



(11) © **1,341,196**  
(21) 387,093  
(22) 1981/10/01  
(45) 2001/03/06  
(52) 260-207.7  
RENVOI 530-5.06

(51) Int.Cl. <sup>7</sup> C07D 209/42; C07K 5/062

(19) (CA) **BREVET CANADIEN** (12)

(54) Procédé de Préparation d'Imino Diacides Substitués

(72) Vincent, Michel, France  
Remond, Georges, France  
Laubie, Michel, France

(73) ADIR, France

(30) (FR) France 80 21095 1980/10/02  
(FR) France 81 06916 1981/04/07

(57) 5 Revendications

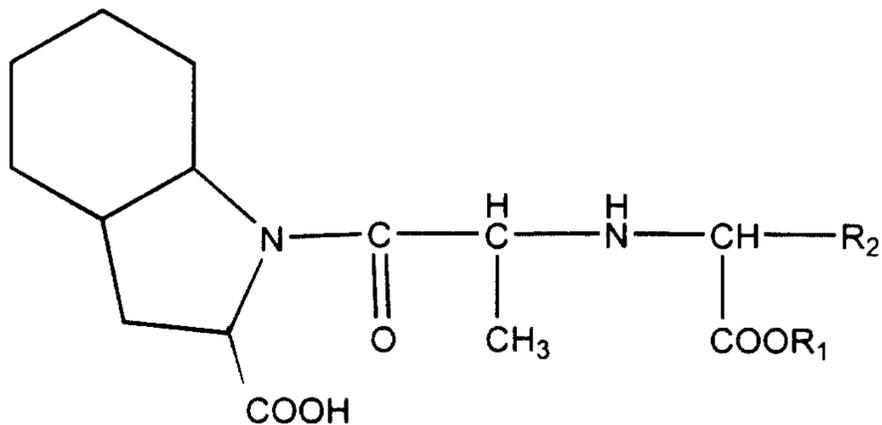
AUCUN DESSIN

MAR 6 2001

1341196

*Précis*

1. Composés répondant à la formule générale



dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone

$R_2$  représente un groupe alkyle linéaire de 1 à 6 atomes de carbone

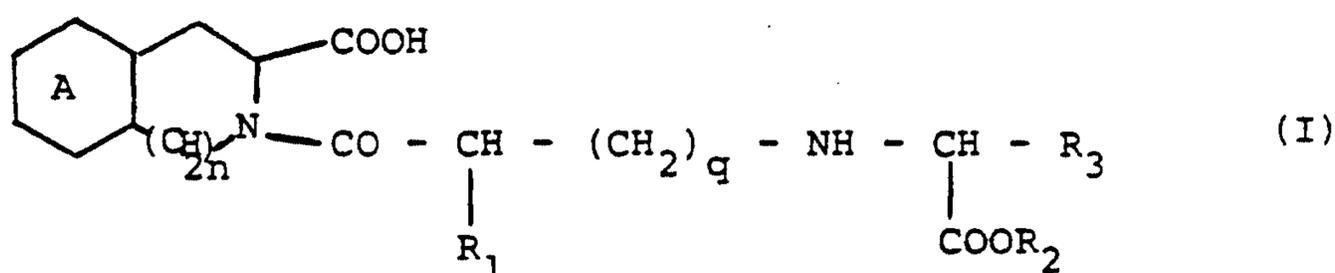
et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables

Ces composés sont utiles comme médicaments.

La présente invention a pour objet de nouveaux imino diacides substitués, plus précisément des acides azabicycloalcane dicarboxyliques substitués et leur procédé de préparation.

5

Spécifiquement, l'invention concerne les composés répondant à la formule générale :



dans laquelle :

10

le cycle A est saturé et  $n = 0$  ou  $1$ , ou bien le cycle A est benzénique et  $n = 1$ ,

$R_1$  représente un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone pouvant porter un groupe amino,

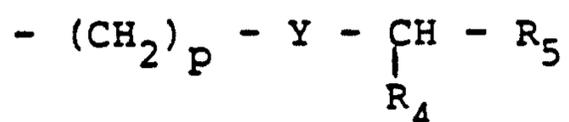
15

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone,

$R_3$  représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, mono-ou di-cycloalkyl-alkyle ou phényl-alkyle ayant au plus au total 9 atomes de carbone, ou bien un groupe

20

alkyle substitué de formule :



25

avec  $R_4 = H$ , alkyle inférieur ( $C_1$  à  $C_4$ ) ou cycloalkyle (de  $C_3$  à  $C_6$ )

$R_5 = H$ , alkyle inférieur ( $C_1$  à  $C_4$ ), cycloalkyle ( $C_3$  à  $C_6$ ) ou alcoxycarbonyle,

$Y = S$  ou  $\text{>N} - Q$  où  $Q = H$ , acétyle ou benzyloxy-carbonyle, et

30

$p = 1$  ou  $2$ , et

$q = 0$  ou  $1$ .

B

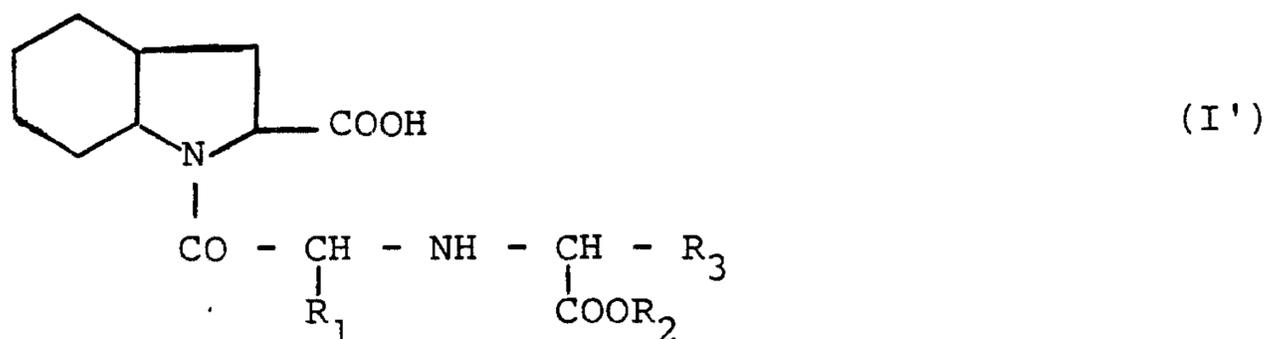


Les composés de l'invention comportent au moins un groupe carboxy et deux dans le cas où  $R_2 = H$  et au moins un groupe aminé salifiable et deux lorsque  $Y = NH$  ou  $R_1 = NH_2 alk.$  L'invention se rapporte donc aussi aux sels des composés de formule générale (I) obtenus avec une base minérale ou organique thérapeutiquement compatible.

