

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑫

N° 81 06916

Se référant : au brevet d'invention n° 80 21095 du 2 octobre 1980.

⑤4 Nouveaux imino diacides substitués, leurs procédés de préparation et leur emploi comme inhibiteur d'enzyme.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 209/42; A 61 K 31/47; C 07 D 217/26.

⑫2 Date de dépôt..... 7 avril 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 8-10-1982.

⑦1 Déposant : SCIENCE UNION ET CIE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE, résidant en France.

⑦2 Invention de : Michel Vincent, Georges Remond et Michel Laubie.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Jeannine Bregonzio,
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur Seine.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

$R_3 = - CN? COT$ avec $T = OH, O\text{-}a\grave{a}lcoyl, NH_2, NH\text{-}alcoyl, N\text{-}d\grave{a}lcoyl,$

$R_4 = - (CH_2)_p - Y - \underset{\substack{| \\ R_7}}{CH} - R_8$

avec $R_7 = H$ ou alcoyl inf\erieur ou cycloalcoyl de $C_3 - C_7$
 $R_8 = H, alcoyl$ inf\erieur cycloalcoyl $C_3 - 7$ carboxy
ou carboxyalcoyl

5 $Y = S$ ou $\text{>N} - Q$ o\grave{u} $Q = alcoyl$ inf\erieur alcyle ou
benzyloxy carbonyl

$p = 1$ ou 2

L'invention se rapporte \egaleme\ent aux sels de compos\es de
formul\e g\ene\rale I dans laquelle R_2 est un hydroxyle. $R_3 = COT$
10 $T = OH$ et ces compos\es peuvent \^etre salifi\es par une base min\ere
rale ou organique, de pr\ef\erence th\erapeutiquement compatible.

L'invention se rapporte \egaleme\ent aux sels de compos\es de
formule I dans laquelle R contient un groupement basique amin\e
et/ou Z est NH. Ces compos\es peuvent \^etre salifi\es par un acide
min\eral ou organique, de pr\ef\erence th\erapeutiquement compatible.

15 Les compos\es de formule I comportent au moins un atome
de carbone asym\etrique. Selon la position des substituants et
le degr\e d'hydrog\enation, il existe 1 \a 7 centres d'asym\etrie.

Les compos\es rac\emiques peuvent \^etre d\edoubl\es en leurs m\elanges
de diast\er\eeoisom\eres ou d'\epim\eres, ou d\edoubl\es en leurs
20 \enantiom\eres.

Les compos\es selon l'invention ainsi que leurs sels poss\edent
des propri\et\es pharmacologiques int\eressantes. Ils exercent notamment
une activit\e inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypo-
lypeptidases, les enkephalinases ou la kininase II. Ils inhibent
25 notamment la transformation du d\eca\eptide angiotensine I en l'oc-
tapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hyper-
tension art\erielle en agissant sur l'enzyme de cette conversion.

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.

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.

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 parentérale, buccale ou rectale. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment, outre le principe actif, un ou plusieurs excipients inertes, non-toxiques convenant pour l'usage pharmaceutique et/ou un agent liant, un agent aromatisant, un agent de déliement, un agent édulcorant, un agent lubrifiant ou bien encore un véhicule liquide ou solide adapté à l'administration par voie parentérale ou rectale.

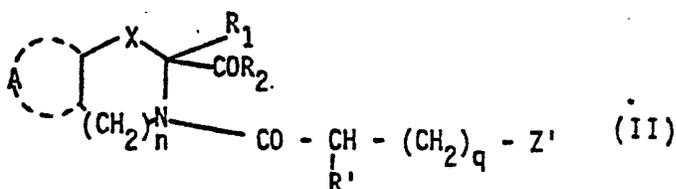
Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir un autre principe actif d'action synergique ou complémentaire.

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 dihydrozofuran 2-carboxylique ou un 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 α -adréno-lytiques comme le prazosin ou tout autre antihypertenseur.

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. La voie d'administration préférée est la voie buccale mais les voies rectale et parentérale sont également parfaitement appropriées au traitement de l'hypertension. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 10 et 250 mg.

