

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 578 544**

②1 N° d'enregistrement national :

**83 03531**

⑤1 Int Cl<sup>1</sup> : C 07 D 513/10, 207/16; A 61 K 31/54 // (C 07 D  
513/10, 285:26).

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 11 mars 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 37 du 12 septembre 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : USV PHARMACEUTICAL  
CORPORATION. — US.

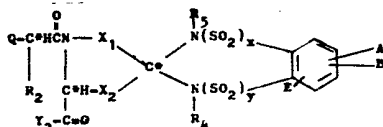
⑦2 Inventeur(s) : John T. Suh, John R. Regan, John J.  
Pivinski, Paul Menard et Howard Jones.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Brot et Jolly.

⑤4 Composés spiro-cycliques anti-hypertenseurs.

⑤7 Composés répondant à la formule développées :



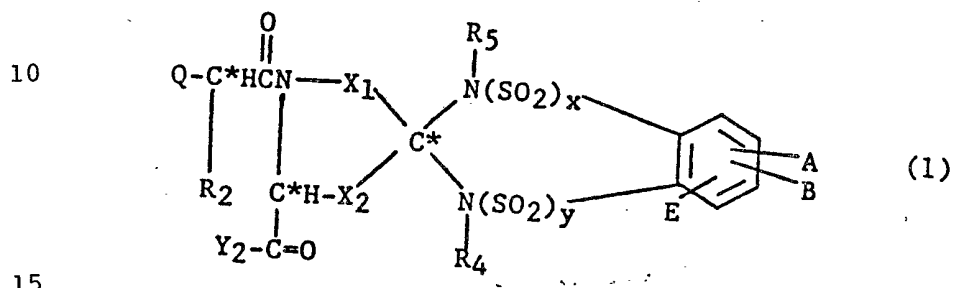
**FR 2 578 544 - A1**

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.  
Ces composés présentent une activité anti-hypertensive.

## COMPOSES SPIRO-CYCLIQUES ANTI-HYPERTENSEURS

La présente invention concerne des composés, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et des préparations pharmaceutiques fabriquées à partir de ceux-ci, utiles dans le traitement de l'hypertension chez des sujets souffrant d'hypertension.

D'une manière générale, la présente invention concerne des composés répondant à la formule (1)



et leurs sels d'addition aux acides, leurs sels de métaux alcalins et leurs sels de métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle

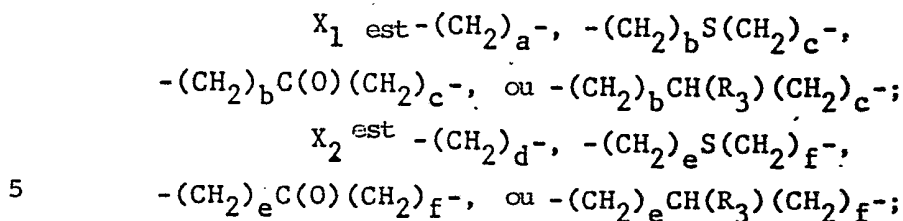
20 Q est  $Y_1-C(O)-C^*H(R_1)-NH-$ ,  $-NH_2$ ,  
 $R_1-C(O)-S-(C^*H(R_1))_{0-1}-$ , ou  $HS-(C^*H(R_1))_{0-1}$  ;  
 $Y_1$  et  $Y_2$  sont indépendamment  $-OH$ ,  $-OR$ , ou  $-NR_1R_2$  ;  
 un des indices  $x$  et  $y$  est égal à 1 et l'autre est égal à 0 ;

25  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont indépendamment l'hydrogène, un alkyle en  $C_1-C_8$ , un aryle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un aryl-alkyle dans lequel la partie aryle a jusqu'à 10 atomes de carbone et la partie alkyle a 1 à 6 atomes de carbone, un cycloalkyle en  $C_3-C_{10}$ , un cycloalkylaryle condensé en  $C_8-C_{12}$ , un groupe hétérocyclique

30 ou un groupe alkylamino substitué ayant 1 à 6 atomes de carbone ;

