéale dans un mélange tween80/eau. Seize heures après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et l'activité caspase 3 est mesurée dans les lysats tumoraux.

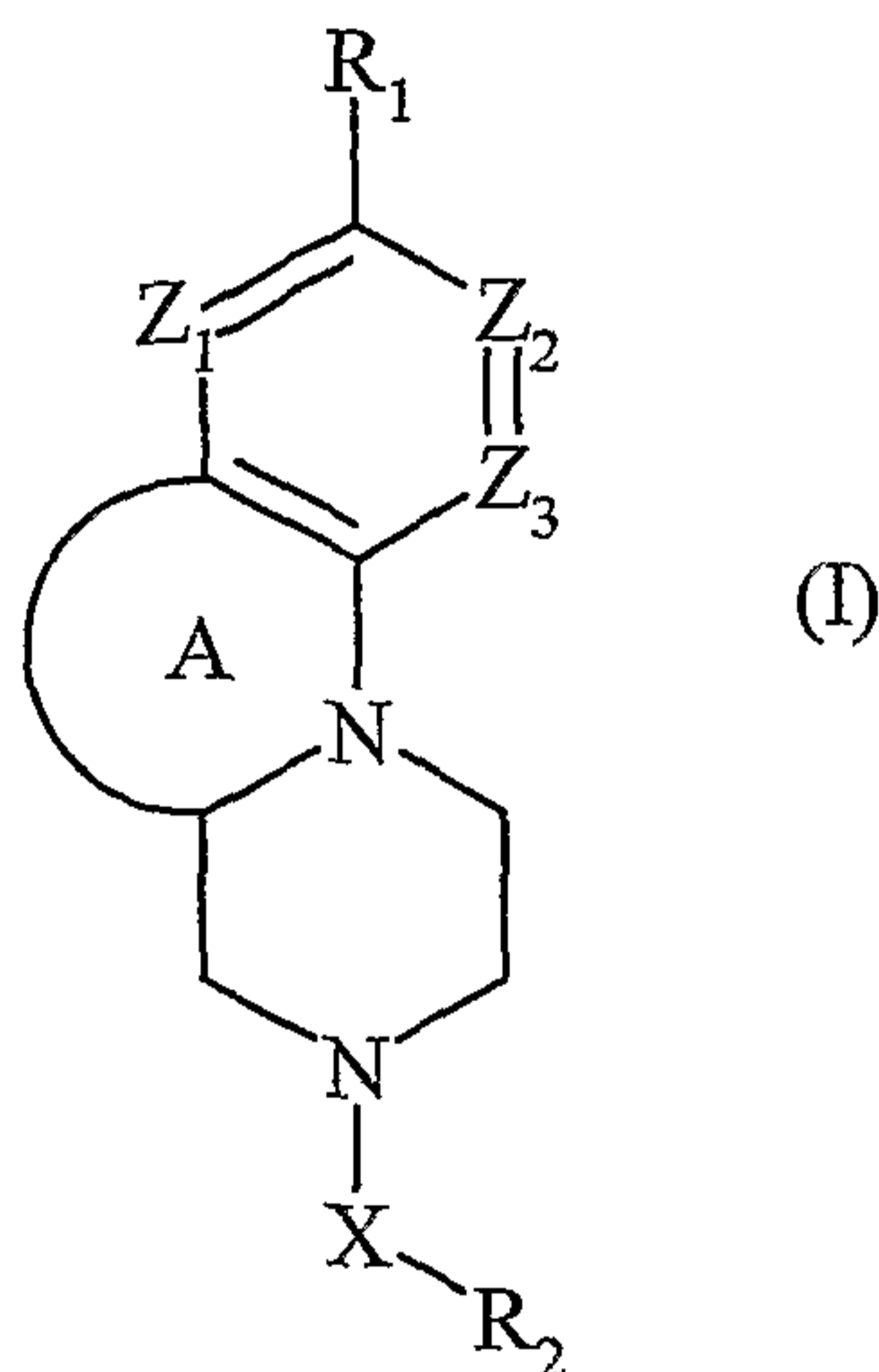
Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales H146 *in vivo*.