L'invention se rapporte également aux sels d'addition des composés de formule (I) obtenus avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible.

Les composés de formule (I) comportent au moins 3 atomes de carbone asymétrique. Selon la position des substituants et le degré d'hydrogénation, il existe 3 à 6 centres d'asymétrie. Les composés racémiques peuvent être dédoublés en leurs mélanges diastéréoisomères ou d'épimères, ou dédoublés en leurs énantiomères de manière connue. Ces divers isomères font partie de l'invention de même que les composés racémiques.

L'invention comprend plus particulièrement les dérivés du perhydroindole (formule I ; A est saturé et  $n = 0$ ) répondant à la formule générale :



dans laquelle les symboles  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la même signification que dans la formule (I), sous leur forme racémique ou d'isomères optiques, ainsi que leurs sels obtenus avec des acides ou des bases thérapeutiquement compatibles.

De plus, on préfère les composés correspondant à la formule (I') dans laquelle  $R_3$  est un groupe alkyle linéaire ou ramifié de  $C_3$  à  $C_8$ , cycloalkyl-alkyle de  $C_4$  à  $C_8$

ou un alkyle substitué  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CHR}_4\text{R}_5$  avec  $\text{R}_4 = \text{H}$  ou alkyle et  $\text{R}_5 =$  alcoxycarbone, les groupes alkyle et alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone. Par ailleurs  $\text{R}_1$  peut être utilement un radical méthyle.

5

Les composés selon l'invention ainsi que leurs sels possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enkephalinases ou la kininase II. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

15

L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

20

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale I ou un de ses sels d'addition, avec une base ou un acide minéral ou organique, en association avec un excipient inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

25

30

En vue de l'emploi en thérapeutique, les composés de formule générale I ou leurs sels sont présentés sous des formes pharmaceutiques convenant pour l'administration par voie intraveineuse ou buccale. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment, outre le principe actif, un ou plusieurs excipients inertes,

35

-4-

non-toxiques convenant pour l'usage pharmaceutique et/ou un agent liant, un agent aromatisant, un agent de délitement, un agent édulcorant, un agent lubrifiant ou bien encore un véhicule liquide adapté à l'administra-  
 5 tion par voie intraveineuse.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir un autre principe actif d'action synergique ou complémentaire.

10

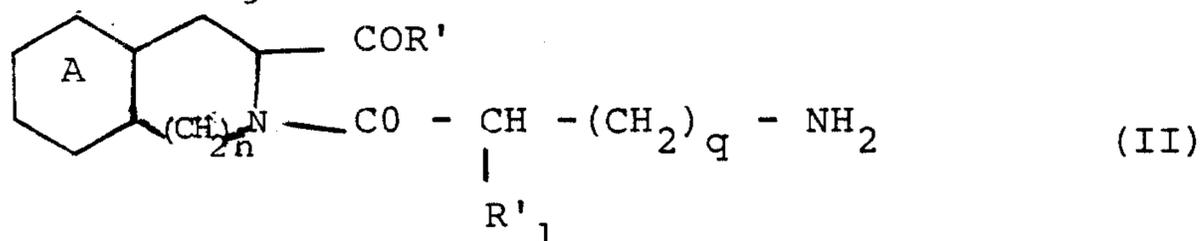
Parmi ces derniers principes actifs, on pourra citer un diurétique et, notamment, un salurétique, comme par exemple un thiazide, un dihydrothiazide, un chlorosulfamide, un acide dihydrobenzofuran 2-carboxylique ou un  
 15 dérivé de l'acide phénoxy acétique. Des exemples de tels composés sont la N (3'-Chloro 4'-sulfamyl benzamido) 2-méthyl indoline, l'acide éthacrynique, le furosémide.

On pourra également ajouter des substances  $\alpha$ -adrénolytiques comme le prazosin ou tout autre antihypertenseur.  
 20

La posologie utile peut varier largement en fonction de l'âge, du poids du patient, de la sévérité de l'indication thérapeutique ainsi que la voie d'administration.  
 25 La voie d'administration préférée est la voie buccale mais la voie intraveineuse est également parfaitement appropriée au traitement de l'hypertension. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonnera de préférence entre 5 et 100 mg.

30

L'invention comprend un procédé d'obtention des composés de formule générale I, selon lequel on soumet un ester d'alkyle d'acide azabicycloalcane di-carboxylique de formule générale II :

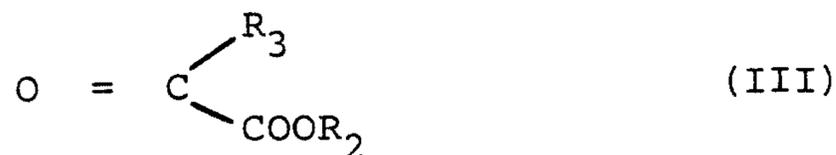


-5-

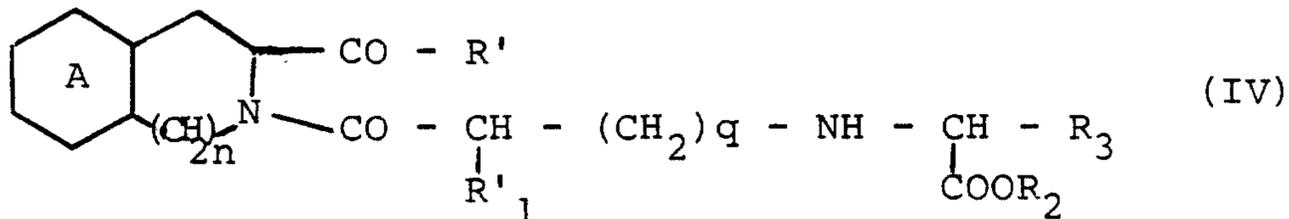
dans laquelle la définition des symboles A, n, q, demeure celle mentionnée précédemment,

5 R'<sub>1</sub> représente un radical alkyle inférieur ou un radical amino-alkyle dont la fonction aminée est protégée par les radicaux habituels tels que par exemple benzyloxy-carbonyl ou tertbutoxycarbonyl,

10 et R' représente un radical hydroxy ou alcoxy inférieur, à une réaction d'alkylation réductive par un composé de formule générale III :



dans laquelle la définition de substituants R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> reste celle mentionnée précédemment, pour obtenir une amine de formule générale IV :



15

dans laquelle R' et R'<sub>1</sub> possèdent la définition fournie précédemment pour la formule II et les symboles R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A, n et q gardent les significations fournies antérieurement,

20

et après alkylation réductive, ce composé intermédiaire obtenu est éventuellement soumis aux procédés de déprotection habituels tels que par exemple saponification totale ou partielle et/ou hydrogénolyse, et est ainsi transformé en composé de formule (I).