A, B et E sont indépendamment H, un halogène,  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-C(O)Y_1$ ,  $-SO_2R$ , ou  $-SO_2NR_1R_2$  ;

35 pourvu qu'au moins deux des radicaux A, B et E ne soient pas H ;



pourvu que a et d soient chacun 0-4 ; b, c, e et f  
 10 soient chacun 0-3 ; (a+d) soit 2-4 ; (a+e+f) soit 1-3 ;  
 (b+c+d) soit 1-3 ; et (b+c+e+f) soit 0-2 ; et

R<sub>3</sub> est -OH, un phényle ou un groupe alkyle ou alcoxy  
 ayant jusqu'à 6 atomes de carbone ;

dans laquelle les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle  
 15 et aryl-cycloalkyle condensé peuvent porter des substi-  
 tuants choisis parmi le groupe constitué d'un alcoxy en  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, d'un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de -CF<sub>3</sub>, -OH, -SH, halogène,  
 -NO<sub>2</sub> et -COOR.

Les substituants préférés entrant dans le domaine de  
 20 la présente invention comprennent ceux dans lesquels

Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> sont indépendamment un hydroxy ou un alcoxy  
 contenant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

R<sub>1</sub> est H ; un alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone ;  
 un phényl-alkyle dans lequel l'alkyle a 1 à 4 atomes de  
 25 carbone, et de préférence un phénétyle ; ou un indanyle,  
 par exemple un 2-indanyle ;

R<sub>2</sub> est H ; un alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone ;  
 ou un groupe alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone, qui est  
 substitué par un amino ou par un dérivé d'amino tel que  
 30  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ , ou  $-\text{N}-\text{C}=\text{NCH}=\text{CHCH}=\text{N}$  ; et R<sub>2</sub> est de préférence  
 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4-$ .

A est -NH<sub>2</sub> ; -OH ; un phénoxy ; un alcoxy ayant jusqu'à  
 6 atomes de carbone ; -SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont  
 l'hydrogène, un méthyle, ou un alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, et de  
 35 préférence tous deux l'hydrogène ;

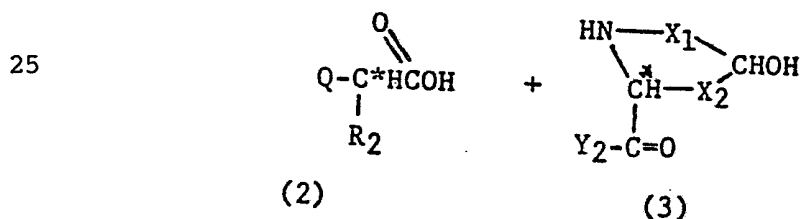
B est un halogène, et de préférence un chloro ; ou  $-\text{CF}_3$  ; et E est un halogène ou l'hydrogène.

- Le cycle formé par  $X_1$ ,  $X_2$ , et les atomes auxquels ils sont reliés, contient un total de 5, 6 ou 7 atomes. Dans un mode de réalisation préféré,  $X_1$  et  $X_2$  sont tous deux  $-\text{CH}_2-$ , formant ainsi un cycle proline.  $X_1$  ou  $X_2$  peuvent être substitués par un groupe  $R_3$  qui est de préférence  $-\text{OH}$  ou un alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ . Des substituants préférés pour  $R_4$  et  $R_5$  sont  $-\text{H}$ , ou un alkyle ayant 1 à 2 atomes de carbone.
- 10 Les groupes alkyle comprennent des groupes à chaîne droite ou ramifiée, parmi lesquels les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, amyle, iso-amyle, hexyle, et analogues. Par "halogène", on entend un chloro, un bromo, un iodo et un fluoro.
- 15 Les substituants préférés pour  $R_1$  et/ou  $R_2$  comprennent également des groupes cycloalkyle, des groupes aryle, des groupes hétérocycliques, et des groupes aryl-cycloalkyle condensés, tels que définis dans le présent mémoire, l'un quelconque d'entre eux pouvant être relié à la chaîne
- 20 principale de la molécule (1) directement ou par un pont alkylène  $-(\text{CH}_2)_n-$  où  $n$  est un nombre de 1 à 6. Les groupes cycloalkyle préférés comprennent les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, adamantyle, ou norbornyle. Les groupes aryle et
- 25 aryl-cycloalkyle condensés préférés comprennent les groupes phényle, indolyle, indolino, indanyle, naphtyle, tétrahydronaphtyle, et décahydronaphtyle. Des groupes hétérocycliques préférés comprennent les groupes pyridyle, quinoléyle, isoquinoléyle, tétrahydroquinoléyle, tétrahydroiso-
- 30 quinoléyle, décahydroquinoléyle, décahydroisoquinoléyle, pyrrolidyle, pyrrolyle, morpholinyle, furyle, tétrahydrofuryle, furfuryle, benzimidazolyle, thiényle, et imidazolyle. Les substituants aryl-alkyle préférés comprennent les groupes benzyle et phénéthyle. Des substituants préférés sur les
- 35 substituants alkyle, cycloalkyle, aryle et aryl-cycloalkyle