L'invention comprend également un procédé d'obtention des composés de formule générale I, selon lequel on soumet un ester d'alcoyle d'acide azabicycloalkane 2-carboxylique de formule générale II :



dans laquelle la définition des substituants A, X, R₁, n, q demeure celle mentionnée précédemment,

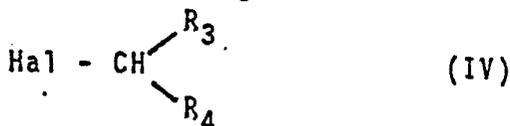
Z' est NH₂, OH, ou SH

R' représente un radical aryl, aralcoyl ou un radical amino alcoyle primaire dont la fonction aminée est protégée par les radicaux habituels tels que par exemple benzyloxycarbonyl ou tertbutoxycarbonyl,

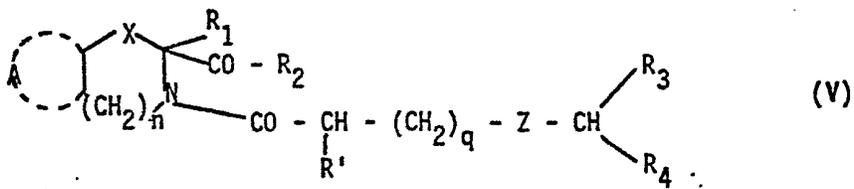
et R₂ représente un radical alcoxy inférieur ou amino, à une réaction d'alcoylation par un composé de formule générale III



ou par un composé de formule générale IV



dans lesquels la définition de substituants R_3 et R_4 reste celle mentionnée précédemment et $Hal = Cl, Br$ ou I , pour obtenir une amide de formule générale V



5 dans laquelle R' possède la définition fournie précédemment et

R_2 représente un radical alcoxy inférieur et les substituants $Z, R_1, R_3, R_4, X, A, n$ et q gardent les significations fournies antérieurement, et après alcoylation, le composé intermédiaire
 10 obtenu est éventuellement soumis à une réduction puis aux procédés de déprotection habituels tels que par exemple saponification totale ou partielle et/ou hydrogénéolyse, et est ainsi transformé en composé de formule I.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1

$N - [\{ (R,S) \text{ carbethoxy-1 ethylmercapto} \} - 2 (RS) \text{ carethoxy-1 ethyl}] (S) \text{ alanyl-1(S) carboxy-2 perhydroindole}$

20 1 g (4,17 m mole) de (L) alanyl-1(L) carboxy-2 perhydroindole, préparé comme décrit dans l'exemple 3 stade F du brevet principal et 4,72 g (19 m mole) de $[(RS) \text{ carbethoxy-1 ethyl mercapto}]$ pyruvate d'éthyle sont dissous dans 50 ml d'éthanol anhydre en présence de 15 g de tamis moléculaire 4 Å. Après
 25 45 minutes d'agitation à température ambiante, 0,25 g de Cyanoborohydrure de sodium en solution dans 2,25 ml d'éthanol 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 100g 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.

	<u>Analyse</u> $C_{22}H_{35}N_2NaO_7S$				
	C %	H %	N %	S %	
10	Calculé	53,43	7,13	5,66	6,48
	Trouvé	53,28	7,09	5,19	5,92

Le [(RS) carbethoxy-1 ethyl mercapto] pyruvate d'éthyle intermédiaire est préparé par condensation du bromopyruvate 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

$E_{15} = 165-170$

Rdt 67 %

20 EXEMPLE II

N [(carbethoxymethyl mercapto)-2 (RS) carbethoxy-1 éthyl]
(S) alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydroindole

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

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

Analyse C₂₁ H₃₄ N₂ O₇ S

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

Le carbethoxy methyl 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 1. E₁₅ = 165-175 Rdt 50 %

EXEMPLE III

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

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

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

Analyse C₃₃ H₄₇ N₃ O₇

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

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

Etape 1 : condensation du bromocétald hyde diéthylacétal 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 ethyl-1)-2 carbethoxy-2 dithane-1,3 obtenu est transformé en semi carbazone de 1 (oxo-2 ethyl-1) -2 carbethoxy-2 dithiane-1,3 par agitation avec une solution de chlorhydrate de semicarbazide 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 correspondant par agitation avec de l'acide pyruvique en solution hydroacétique selon (R.E. BEYLER et al. J. Ann. Chem. Soc. (1960) 82 p. 175) E_{0,8} = 140-145°C
15 Rdt : 50 %

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 [(dicyclopropylmethylamino) - 2 ethyl] - 2 carbethoxy-2 dithiane-1,3 avec un rendement de 65 %. Son diborhydrate fond à 150° (K).

Etape 5 : Le dérivé obtenu à l'étape précédente est soumis 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) dicyclopropylmethylamino] - 2 ethyl-1 } - 2 carbethoxy-2 dithiane-1,3 est une huile visqueuse de tenue avec un rendement de 93 %.

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 un rendement de 70 %, selon le procédé décrit par E.J. COREY (J. Org. Chem (1971) 36, 3553-60)

Etude pharmacologique des composés de l'invention.

Les composés selon l'invention sont testés par l'administration à des lots de chiens de race Mongrel, anesthésiés ou non, maintenus en respiration forcée à l'aide d'un appareil respiratoire.