25

Les composés de formule générale II sont décrits ou peuvent être synthétisés selon la demande de brevet européen publiée sous le N° 0031741. L'alkylation

réductive ci-dessus utilise le procédé décrit par R.F. BORCH, M.D. BERNSTEIN, et H. DUPONT DURST, JACS 93, 2897 (1971). On la réalise de préférence en milieu alcoolique et en présence d'un agent de déshydratation neutre et d'un cyano-borohydrure minéral ou organique. Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

[N (Carboxy-1 éthyl) (S) alanyl] -2(S) carboxy-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

10

Stade A

Acide tétrahydroisoquinoléine (lévogyre) 3-carboxylique.

15 Dans un ballon à trois tubulures surmonté d'un réfrigérant on introduit 15 g de(S)  $\beta$ -phénylalanine, puis 34 ml d'une solution de formol à 40 % et 105 ml d'acide chlorydrique concentré.

20 On chauffe pendant 30 mn au bain-marie bouillant. On obtient ainsi une solution claire, on laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante et on ajoute alors 15 ml de formol et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe ensuite 3 heures au reflux du solvant. On laisse refroidir puis on sépare le précipité par filtration. Après essorage on le reprend par 200 ml d'eau bouillante et 400 ml d'éthanol chaud. On réunit les solutions qu'on neutralise par addition d'ammoniaque à 10 %.

30 L'acide tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique cristallique. On laisse reposer le mélange cristallin une nuit en glacière puis on sépare le précipité que l'on essore et lave à l'éthanol. On recueille ainsi 17,3 g de produit brut. Le produit est séché sous vide phosphorique.

-7-

Analyse  $C_{10}H_{11}NO_2 = 177$ 

	C %	H %	N %
Calculé	67,78	6,26	7,90
5 Trouvé	66,87	6,20	7,96

Spectre\_IR

10	$NH_2^+$	Bande à 2800 - 2400 $cm^{-1}$
	$COO^-$	Bande carbonyle à 1630 $cm^{-1}$

Pouvoir\_rotatoire

15  $\alpha_D = -108^\circ$  (c = 2,2 NaOH normal)

Stade\_B

Chlorhydrate de tétrahydro - 1,2,3,4 isoquinoléine (S)  
3-carboxylate de méthyle.

20 Dans un ballon à trois tubulures on charge successivement 5 g d'acide tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique et 30 ml de méthanol. A cette suspension on ajoute par coulée tout en évitant que la température ne dépasse  $0, + 5^\circ$ , 6 g de chlorure de thionyle.

25 L'addition dure environ 10 minutes. Après achèvement de cette addition, on maintient l'agitation pendant 2 heures à température ambiante, puis on porte au reflux du solvant 1 heure et demie. Une fois le mélange complètement dissous, on arrête le chauffage puis

30 on évapore à sec. Le résidu est repris au méthanol à trois reprises et amené ensuite à sec. On recueille enfin 8 g de cristaux incolores que l'on purifie par trituration avec de l'éther. On sépare les cristaux par filtration, on les essore, on les lave à l'éther  
35 et on les sèche. On obtient ainsi 6g4 de chlorhydrate de tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylate de méthyle.

	<u>Analyse</u> C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> ClH = 227,69			
	C	H	N	Cl %
Calculé	58,03	6,20	6,15	15,57
Trouvé	57,79	6,46	6,38	15,67

5

Spectre\_IRBande carbonyle à 1735 cm<sup>-1</sup>Bande NH<sub>2</sub><sup>+</sup> à 2800 - 2400 cm<sup>-1</sup>

10

Stade\_C

Terbutoxycarbonyl (S) alanyl - 2(S) méthoxycarbonyl -3  
tétrahydro-1,2,3,4, isoquinoléine.

- 15 6,01 g (0,0264 mol) de chlorhydrate préparé au stade précédent sont dissous dans 50 ml d'eau et la solution alcalinisée à pH 11 par NH<sub>4</sub> OH puis extraite par 2 fois 50 ml d'éther sulfurique. Les solutions étherées réunies sont séchées sur sulfate de calcium, filtrées et évaporées
- 20 à sec. L' amino ester résiduel (5,04 g) est dissous dans 30 ml de diméthylformamide et cette solution ajoutée à une solution agitée de 5 g (0,0264 mol) de terbutoxycarbonyl (S) alanine dans 30 ml de diméthylformamide refroidie à 0, + 5°C. A la solution obtenue sont ajoutées
- 25 successivement 3,6 g (0,0264 mol) d'hydroxy-1 benztriazole dissous dans 40 ml de diméthylformamide puis 5,45 g (0,0264 mol) de dicyclohexylcarbodiimide dissous dans 30 ml de chloroforme.
- 30 La masse réactionnelle est agitée pendant 18 h en laissant remonter à température ambiante. La dicyclohexylurée formée est filtrée et le filtrat évaporé à sec sous 0,1 mm Hg laisse un résidu qui est redissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle et filtré à nouveau pour séparer un second jet de dicyclohexylurée. Le filtrat est
- 35 lavé successivement par 80 ml de solution aqueuse

-9-

saturée de NaCl, 2 X 40 ml de solution aqueuse d'acide  
citrique à 10 %, à nouveau 80 ml de solution aqueuse  
saturée de NaCl, 2 X 40 ml de solution aqueuse saturée  
de  $\text{CO}_3 \text{HNa}$ , enfin par NaCl en solution aqueuse saturée  
5 jusqu'à neutralité.

La phase organique est séchée sur  $\text{SO}_4 \text{Ca}$ , filtrée et  
évaporée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est  
le produit attendu :

10

Poids : 9,1 g (95 %)  
Point de fusion : 98 - 100° (Kofler)

15

	<u>Analyse</u> $\text{C}_{19} \text{H}_{26} \text{N}_2 \text{O}_5$		
	C	H	N %
Calculé	62,97	7,23	7,73
Trouvé	63,15	7,05	7,97

20 Stade\_D

Terbutoxycarbonyl (S) alanyl -2 (S) carboxy -3 tétrahy-  
dro- 1,2,3,4 isoquinoléine.

1,45 g (0,004 mol) de composé préparé au stade précédent  
sont dissous dans 20 ml de méthanol et la solution obte-  
25 nue additionnée de 4,4 ml (0,004 mol) de soude aqueuse  
normale.