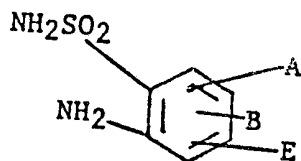
condensés comprennent un alkyle et un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, un phénoxy, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -COOH, -CN, -SH, un halogène, -NO<sub>2</sub>, et COOR, et en particulier un COO-alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 Les composés conformes à la formule (1) peuvent contenir des centres asymétriques sur les atomes de carbone marqués :C\*. Chacun de ces atomes de carbone peut avoir une configuration (R) ou (S), de préférence (S). Dans les composés préférés, le carbone spiro est (S) ou (R) et les  
10 autres carbones asymétriques sont dans la configuration (S). Les diastéréoisomères optiques individuels ainsi que des mélanges de ceux-ci sont considérés comme entrant dans le domaine de l'invention. L'invention couvre aussi en particulier des composés (S, S, S, S) et (S, S, S, R) et  
15 des mélanges de ceux-ci ; ainsi que des composés (S, S, S) et (S, S, R) et des mélanges de ceux-ci. Lorsque les modes opératoires de synthèse fournissent des produits diastéréoisomères, le produit diastéréoisomère désiré peut être  
20 de cristallisation fractionnée.

Les composés répondant à la formule (1) peuvent être préparés par couplage de composés répondant aux formules (2) et (3)



30 puis oxydation du groupe  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CHOH} \end{array}$  en  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$  et réaction de ce produit avec le composé (4)



5

Les deux groupes  $\text{-NH}_2$  réagissent avec le groupe  $\text{>C=O}$  pour former la liaison spiro désirée. Les divers substituants sur les composés (2), (3) et (4) ont été définis ci-dessus.

10 Les spécialistes se rendront compte que le couplage des composés (2) et (3) peut être effectué par des techniques de liaison peptidique classiques, par exemple en présence d'un agent de couplage tel que le DCC (N, N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le CDI (N,N'-carbonyldiimidazole). On  
 15 peut également préférer transformer le groupe  $\text{-COOH}$  du composé (2) en  $\text{-C(O)Cl}$ , puis faire réagir l'intermédiaire obtenu avec le composé (3). On peut également, de préférence, transformer le composé (2) en le N-carboxyanhydride (NCA) correspondant en laissant (2) réagir avec le phosgène,  
 20 puis faire réagir le N-carboxyanhydride obtenu avec le composé (3) pour donner l'intermédiaire désiré. On peut également préparer l'ester spiro amino en faisant d'abord réagir (4) avec la cétone dérivant de (3) par oxydation, puis en faisant réagir (2) avec l'ester spiro amino obtenu  
 25 par l'une quelconque des voies ci-dessus (NCA ; chlorure d'acide ; ou couplage ester actif-peptide) pour donner l'intermédiaire désiré. On se rendra compte en outre que l'atome d'azote qui est entre les atomes de carbone auxquels  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont fixés peut être protégé par un groupe bloquant  
 30 tel que le groupe 2,2,2-trichloréthoxycarbonyle ou le groupe benzyloxycarbonyle. Le groupe protecteur est ensuite éliminé, de préférence après que les composés (2), (3) et (4) ont été réunis. D'autres atomes d'azote, dans des substituants tels que  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4-$ , doivent être protégés et dépro-  
 35 tégés ensuite d'une manière analogue. De même,  $\text{Y}_1$  et  $\text{Y}_2$

sont de préférence transformés en éthoxy, en t-butoxy ou en benzyloxy, avant que les intermédiaires ne soient mis à réagir. Si on désire l'acide libre, il est obtenu ultérieurement par élimination du groupe estérifiant d'une  
5 manière connue.