5 La pression artérielle des chiens a été mesurée par un capteur de pression après cathétérisation de l'aorte par l'intermédiaire de l'artère fémorale. L'enregistrement est réalisé par un appareil enregistreur.

10 L'angiotensine I et l'angiotensine II sont injectés aux animaux par voie intra-veineuse à la dose de 0,3 /kg. On établit une courbe dose/activité pour chacune de ces hormones. On administre ensuite les composés selon l'invention par voie buccale ou intraveineuse à une dose croissante de 5 à 10 mg/kg. On établit ensuite une deuxième courbe dose/activité pour l'angiotensine I et pour l'angiotensine II
15 après administration des produits essayés.

On constate une inhibition de l'activité hypertensive allant de 58 à 77 % par voie intraveineuse après 30 à 90 minutes et de 23 à 50 % p.o. se maintenant à plus de 7 heures après l'administration de 5 mg/kg des composés de l'invention.

20 EXEMPLE 4

	N-[[(R,S) carbethoxy-1 ethyl mercapto } -2 (R,S) carbethoxy-1 ethyl] (S) alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydroindole.....	25 g
	amidon de blé	120 g
	amidon de maïs	100 g
25	caséine formolée	20 g
	stéarate de magnésium	15 g
	talc	20 g

pour 1000 comprimés.

R_2 est un radical hydroxyle, alcoxy inférieur ou amino,

$Z = NH, - O -$ ou $- S -$

$q = 0, 1$ ou 2

$R_3 = - CN, CO - T$ avec $T = OH, O\text{-alcoyl}, NH_2, NH$ alcoyl, N dialcoyl

5 $R_4 = - (CH_2)_p - Y - \underset{\substack{| \\ R_7}}{CH} - R_8$

avec $R_7 = H$ ou alcoyl inférieur ou cycloalcoyl de $C_3 - C_7$

$R_8 = H, \text{alcoyl inférieur}, \text{cycloalcoyl } C_3 - 7, \text{carboxy ou carboxyalcoyl}$

10 $Y = S$ ou $\text{>N} - Q$ où $Q = \text{alcoyl inférieur, acyle ou benzyloxy carbonyl}$

$p = 1$ ou 2

2°) Les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés selon la revendication 1 pour lesquels R_2 est un hydroxy et/ou $R_3 = CO-T$ avec $T = OH$ ou R_8 est un carboxy.

15 3°) Les sels d'addition avec un acide minéral ou organique des composés selon la revendication pour lesquels $Z = NH$ et/ou $R = \text{aminoalcoyle}$.

20 4°) Le N- $\left\{ \left[(R,S) \text{ carbéthoxy-1 éthylmercapto-2 (RS) carbéthoxy-1 éthyl} \right] (S) \text{ alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydroindole, ses énantiomères et ses sels} \right\}$

5°) Le N- $\left[\text{(carbéthoxyméthyl mercapto)-2 (RS) carbéthoxy-1 éthyl} \right] (S) \text{ alanyl-1 (S) carboxy-2 perhydroindole, ses énantiomères et ses sels}$.

25 6°) Le N- $\left\{ \left[\text{N-(benzyloxy-carbonyl) dicyclopropyl méthylamino} \right] - 3 (RS) \text{ éthoxy carbonyl-1 propyl} \right\} (S) \text{ alanyl} - 1(S) \text{ carboxy-2 perhydroindole, ses énantiomères et ses sels}$.

dans laquelle R' possède la définition fournie précédemment,
R₂ représente un radical alcoxy inférieur et les substituants
Z, R₁, R₃, R₄, X, A, n et q gardent les significations fournies an-
térieurement, et après réduction éventuelle, l'amide (V) est sou-
5 mise aux procédés de déprotection habituels tels que par exemple
saponification totale ou partielle et/ou hydrogénéolyse, et est ain-
si transformée en composé de formule générale (I)

8°) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de
principe actif au moins un composé selon les revendications 1 à 6
10 en association avec un excipient ou un véhicule inerte non-toxique
thérapeutiquement compatible.

9°) Une composition pharmaceutique selon la revendication 8
dans laquelle l'excipient ou le véhicule sont ceux qui conviennent
pour l'administration par voie parentérale, buccale, rectale ou su-
15 blinguale.

10°) Une composition pharmaceutique selon la revendication 8
caractérisée en ce qu'elle renferme un autre principe actif d'ac-
tion complémentaire ou synergique.

11°) Une composition pharmaceutique selon les revendications
20 8 à 10 renfermant le principe actif à la dose de 10 à 250 mg
utilisable dans le traitement de l'hypertension artérielle et de
l'insuffisance cardiaque.