EXEMPLE D : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg de <i>N</i> -({2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[4',3':4,5]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrazin-8-yl}carbonyl)-4-((1 <i>R</i>)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylesulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide, trichlorhydrate (Exemple 1)	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
20 Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- ◆ A représente un cycle aromatique ou non contenant 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, étant entendu que le cycle A ainsi défini ne peut contenir 2 atomes de soufre ni 2 atomes d'oxygène et que l'un des chaînons peut représenter un groupement C=O,

10

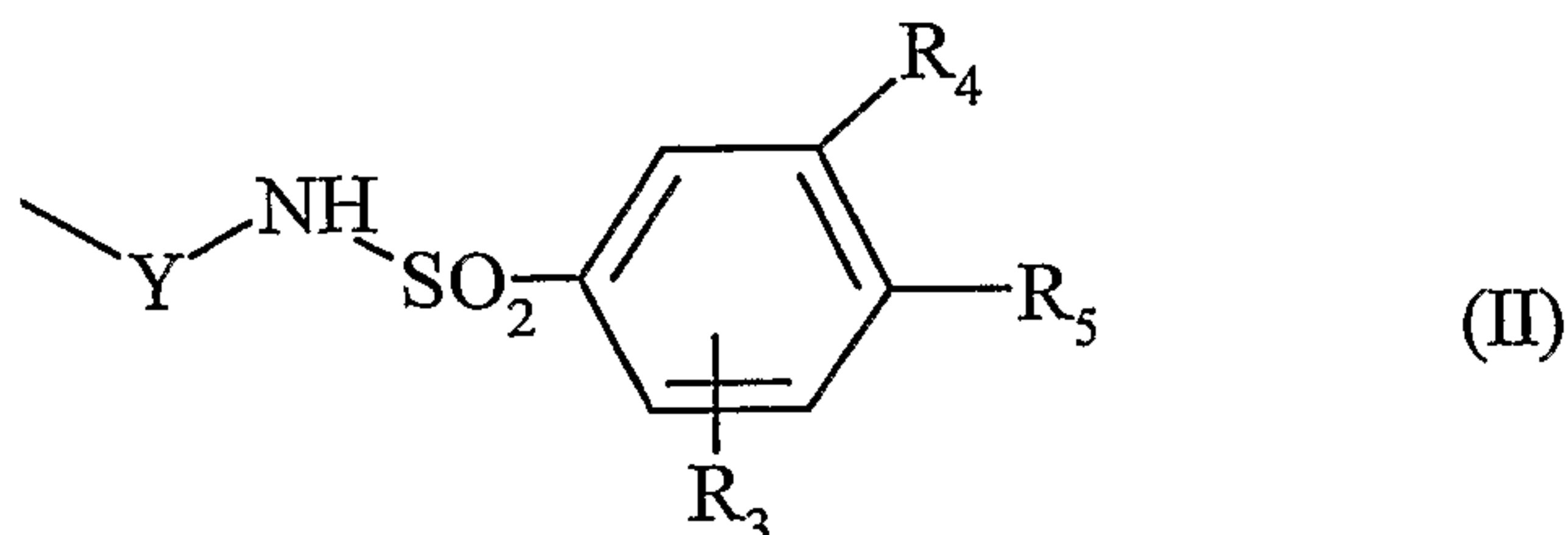
 - ◆ Z₁, Z₂ et Z₃ représentent indépendamment les uns des autres un groupement CH ou un atome d'azote, sachant qu'au moins un de ces trois groupes est un atome d'azote,
 - ◆ R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle,
 - ◆ X représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de

15

 - carbone, dont un ou deux des atomes de carbone peut(vent) être remplacé(s) par un atome d'oxygène, un groupement cycloalkylène, un groupement arylène, un groupement hétéroarylène ou un groupement SO₂,

- 26 -

- ◆ R₁ représente un groupement de formule (II) :



dans laquelle :

- Y représente un groupement C=O ou CH₂,
- R₄ représente un atome d'hydrogène et dans ce cas R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -NR₆R'₆ ou -CH₂-NR₆R'₆ dans lesquels R₆ et R'₆, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, arylthio, hétéroarylthio, hétérocycloalkyle, ou -NR₉R'₉ dans lequel :

* R₉ et R'₉, identiques ou différents, sont choisis parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,

* ou bien R₉ et R'₉ forment un groupement cyclique ou bicyclique, saturé ou non, éventuellement substitué par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que un ou plusieurs des chaînons peut (peuvent) représenter un groupement C=O ou peut (peuvent) être substitué(s) comme le prévoit la définition de l'hétérocycle ci-dessous,

ou R₄ et R₅ forment avec les deux atomes de carbone qui les portent, un cycle aromatique ou non contenant 5 ou 6 chaînons dont un atome d'azote en para du groupement SO₂, et pouvant contenir en plus de l'atome d'azote un autre atome d'azote et/ou un groupement SO₂, le cycle ainsi défini étant substitué par un groupement R₆ tel que défini précédemment,

- R₃ représente un atome d'halogène ou un groupement NO₂, R₇, SO₂-R₈, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, où R₇ peut prendre toutes les valeurs de R₆ tel que défini précédemment,
- R₈ représente un groupement amino ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- 27 -

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique, possédant au moins une partie aromatique, et contenant 5 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote comme les groupements furane, thiophène, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoléine, isoquinoléine, chromane, indole, benzothiophène, benzofurane, 1,3-benzodioxole et 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique contenant 4 à 10 chaînons,

les groupements aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle et cycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou amino, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, amino, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyle, ou atomes d'halogène,