La solution est abandonnée 20 heures à température am-  
biente. Le méthanol est évaporé sous vide de la trompe  
30 à eau et le résidu repris par 20 ml d'eau. Après extrac-  
tion des insaponifiables par l'acétate d'éthyle, la phase  
aqueuse est acidifiée par 4,4 ml de HCl normal. Le pré-  
cipité formé est extrait par 2 X 20 ml d'acétate d'éthyle  
qui est séché sur  $\text{SO}_4 \text{Ca}$ , filtré et évaporé. Le résidu  
35 obtenu est le produit cherché :

-10-

Poids : 1,3 g (93 %)

Analyse C<sub>18</sub> H<sub>24</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub>

	C	H	N %
5			
	Calculé	62,05	6,94
	Trouvé	61,54	6,93
			8,04
			7,78

10 Stade E

(S) alanyl -2 (S) carboxy - 3 tétrahydro -1,2,3,4 iso-quinoléine.

1,1 g (0,00316 mol) de dérivé préparé au stade précédent sont agités à + 5°C avec 4,5 ml d'acide trifluoroacétique à l'abri de l'humidité.

La solution obtenue est concentrée à sec sous 0,1 mm Hg. Le résidu cristallin hygroscopique d'évaporation est le produit cherché, sous forme de trifluoroacétate solvaté par 0,5 mol d'acide trifluoroacétique :

Poids : 1,3 g (98 %)

Analyse C<sub>32</sub> H<sub>35</sub> F<sub>9</sub> N<sub>4</sub> O<sub>12</sub>

	C %	H %	N %
25			
	Calculé	45,83	4,21
	Trouvé	45,99	4,62
			6,68
			6,55

0,7 g (0,0019 mol) de trifluoroacétate précédent sont transformés en 0,45 g (94 %) d'acide aminé libre correspondant, par passage sur 50 g de résine sulfonée (Dowex\* 50 W x 8 H<sup>+</sup>) puis élution par 500 ml d'ammoniaque normal.

Point de fusion : 170° C avec décomposition

\* Marque de commerce

Stade\_F

[N (carboxyl-1 éthyl) (S) alanyl] -2 (S) carboxy -3 tétra-  
 hydro -1,2,3,4 isoquinoléine, 0,849 g (0,0034 mol) de  
 (S) alanyl -2 carboxy -3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinolé-  
 5 ine sont dissous en présence de 1,9 g (0,0216 mol) d'a-  
 cide pyruvique à 25° C dans 22 ml de soude normale et  
 50 ml de tampon pH 7 prélevés sur une solution préparée  
 à partir de 50 ml de solution 0,1 molaire de phosphate  
 monosodique et 29,1 ml de soude décimormale. 0,45 g  
 10 (0,0072 mol) de cyanoborohydrure de sodium sont ajou-  
 tés en une fois. Le mélange réactionnel est abandonné  
 22 h à la température ambiante.

L'excès de cyanoborohydrure de sodium est décomposé  
 15 par addition de 6 ml d'acide chlorhydrique concentré.  
 La solution obtenue est passée sur résine échangeuse  
 d'ion (Dowex 50 H<sup>+</sup>). Après élution à l'eau distillée de la  
 résine jusqu'à absence d'ion chlore, le produit fixé sur  
 la résine est déplacé en éluant par 1 l de solution a-  
 20 queuse normale d'ammoniaque. La solution ammoniacale  
 est concentrée à sec sous vide de la trompe à eau.  
 Le résidu d'évaporation est le sel monoammonique du  
 produit cherché. Poids obtenu : 0,8 g (69,7 %)

25 Analyse C<sub>16</sub> H<sub>23</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub>

	C %	H %	N %
Calculé	56,96	6,64	12,95
Trouvé	57,79	6,69	12,70

30

EXEMPLE 2

{(carboxy-1 éthyl amino)-3 [(RS) méthyl-2 propanoyl]} - 2  
 (S) carboxy-3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine.

Préparé comme dans l'exemple 1 (stade C) à partir d'acide terbutoxycarbonylamino -3 (RS) méthyl -2 propanoïque et de (S) méthoxycarbonyl -3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine.

5

La [terbutoxycarbonylamino-3 (RS) méthyl-2 propanoyl] -2 (S) méthoxycarboxyl-3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine obtenue est saponifiée par la soude aqueuse en utilisant la méthode de l'exemple 1 (stade D).

10

La [terbutoxycarbonylamino-3 (RS) méthyl-2 propanoyl] -2 (S) carboxy-3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine obtenue est traité par l'acide trifluoroacétique selon la méthode de l'exemple 1 (stade E), fournissant le trifluoroacétate de [amino-3 (RS) méthyl-2 propanoyl] -2 (S) carboxy -3 tétrahydro 1,2,3,4 isoquinoléine, qui est transformée en chlorhydrate par dissolution dans HCl normal en excès et concentration à sec.

15

20

Analyse C<sub>14</sub> H<sub>19</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>3</sub>

	C	H	N	Cl %
Calculé	56,28	6,41	9,38	11,87
Trouvé	56,44	6,59	9,04	11,94
25	56,94	6,62	8,97	11,87

30

1,3 g (0,005 mol) de [(RS) méthyl-2 amino -3 propanoyl] -2 (S) carboxy-3 tétrahydro-3 1,2,3,4 isoquinoléine obtenu au stade précédent sont dissous dans 20 ml de méthanol contenant 0,009 mol d'HCl et 0,515 g d'acide pyruvique à 94 % (0,0055 mol). La solution est hydrogénée sous 0,5 bar en présence de 1 g de charbon palladié à 10 %. Environ la moitié de la quantité théorique d'hydrogène est absorbée en 1 heure. La suspension est filtrée, le filtrat est additionné de 0,515 g d'acide pyruvique puis neutralisé par la triéthylamine à pH 7,2. Après addition de 1 g de charbon palladié à 10 %, 35

-13-

la suspension est à nouveau hydrogénée sous 0,5 bar jusqu'à disparition de l'amine primaire de départ que l'on contrôle par C.C.M. en révélant cette amine par la ninhydrine.

5

Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat concentré est dissous dans 25 ml d'eau et passé sur 125 ml de résine échangeuse d'ion (Dowex 50 H<sup>+</sup>). Le produit fixé sur la résine est élué par 500 ml de solution aqueuse normale d'ammoniaque puis 260 ml d'eau distillée. Les éluats réunis sont évaporés à sec. Le résidu d'évaporation est le produit cherché sous forme de sel mono-ammonique.

Poids obtenu : 0,6 g

15

Analyse C<sub>17</sub> H<sub>25</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub>

	C %	H %	N %
20 Calculé	58,11	7,17	11,43
Trouvé	58,91	6,93	11,96

EXEMPLE 3

25 {N- [(RS) carboxy-1 éthyl] (S) alanyl} -1 carboxy -2 perhydroindole

Stade\_A

(RS) carboxy -2 indoline

30 31,5 g de cette indoline (86 %) sont obtenus par saponification dans 250 ml de soude normale et 150 ml d'éthanol pendant 18 h à la température ambiante de 43 g (0,224 mol) d'ester éthylique correspondant préparé selon E. J. COREY et al (J. Amer. Chem. Soc. 1970 92, p. 2476).