Les composés de la présente invention dans lesquels un des  $Y_1$  et  $Y_2$  est -OH et l'autre est un alkyle, tel que méthoxy ou éthoxy, sont de préférence préparés en faisant réagir les composés (2) et (3) comme indiqué ci-dessus,  
10 dans lesquels l'un des radicaux  $Y_1$  et  $Y_2$  est l'ester alkylique désiré, et l'autre est un groupe ester aisément séparé, tel que t-butoxy. L'intermédiaire amide ainsi préparé est oxydé et mis à réagir avec (4) pour donner l'intermédiaire correspondant, qui, par hydrolyse acide  
15 ménagée donne les monoesters-monoacides désirés.

Lorsque Q contient du soufre, la voie de synthèse préférée passe par le chlorure d'acide.

Les composés de la présente invention forment des sels avec divers acides et bases minéraux et organiques qui  
20 appartiennent également au domaine de l'invention. Ces sels comprennent des sels d'ammonium, des sels de métaux alcalins tels que les sels de sodium et de potassium (qui sont préférés), des sels de métaux alcalino-terreux tels que les sels de calcium et de magnésium, des sels avec des bases  
25 organiques, par exemple des sels de dicyclohexylamine, de N-méthyl-D-glucamine, des sels avec des aminoacides tels que l'arginine, la lysine et analogues. On peut de même préparer des sels avec des acides minéraux et organiques, par exemple HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , ainsi que l'acide  
30 méthanesulfonique, l'acide toluènesulfonique, l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide fumarique et l'acide camphrosulfonique. Les sels non toxiques physiologiquement acceptables sont préférés, bien que d'autres sels soient également utilisables,  
35 bles, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

Les sels peuvent être formés par des moyens classiques, par exemple en faisant réagir les formes acide libre ou base libre du produit avec un ou plusieurs équivalents de la base ou de l'acide approprié dans un solvant ou milieu dans lequel le sel est insoluble, ou dans un solvant tel que l'eau, qui est ensuite éliminé sous vide par lyophilisation, ou en échangeant les cations d'un sel existant pour un autre cation sur une résine échangeuse d'ions appropriée.

L'action de l'enzyme rénine sur l'angiotensinogène, une pseudoglobuline du plasma humain, produit le décapeptide angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme transformant l'angiotensine (ACE) en l'octapeptide angiotensine II. Cette dernière est une substance vasopressive qui a été impliquée comme agent causal dans diverses formes d'hypertension chez diverses espèces de mammifères, par exemple le rat et le chien. Les composés entrant dans le domaine de l'invention qui interviennent dans la séquence rénine-angiotensine I-angiotensine II inhibent l'enzyme transformant l'angiotensine I, et par conséquent sont utiles pour réduire ou soulager l'hypertension.

En outre, les composés entrant dans le domaine de la présente invention qui possèdent une activité diurétique favorisent le soulagement de l'hypertension en favorisant la diurèse et par conséquent sont utiles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Les composés entrant dans le domaine de l'invention peuvent également posséder simultanément une activité inhibitrice de l'ACE et une activité diurétique, ce qui est particulièrement inattendu compte tenu du fait que cette activité simultanée ne peut pas être prédite à partir des composés de la technique antérieure. Ainsi, par administration d'une composition contenant un composé de la formule (1) ou une association de ceux-ci ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, on soulage l'hypertension chez les espèces de



mammifères qui en souffrent. Une dose unique, ou de préférence deux à quatre doses par jour réparties, fournies sur la base d'environ 0,1 à 100 mg/kg par jour, de préférence d'environ 1 à 50 mg/kg par jour est appropriée pour réduire la tension artérielle. La substance est de préférence administrée par voie orale, mais une voie parentérale telle qu'une voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou intrapéritonéale peut également être utilisée.