- par "arylène", "hétéroarylène" et "cycloalkylène", on entend un groupement aryle, hétéroaryle et cycloalkyle respectivement tels que définis précédemment, insérés à la place d'un atome de carbone de la chaîne alkylène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Y représente un groupement C=O, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₃ représente un

- 28 -

groupement NO₂, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X-R₂ représente un groupement ([1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl éventuellement substitué par un ou plusieurs atome d'halogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₆ représente le groupement 1-(*N,N*-diméthylamino)-4-(phénylsulfanyl)-butan-3-yle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R'₆ représente l'atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composés de formule (I) qui sont :

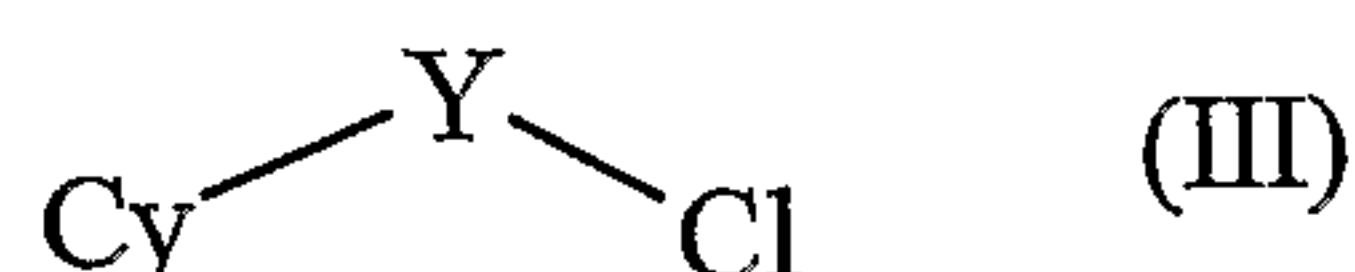
- le *N*-({2-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido [4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-8-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- 20 • le *N*-({8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido [2',3':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- le *N*-({7-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-5,5a,6,7,8,9-hexahydropyrido [3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl}carbonyl)-4-({(1*R*)-3-(diméthylamino)-1-[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl}amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- 25 • le *N*-({3-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-

- 29 -

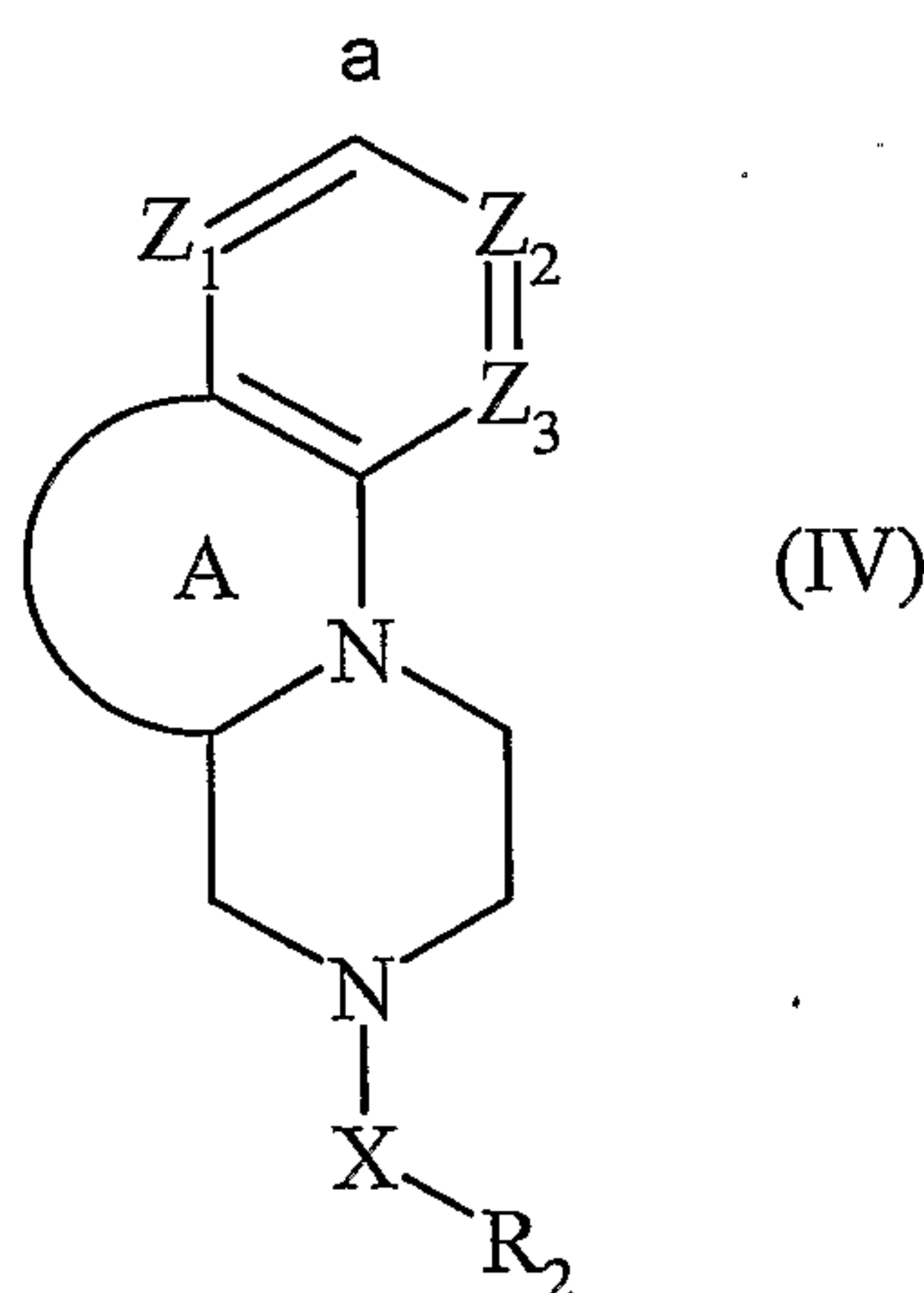
pyrazino[1,2-*a*][1,5]naphthyridin-8-yl} carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-
[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl} amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,