35

La solution hydroalcoolique est concentrée au 1/2, neutralisée par 25 ml d'acide chlorhydrique 10 N; le précipité

-14-

formé est filtré, lavé à l'eau et séché.

L'acide brut est purifié par passage sur une colonne de résine échangeuse d'ion (Dowex 50 W x 8 H<sup>+</sup>) et élution  
 5 par l'ammoniaque aqueuse 2 N. Le sel d'ammonium obtenu est dissous dans le minimum d'eau et l'acide précipité  
 a la quantité théorique d'HCl. Il est essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

10            Analyse (du sel d'ammonium) C<sub>9</sub> H<sub>12</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>

	C %	H %	N %
Calculé	59,99	6,71	15,54
Trouvé	60,22	6,71	15,06
15	59,93	6,71	15,29

Stade\_B

(S) carboxy -2 indoline  
 60,5 g (0,37 ml de (DL) carboxy -2 indoline préparé au  
 20 Stade A sont ajoutés à une solution de 44,9 g (0,37 mol) de (+) α-méthyl-benzylamine dans 400 ml d'éthanol anhydre. Le précipité obtenu est essoré et digéré dans 350 ml d'isopropanol anhydre au reflux. Après refroidissement la suspension est filtrée, le précipité est lavé par  
 25 un peu d'isopropanol et séché.

Poids obtenu de (L) carboxy -2 indoline, sel de (+) α-méthyl benzylamine 29,8 g.

30             $\alpha_D^{21} = 5,3^\circ$  (C = 1 % éthanol).

La (S) carboxy -2 indoline est préparé avec un rendement théorique par dissolution de 10 g du sel précédent (0,029 mol) dans 50 ml d'eau et acidification par 29 ml d'acide chlorhydrique normal.

Le précipité est essoré, lavé à l'eau, distillé et séché. Pureté optique : 96 % (C.P.V. après dérivation sous forme d'amide de l'acide (-) camphanique).

5 La (R) carboxy -2 indoline a été obtenue par le même procédé à partir de (RS) carboxy indoline et de (-)  $\alpha$ -méthyl benzylamine.

10 Les configurations absolues des acides (S) et (R) ont été déterminées, comme suit :

15 - Des quantités analytiques (environ 0,5 g) de chacun des acides sont transformés en esters éthyliques par traitement par le chlorure de thionyle et l'éthanol selon le procédé décrit au Stade C.

20 - Les esters sont réduits par l'hydrure de lithium aluminium selon E.J. COREY (loc. Cit) en alcools primaires correspondants, qui sont identifiés par leur pouvoir rotatoire aux alcools décrit par E.J. COREY dont les configurations absolues respectives sont connues.

#### Stade C

25 (S) éthoxycarbonyl -2 perhydroindole  
11 g de (L) carboxy -2 indoline, sel de (+) $\alpha$ -méthyl benzylamine (0,032 mol) préparé au Stade B sont dissous dans 100 ml d'eau et transformés en acide correspondant par addition de 32 ml d'HCl N. L'acide est essoré, lavé à l'eau et séché en dessiccateur sur anhydride  
30 phosphorique, puis mis en suspension dans 50 ml d'éthanol anhydre. A 0, + 5°, 3,9 ml de chlorure de thionyle sont ajoutés en 10 minutes sous agitation et l'agitation est maintenue 1 heure à 25°C puis 1 heure à 50°C.

35 Le mélange est abandonné la nuit à 25°, puis concentré à sec sous vide de la trompe à eau à 40° et repris par 50 ml de benzène anhydre et essoré.

Le chlorhydrate de (S) éthoxycarbonyl -2 indoline obtenu est hydrogéné en solution dans 150 ml d'eau en présence de 2 g de charbon palladié pendant 8 heures à 45° C sous 50 kg/cm<sup>2</sup>.

5

Après refroidissement et filtration du catalyseur, le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est le produit cherché sous forme de chlorhydrate.

10

Poids : 6,9 g (93 %)

	<u>Analyse</u> C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> Cl NO <sub>2</sub>			
	C %	H %	N %	Cl %
Calculé	56,52	8,62	5,99	15,17
Trouvé	55,52	8,53	5,96	15,16

15

#### Stade D

N [(S) t -Boc alanyl](S) éthoxycarbonyl -2 perhydroindole.

Une solution comprenant 3 g (0,0128 mol) de chlorhydrate de (S) éthoxycarbonyl -2 perhydroindole préparé au stade précédent (C), 15 ml de diméthylformamide (D.M.F.) séché et 1,8 ml de triéthylamine, est ajoutée à une solution refroidie à + 5° C et agitée de 2,42 g (0,0128 mol) de t - Boc (L) alanine dans 15 ml de D.M.F. Au mélange obtenu sont additionnées successivement une solution de 1,7 g (0,0128 mol) de N -hydroxy benz-triazole dans 20 ml de D.M.F. puis une solution de 2,64 g (0,0128 mol) de dicyclohexyl carbodiimide dans 15 ml de chloroforme sec.

30

Après 65 heures d'agitation à 25°, la dicyclohexylurée formée est filtrée et lavée à l'acétate d'éthyle. Les filtrats réunis sont lavés successivement par 80 ml de solution aqueuse saturée de NaCl, 2 fois 40 ml de solution concentrée d'acide citrique, 2 fois 40 ml de solution aqueuse saturée de CO<sub>3</sub>H Na, puis à nouveau

35

-17-

2 fois 40 ml de solution de NaCl.

La solution organique est séchée sur  $\text{SO}_4\text{Ca}$ , filtrée, concentrée à sec sous vide de la trompe à eau, le résidu  
 5 est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution est filtrée pour éliminer les dernières traces de dicyclohexylurée, et le filtrat concentré à sec laisse un résidu qui est le produit cherché, sous forme d'une huile très visqueuse.

10

Poids : 3,8 g (81 %)

Analyse  $\text{C}_{19} \text{H}_{32} \text{N}_2 \text{O}_5$

15

	C %	H %	N %
Calculé	61,93	8,75	7,60
Trouvé	61,76	8,56	7,77

20

Stade\_E

N [(S) t - Boc alanyl ] (S) carboxy -2 perhydroindole

25

3,6 g (0,0098 mol) d'ester obtenu au Stade D sont dissous dans 30 ml de méthanol en présence de 11 ml de solution aqueuse normale de soude.

30

Après 20 heures à 25°, le méthanol est évaporé sous vide de la trompe à eau et 60 ml d'eau sont ajoutés. La solution est lavée par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle pour éliminer les insaponifiables puis acidifiée par 11 ml d'acide chlorhydrique N. Le précipité blanc formé est extrait par 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle, qui sont réunis et lavés à l'eau, séchés sur  $\text{SO}_4\text{Ca}$ , filtrés et concentrés à sec. Le résidu est  
 35 le produit cherché.

-18-

Poids : 1,9 g (57 %)

Analyse  $C_{17} H_{28} N_2 O_5$ 

5		C %	H %	N %
	Calculé	59,98	8,29	8,23
	Trouvé	59,10	8,16	7,81

10 Stade\_F

(S) alanyl-1 (S) carboxy -2 perhydroindole

1,6 g (0,0047 mol) d'acide préparé au stade précédent (E) sont agités à 0, + 5°C en solution dans 10 ml d'acide trifluoroacétique pendant 1 heure, puis pendant 15 minutes supplémentaires à température ambiante.

Après évaporation à sec sous vide de la pompe à palettes, le résidu dissous dans 15 ml d'eau est passé sur une colonne de résine échangeuse d'ion (Dowex W + 8H<sup>+</sup>). La colonne est éluée par 1 l d'ammoniaque aqueuse 2 N. Les éluats sont concentrés à sec sous vide. Le résidu obtenu est le produit cherché.

25 Poids : 0,90 g (95 %)

Analyse  $C_{12} H_{20} N_2 O_3$ 

		C %	H %	N %
30	Calculé	59,98	8,39	11,10
	Trouvé	58,53	8,24	11,43

Stade\_G

{ N [(RS) carboxy -1 éthyl] (S) alanyl } -1. (S) carboxy -2 perhydroindole.

0,7 g (0,00291 mol) de N (S) alanyl (S) carboxy -2  
perhydroindole préparé au stade précédent (F) et  
1,67 g (0,0183 mol) d'acide pyruvique sont dissous  
dans 18 ml de soude aqueuse normale et 40 ml de tampon  
5 pH 7, la solution obtenue est soumise à la réduction  
par 0,400 g (0,0064 mol) de cyanoborohydrure de sodium  
comme décrit dans l'exemple 1 stade F.

Après traitement par l'acide chlorhydrique concentré  
10 et passage sur résine échangeuse d'ion (Dowex 50 H<sup>+</sup>),  
l'éluat ammoniacal final évaporé à sec, laisse 0,76 g  
(79 %) de résidu qui est le produit cherché sous  
forme de sel monoammonique.

15 Analyse C<sub>15</sub> H<sub>27</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub>

	C %	H %	N %
Calculé	54,70	8,26	12,76
Trouvé	54,10	7,78	12,77

20

EXEMPLE 4

N - [ { (R,S) éthoxycarbonyl -1 ethylthio } -2 (RS) étho-  
xycarbonyl -1 ethyl ] (S) alanyl -1 (S) carboxy-2 per-  
25 hydroindole.

1 g (4,17 m mole) de (S) alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydro-  
indole, préparé comme décrit dans l'exemple 3 stade F  
et 4,72 g (19 m mole de (RS) éthoxycarbonyl-1 ethylthio  
30 pyruvate d'éthyle sont dissous dans 50 ml d'éthanol any-  
dre en présence de 15g de tamis moléculaire 4 Å. Après 45  
minutes d'agitation à température ambiante, 0,25g de Cya-  
noborohydrure de sodium en solution dans 2,25 ml d'étha-  
nol anhydre sont ajoutés en 6 heures.

Après séparation du tamis moléculaire par filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu dissous dans 100ml d'éther sulfurique. La solution est extraite par 2 x 100 ml d'eau distillée, puis séchée sur sulfate de calcium, filtrée et chromatographiée sur 200 g de silice (Merck\* F 254) en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol 180/20. 0,5 g (25 %) de produit cherché sont obtenus sous forme de sel sodique.

10

Analyse       $C_{22} H_{35} N_2 Na O_7 S$

	C %	H %	N %	S %
15 Calculé	53,43	7,13	5,66	6,48
Trouvé	53,28	7,09	5,19	5,92

Le [(RS) éthoxycarbonyl -1 ethylthio] pyruvate d'éthyle intermédiaire est préparé par condensation du bromo-pyruvate d'éthyle avec le (RS) thiolactate d'éthyle en présence de pyridine selon le procédé décrit pour des dérivés voisins dans le J. of Heter. Chem. (1973) 10/4 p. 679-681)

25  $E_{15} = 165-170$

Rdt 67 %

EXEMPLE 5

30 N - [(ethoxycarbonylméthylthio) -2 (RS) ethoxycarbonyl-1 éthyl] - (S) - alanyl -1 (S) carboxy-2 perhydroindole.

35 Préparé comme dans l'exemple 4 à partir de 1 g (4,17 m mole) de (S) alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydro indole, 4,45 (1,9 mole) de carbethoxy methyl thio pyruvate d'éthyle et 0,25 g de cyanoborohydrure de sodium.

\* Marque de commerce

Après purification par chromatographie, on obtient 0,26 g (14 %) de produit cherché.

Analyse C<sub>21</sub> H<sub>34</sub> N<sub>2</sub> O<sub>7</sub> S

5

	C %	H %	N %	S %
Calculé	55,00	7,47	6,11	6,99
Trouvé	54,71	7,32	5,94	7,01

10

Le carbéthoxy méthyl mercapto pyruvate d'éthyl intermédiaire est préparé par condensation du bromopyruvate d'éthyle avec le thioglycolate d'éthyl selon le procédé décrit par la référence citée dans l'exemple 4.

E<sub>15</sub> = 165 - 175 Rdt 50 %.

15

EXEMPLE 6

[N - {N- (benzyloxy carbonyl) N- (dicyclopropylmethyl) amino} - 3 (RS) ethoxy carbonyl-1 propyl} (S) alanyl] -1 (S) carboxy -2 perhydro indole.

20

Préparé comme dans l'exemple 4 à partir de 0,6 g de (S) alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydroindole, 4,3 g de [N (benzyloxycarbonyl) dicyclopropylamino] - 4 oxo-2 butyrate d'éthyle et 0,15 g de cyanoborohydrure de sodium.

25

Après purification par chromatographie, on obtient 1 g (67 %) de produit cherché.