- le N -({8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*-
pyrazino[1,2-*a*][1,7]naphthyridin-3-yl} carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-
[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl} amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
 - le N -({8-[(4'-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)méthyl]-6,6a,7,8,9,10-hexahydro-5*H*-
pyrazino[1,2-*a*][1,8]naphthyridin-3-yl} carbonyl)-4-((1*R*)-3-(diméthylamino)-1-
[(phénylsulfanyl)méthyl]propyl} amino)-3-nitrobenzènesulfonamide,
- ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 **9**- Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise
comme produit de départ le composé de formule (III) :



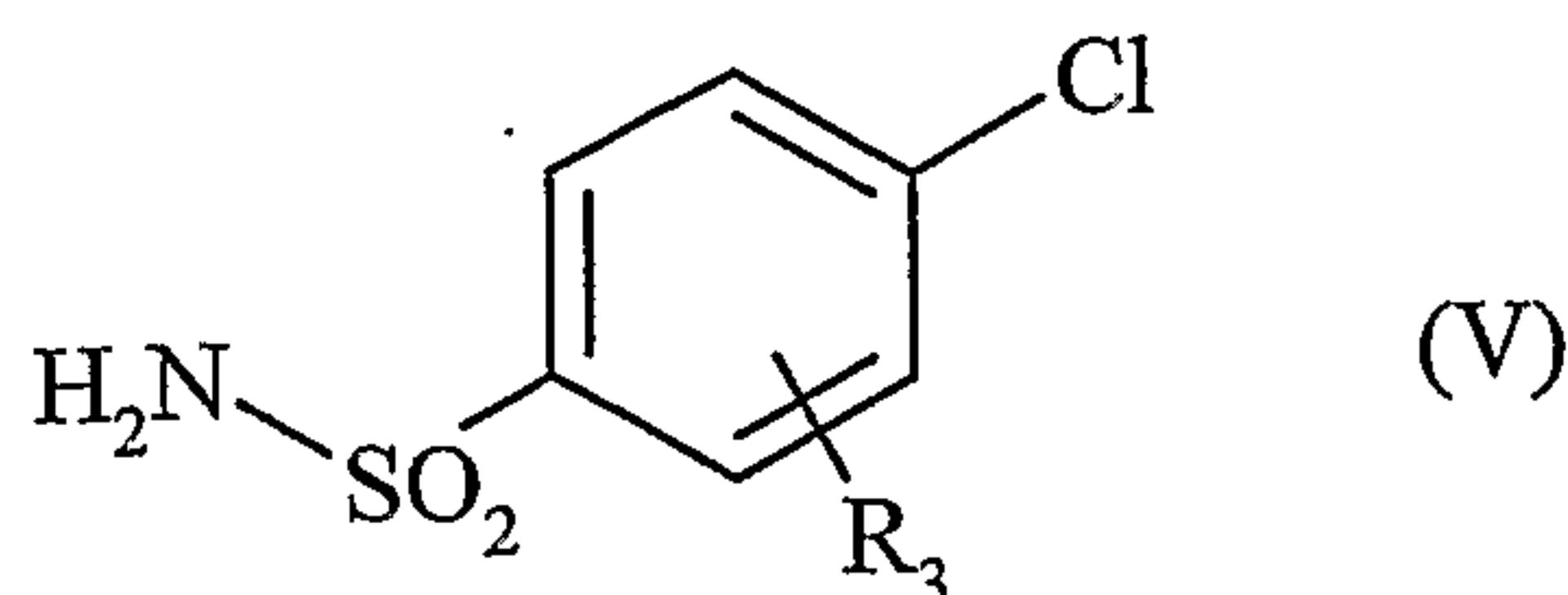
dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique
fusionné de formule (IV) :



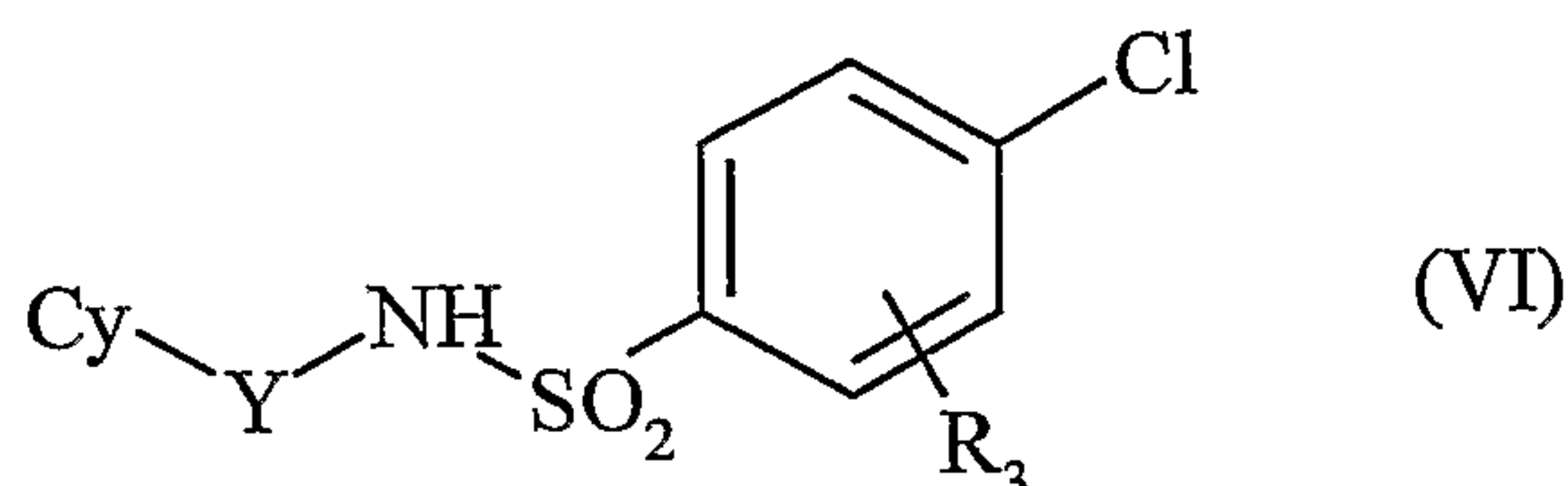
15

dans laquelle A, X, Z₁, Z₂, Z₃ et R₂, sont tels que définis dans la formule (I), le groupement
-Y-Cl étant rattaché en position a du système tricyclique ainsi défini,
composé de formule (III) sur lequel on condense en milieu basique en présence ou non d'un
agent de couplage, le composé de formule (V) :