Analyse C<sub>33</sub> H<sub>47</sub> N<sub>3</sub> O<sub>7</sub>

30

	C %	H %	N %
Calculé	66,31	7,93	7,03
Trouvé	66,11	7,83	7,22

35

Le [N (benzyloxycarbonyl) dicyclopropylamino] -4 oxo-2 butyrate d'éthyle intermédiaire est préparé en 6 étapes de la façon suivante :

Etape 1 : condensation du bromocétaldéhyde diéthyl-  
lacétal sur le dithiannyl-2 carboxylate d'éthyle selon  
(E.D. ELIEL J. Org. Chem. (1972) vol. 37 2 p. 505-50  
Rdt : 57 % E 0,07 = 130 -135° C.

5

Etape 2 : le (diethoxy-2, 2 éthyl-1) -2 carbethoxy-2  
dithiane-1,3 obtenu est transformé en semi carbazone de  
1 (oxo-2 éthyl-1) -2 carbethoxy-2 dithiane-1,3 par agi-  
tation avec une solution de chlorhydrate de semicarba-  
zide dans l'eau à température ambiante pendant 24 h. La  
semicarbazone obtenue avec un rendement de 88 % a un  
point de fusion (Kofler) de 183°C.

10

Etape 3 : cette semicarbazone est transformée en aldéhyde  
de correspondant par agitation avec de l'acide pyruvi-  
que en solution hydroacétique selon (R.E. BEYLER et  
al. J. Ann. Chem. Soc. (1960) 82 p. 175) E<sub>0,8</sub> = 140 -  
145° C  
Rdt : 50 %

15

20

Etape 4 : l'aldéhyde précédent est condensé avec la  
dicyclopropylméthylamine et l'imine obtenue soumise  
à réduction selon le procédé décrit par J.W LOWN et  
S. ITOH (can. J. Chem. (1975) 53 p. 960), fournissant  
ainsi le [(dicyclopropylméthylamino) -2 ethyl] -2  
carbethoxy-2 dithiane-1,3 avec un rendement de 65 %.  
Son chlorhydrate fond à 150° (K).

25

Etape 5 : Le dérivé obtenu à l'étape précédente est sou-  
mis à l'action du chloroformiate de benzyle selon le  
procédé décrit dans "Chemistry of the aminoacides"  
vol. 2 p. 895 par GREENSTEIN et WINITZ (Wiley Editeur).  
Le { [N(benzyloxycarbonyl) dicyclopropylméthylamino] -2  
éthyl-1) } -2 carbethoxy-2 dithiane-1,3 est une huile  
visqueuse obtenue avec un rendement de 93 %.

30

35

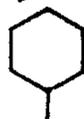
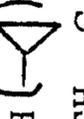
Etape 6 : Sous l'action du N-bromo succinimide en solution hydroacétonique, le dérivé obtenu au stade précédent est transformé en [N(benzyloxycarbonyl)dicyclopropyl amino]-4 oxo-2 butyrate d'éthyle avec  
5 un rendement de 70 %, selon le procédé décrit par E.J. COREY (J. Org. Chem. (1971) 36,3553-60).

Les composés préparés dans les exemples précédents ainsi que d'autres composés de formule (I) préparés  
10 de manière semblable ont été rassemblés dans le tableau suivant. Par commodité, les symboles A et n ne sont mentionnés que pour les valeurs A = cycle benzénique et n = 1. Pour tous les autres composés A signifie cycle saturé et n = 0 (perhydroindole de  
15 formule I') .

Le tableau donne les valeurs caractéristiques des composés en infra-rouge (IR) et résonance magnétique nucléaire (RMN) :

s est pour singulet,  
20 d est pour doublet,  
q est pour quadruplet,  
m pour multiplet.

TABLEAU

Composé N°	q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	FORME (sel)
1 (Ex. 1) (A benzénique n = 1)	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	sel d'ammonium
2 (Ex. 2) (A benzénique n = 1)	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	sel d'ammonium
3 (Ex. 3)	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	sel d'ammonium
4	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	maléate acide
5	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH(-  ) <sub>2</sub>	—
6	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(-  ) <sub>2</sub>	maléate acide
7	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	maléate acide
8	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH(-  ) <sub>2</sub>	sel sodique
9 (Ex. 6)	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-CH(-  ) <sub>2</sub>	—
10 (Ex. 4)	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH(-COOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (RS)	sel sodique
11	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH(-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (S)	maléate acide
12	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	sel sodique
13	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CH(-  ) <sub>2</sub>	acétate.

./.

TABLEAU (suite 1)

Composé N°	q	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	FORME (sel)
14 (Ex. 5)	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—
15	0	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CH( $\Delta$ ) <sub>2</sub>	sel sodique CH <sub>3</sub> COONa
16	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	sel sodique
17	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—
18	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> - $\Delta$	sel sodique
19	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	sel sodique
20	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	sel sodique
21	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH-CH <sub>3</sub>   (S) COCH <sub>3</sub>	sel sodique
22	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	sel sodique
23	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	—
24	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-CH( $\Delta$ ) <sub>2</sub>   COCH <sub>3</sub>	sel sodique
25	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	trifluoroacétate
26 (n = 1)	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—
27	0	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	bis-trifluoroacétate

TABLEAU (Suite 2)

Comp.	I.R. ( $\nu_s$ en $\text{cm}^{-1}$ )	R.M.N. dans $\text{CDCl}_3$ : déplacements chimiques (ppm)/TMS
1	NH : 3500-2300 C=O : 1600	m. : 4H(7,4) d. : 2H(5,3) s. : 2H(4,8) 3H(5,3-4,1) 6H(1,8)
2		Massifs: 5H(3,5-3) 4H(3,3) q. : 1H(4-3,5) d. : 3H(1,45) 3H(1,2) 3H(4,7)
3	NH : 3500-2500 C=O : 1600	m. : 3H(4,8-4) Massifs: 18H(2,5-1,3)
4		Massifs: 6H(4,6-3,7) 2H(2,5-3) s. : 5H(7,3) 19H(2,5-1)
5		Massifs: 17H(1,6-0,8) 6H(4,5-3,5) 2H(5,7-5,2) 10H(0,7-0,1) 3H(3,2-1,9)
6		Massifs: 21H(2,7-1) 6H(4,6-3,7) s. : 2H(6,4) 11H(0,8-0,1) 4H(11,2)
7		Massifs: 20H(2,7-1,1) 4H(10,3) s. : 2H(6,4) 6H(4,7-3,9)
8	NH 3700-3200 CO ester 1730 CO amide 1650-1600	Massifs: 8H(4,7-3,2) d. : 2H(2,9) 39H(2,5-1)
9	NH 3500-2300 CO ester 1730-1690 COamide 1650-1600	Massifs: 39H(4,6-0,15) s. : 2H(5,1) 5H(7,3)
10	NH 3300 CO ester 1725 CO amide 1620	Massifs: 11H(4,5-2,6) s. : 2H(6,5) 4H échangeables (11,1) 23H(2,5-1)
11		Massifs: 9H(4,7-3,2) 25H(2,5-1)
12	NH 3600-2300 CO ester 1725 COamide 1630	Massifs: 6H(3-4,5) d. : 6H(1) 20H(1,2-2,5)
13	NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> 3600-2300 CO ester 1730 COamide 1650-1550	Massifs: 6H(4,5-3,3) q. : 2H 4H échangeables (8,7-7,7) 35H(0,3-2,5)