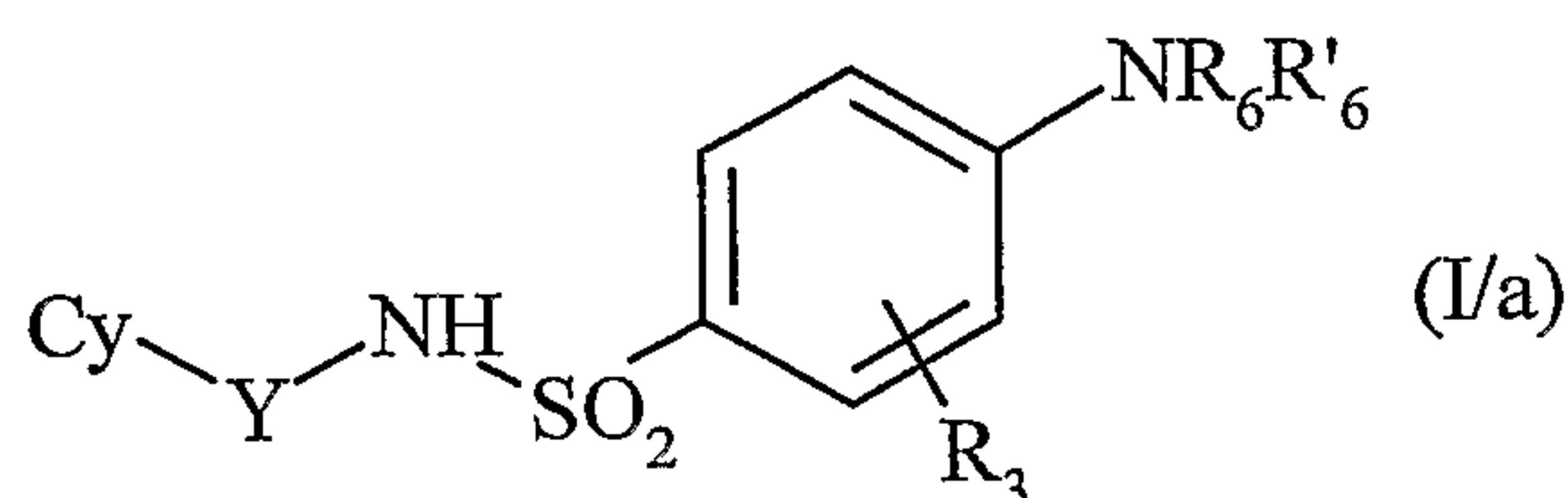
- 30 -



dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I),
pour obtenir le composé de formule (VI) :

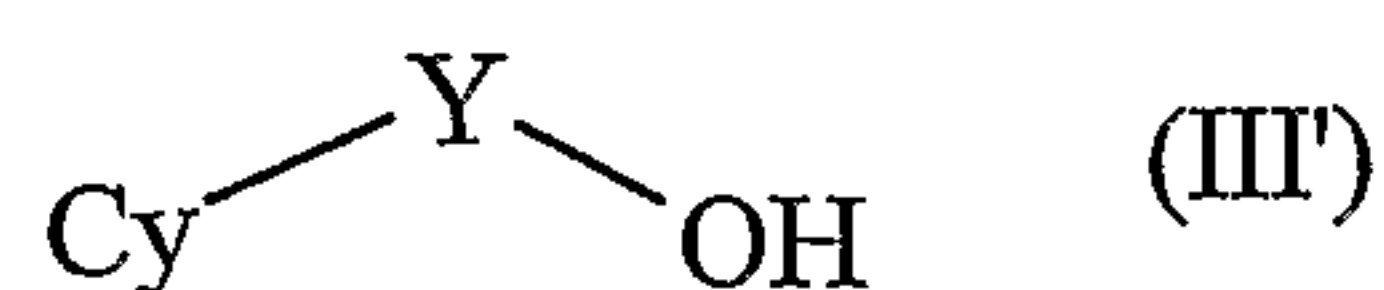


5 dans laquelle Cy, Y et R_3 sont tels que définis précédemment,
sur lequel on condense le composé de formule $HNR_6R'_6$ dans laquelle R_6 et R'_6 sont tels que
définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des
composés de formule (I) :



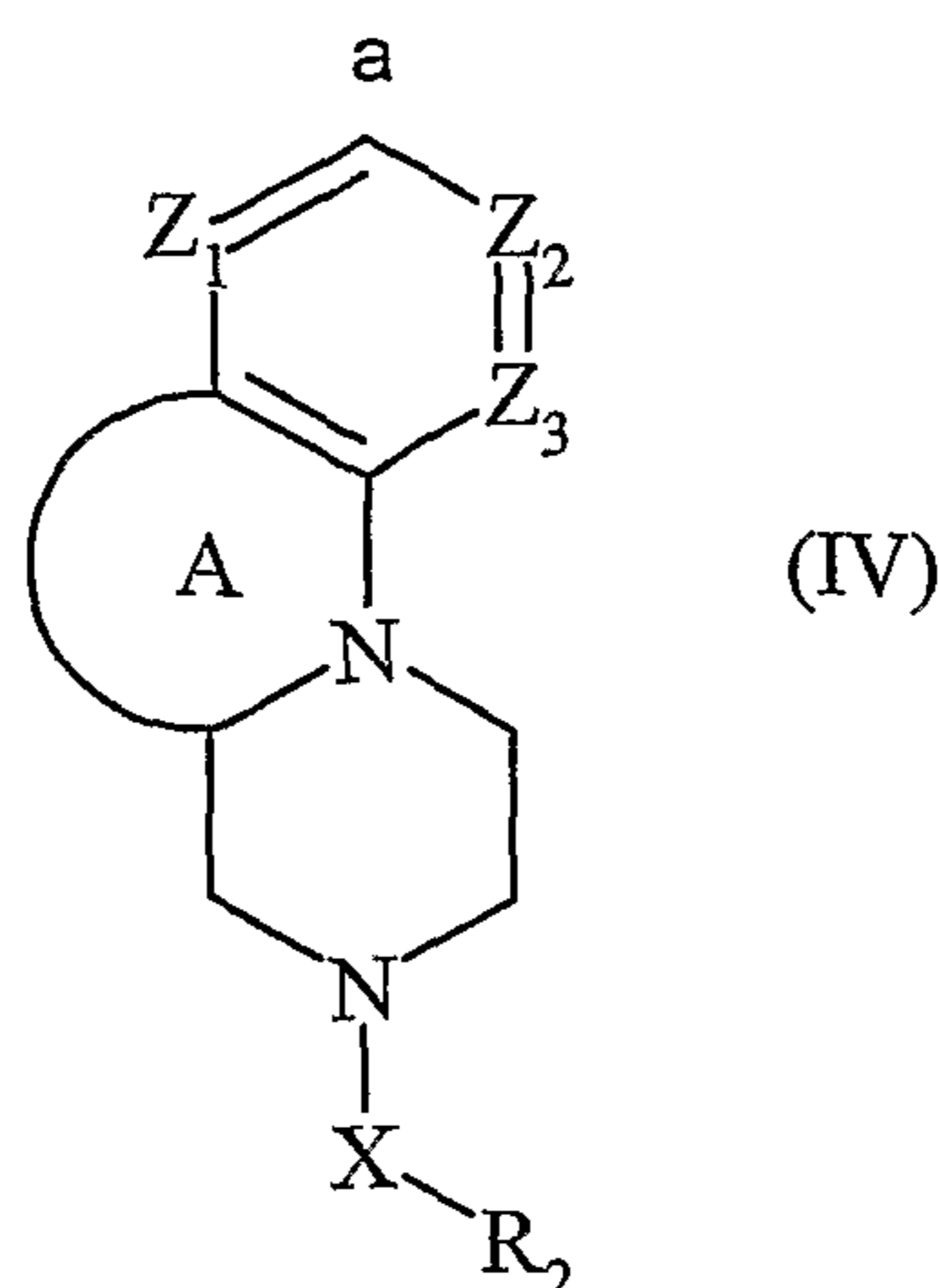
10 dans laquelle Cy, Y, R_3 , R_6 et R'_6 sont tels que définis précédemment,
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on
le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable
et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

15 **10-** Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise
comme produit de départ le composé de formule (III') :

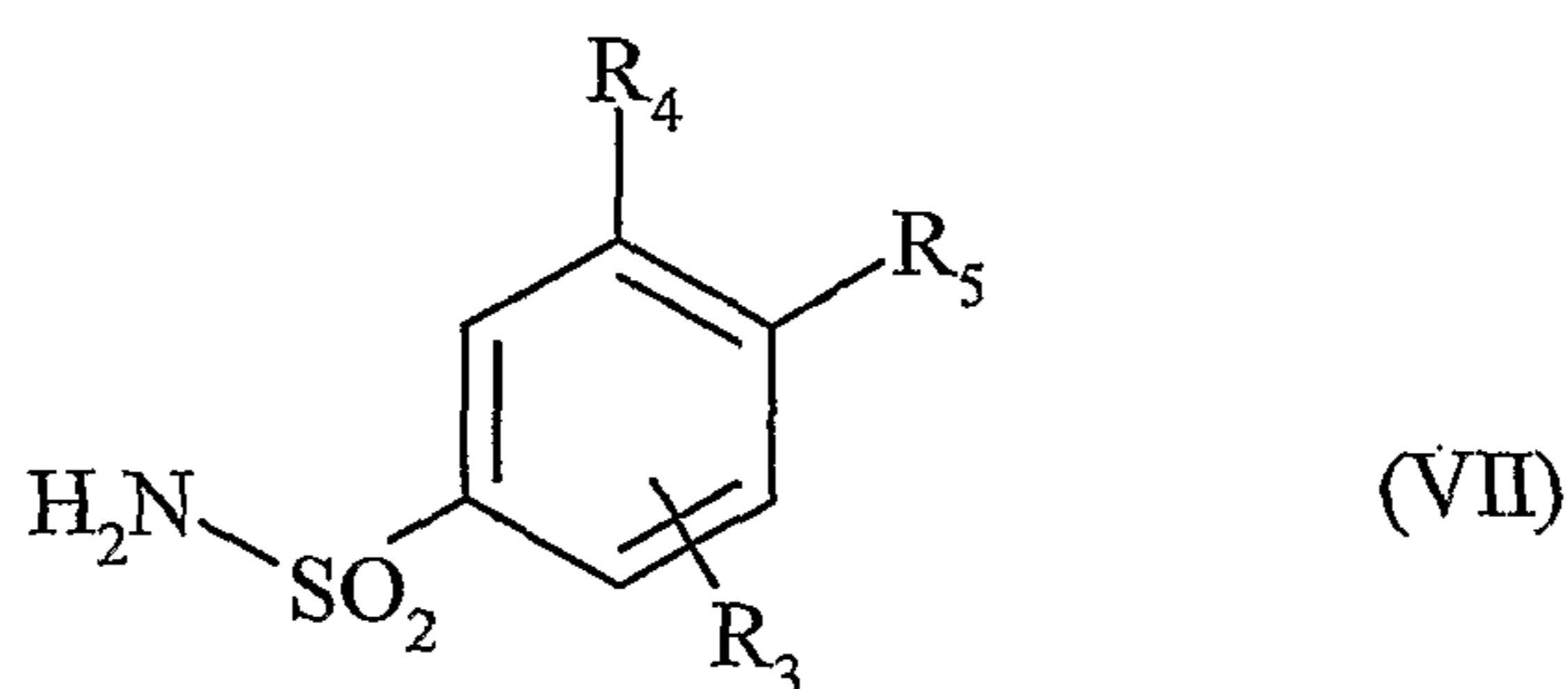


dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (I) et Cy représente un système tricyclique
fusionné de formule (IV) :

- 31 -



dans laquelle A, X, Z₁, Z₂, Z₃ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I), le groupement -Y-OH étant rattaché en position a du système tricyclique ainsi défini, composé de formule (III') sur lequel on condense en milieu basique en présence d'un agent de couplage, le composé de formule (VII) :



dans laquelle R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

11- Compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

12- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utiles pour la fabrication de

- 32 -

médicaments en tant qu'agents pro-apoptotiques.

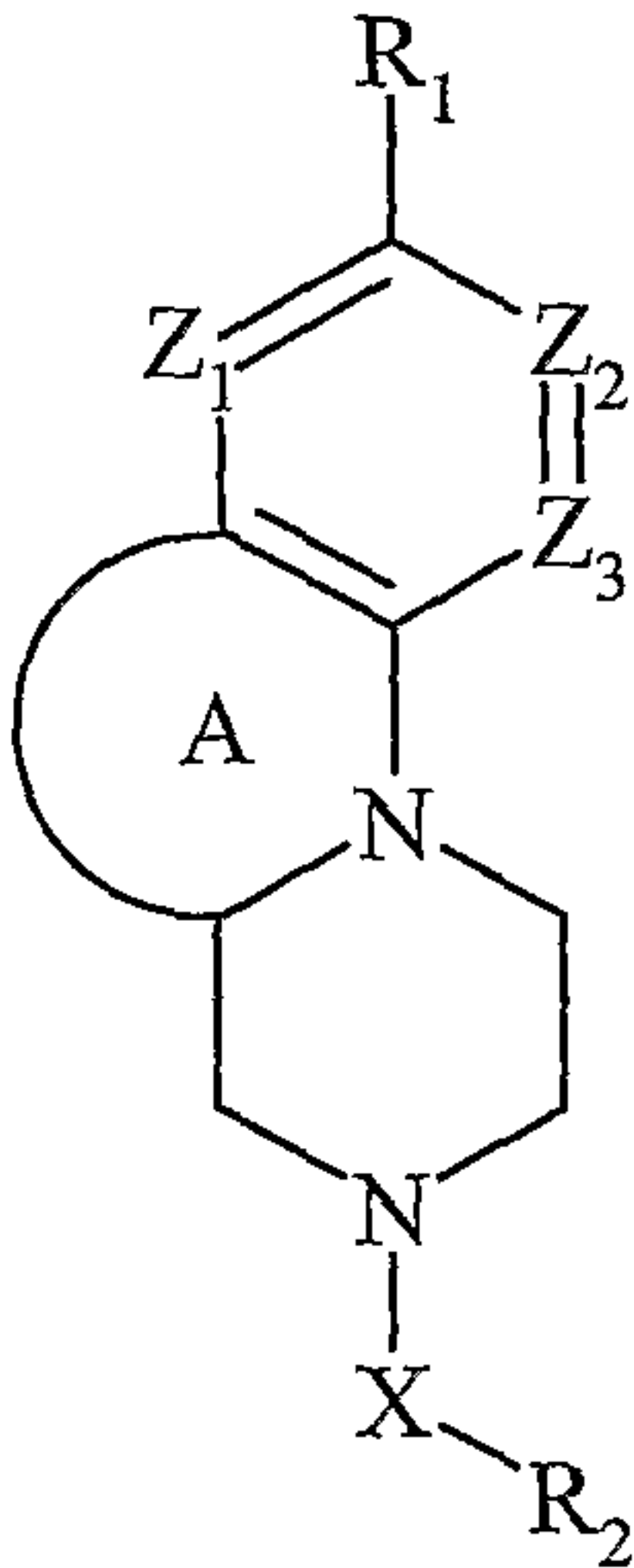
13- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers.

5 **14**- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, des cancers du colon, de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon non à petites cellules, des cancers de la prostate et des cancers du poumon à petites cellules.

10 **15**- Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, ou les inhibiteurs de kinases.

16- Utilisation d'une association selon la revendication 15 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers.

15 **17**- Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers en association avec une radiothérapie.



(I)