TABLEAU (suite 3)

Comp.	I. R. ( $\nu_{\text{en cm}^{-1}}$ )	R.M.N. dans $\text{CDCl}_3$ : déplacements chimiques (ppm)/TMS
14	NH 3700-2500 C=O ester 1720 C=O amide 1625	Massifs: 18H(2-1) 2H(2,5-2) q. : 4H(4,25) s. : 2H(3,4) 4H(4,5-3,2) d. : 2H(3) 2H échangeables
15	NH 3500-3000 C=O 1680-1550	Massifs: 19H(2,5-0,9) 7H(4,5-2,5) s. : 3H(1,9) 8H(0,9-0,1) R.M.N. dans $\text{D}_2\text{O}$
16	NH 3600-3100 C=O ester 1725 C=O amide 1620	Massifs: 6H(3-4,5) 27H(0,1 -2,5)
17	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amide 1620	Massifs: 24H(2,4-0,7) s. 2H(6,8) 6H(4,6-3,4)
18	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amide 1610	Massifs: 25H(2,5-0) 6H(4,5-3)
19	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amide	Massifs: 5H(4,5-3) 25H(0,7-2,5) 1H(2,9)
20	NH 3600-2500 C=O ester 1730 C=O amide 1610	Massifs: 6H(3-4,6) 23H(0,6-2,5)
21	NH 3300 C=O ester 1735 C=O amide 1650-1600	Massifs: 11H(4,6-2,9) s. : 3H(2,1) 26H(2,4-1)
22	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amide 1610	Massifs: 7H(3-5) 28H(0,5-2,6)
23	$\text{NH}_2^+$ 3600-2400 C=O ester 1730 C=O amide 1650-1550	Massifs: 6H(3-4,7) 2H échangeables (5,9) 30H(0,8-2,6)
24	NH 3700 C=O ester 1730 C=O amide 1600	Massifs: 32H(2,6-0) 10H(5-2,8)
25	$\text{NH}_2^+$ 3500-2300 C=O ester 1740 C=O amide 1650	Massifs: 6H(3,5-4,6) 3H échangeables (8-9) 34H(0,6-2,7)
26	$\text{NH}_2^+$ 3340-3200-3400 CO ester 1720 COamide 1650	Massifs: 27H(2,2-0,7) 2H échangeables (5,8) 7H(4,8-3)
27	$\text{NH}_2^+$ 3300-2300 C=O acide 1780 C=O ester 1740 C=O amide 1650	Massifs: 29H(2,5-0,7) 4H(4,5-3,5) 4H(2,5-3,5) RMN dans $\text{D}_2\text{O}$

Etude pharmacologique des composés de l'invention.

Les composés selon l'invention ont été testés par l'administration i.v ou p.o chez le chien éveillé.

5

La pression artérielle des chiens a été mesurée par un capteur de pression (Statham P 23 Db) après cathétérisation de l'aorte par l'intermédiaire de l'artère fémorale. L'enregistrement est réalisé par un appareil enregistreur (Brush 400).

10

L'angiotensine I et l'angiotensine II sont injectées aux animaux par voie intra-veineuse à la dose de 0,3  $\mu$ /kg. On administre ensuite les composés selon l'invention par voie buccale ou intraveineuse à la dose de 1 à 5 mg/kg.

15

On constate une inhibition de l'activité hypertensive de l'angiotensine I allant de 50 à 100 % 30 à 90 minutes après l'administration et se maintenant de 40 à 80 % à plus de 6 heures après l'administration. Certains composés restent actifs après 24 heures, ce qui n'est le cas d'aucun composé connu jusqu'à présent (en particulier le captopril qui est le seul composé commercial). Par ailleurs, les composés de l'invention ne semblent avoir aucune toxicité ( $DL_{50} > 500$  mg/kg i.p. chez la souris).

20

25

#### EXEMPLE DE FORMULATION

30

{N- [(S) éthoxycarbonyl-1 éthylthio)-2 (R,S) éthoxycarbonyl-1 éthyl] (S) alanyl}-1 (S) carboxy-2 perhydroindole (maléate)..... 10 mg  
 amidon de blé.....120 mg  
 amidon de maïs.....115 mg  
 caséine formolé..... 20 mg  
 stéarate de magnésium..... 15 mg

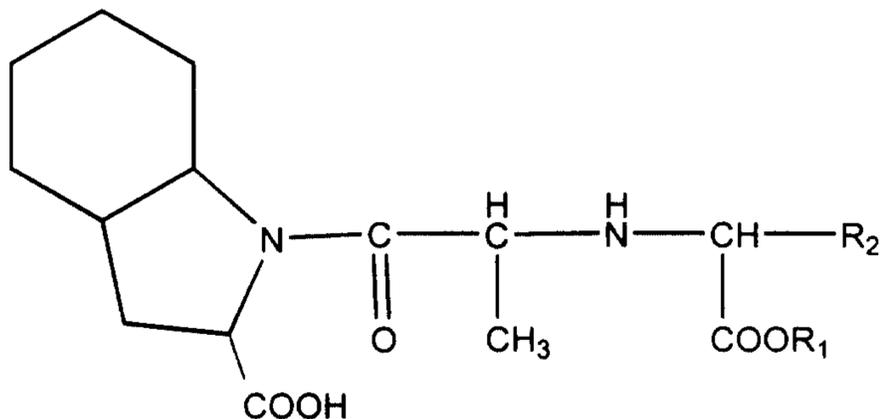
35

talc..... 20 mg

pour 1 comprimé.

*Traduction des revendications de l'Appendice A*

1. Composés répondant à la formule générale



dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone

$R_2$  représente un groupe alkyle linéaire de 1 à 6 atomes de carbone

et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Un composé selon la revendication 1 où  $R_2$  est un alkyle de 3 ou 4 atomes de carbone et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Un composé selon la revendication 1 où  $R_2$  est un n-propyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Un composé selon la revendication 1 où  $R_2$  est un n-butyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
5. Le composé selon la revendication 1 qui est le {N – [(R,S) éthoxycarbonyl – 1 butyle] (S) – alanyle} – 1 (S) carboxy 2 (3aS,7aS) perhydroindole et ses sels pharmaceutiquement acceptables.