10 Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour réaliser la réduction de la tension artérielle en formulant un ou plusieurs d'entre eux dans des compositions telles que comprimés, capsules ou élixirs, pour l'administration orale ou dans des solutions ou suspensions stériles pour 15 l'administration parentérale. Environ 10 à 500 mg d'un composé ou mélange de composés répondant à la formule (1) ou de leurs sels physiologiquement acceptables sont mélangés avec un véhicule, support, excipient, liant, conservateur, stabilisant, parfum, etc. physiologiquement acceptables, 20 sous forme d'unité de dose telle que réclamée par la pratique pharmaceutique établie. La quantité de substance active dans ces compositions ou préparations est telle que l'on obtient une dose appropriée dans l'intervalle indiqué.

Comme exemples des adjuvants qui peuvent être incorporés dans les comprimés, les capsules, etc., on citera : un 25 liant tel que la gomme adragante, la gomme arabique, l'amidon de maïs ou la gélatine ; un excipient tel que le phosphate dicalcique ; un agent désintégrant tel que l'amidon de maïs, la fécule de pomme de terre, l'acide 30 alginique, et analogue ; un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ; un agent édulcorant tel que le sucrose, le lactose ou la saccharine ; un parfum tel que la menthe poivrée, l'essence de sassafras ou l'essence de cerise. Lorsque la forme d'unité de dose est une capsule, elle peut 35 contenir en plus des matières du type ci-dessus un excipient

liquide tel qu'une huile grasse. Diverses autres matières peuvent être présentes comme revêtements ou pour modifier d'une autre manière la forme physique de l'unité de dose. Par exemple, les comprimés peuvent être revêtus de gomme  
5 laque, de sucre ou des deux. Un sirop ou élixir peut contenir le composé actif, du saccharose comme agent édulcorant, des méthyle et propyle parabènes comme conservateurs, un colorant et un parfum tel qu'un parfum de cerise ou d'orange.

10 Les compositions stériles pour injection peuvent être formulées conformément à la pratique pharmaceutique classique, en dissolvant ou en mettant en suspension la substance active dans un véhicule tel que l'eau pour injection, une  
15 huile végétale naturelle telle que l'huile de sésame, l'huile de copra, l'huile d'arachide, l'huile de graine de coton, etc. ou un véhicule gras synthétique tel que l'oléate d'éthyle, et analogue. Les tampons, conservateurs, anti-oxydants, et analogue peuvent être incorporés si nécessaire.

20 Des modes de réalisation particuliers de l'invention sont illustrés dans les exemples suivants.

A. Chlorhydrate de l'ester éthylique de la 4-hydroxy-L-proline

A une solution d'ester éthylique de la N-Cbz-4-hydroxy-  
25 L-proline (3,29 g) dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 6 ml d'éthanol saturé de HCl gazeux, puis du palladium à 10 % sur carbone (0,50 g). On hydrogène le mélange dans un hydrogénéateur de Parr sous 207 à 276 kPa pendant 3 heures. On filtre la solution sur Celite et on la concerne sous vide,  
30 ce qui donne 2,09 g du produit cristallin.

B. Ester éthylique de la N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-4-hydroxy-L-proline

A de la N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-  
35 (2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanine (5,94 g, 13,07

mmoles) dans 50 ml de chlorure de méthylène, sous azote, on ajoute du chlorure d'oxalyle (5,70 ml, 65,33 mmoles) puis du N,N-diméthylformamide (20 µl). On agite la solution pendant 3,5 heures et on la concentre sous vide. On dilue le résidu avec 30 ml de chlorure de méthylène et on le refroidit au bain de glace alors qu'il est sous N<sub>2</sub>. A cette solution, on ajoute, par portions successives, un mélange de chlorhydrate de l'ester éthylique de la 4-hydroxy-L-proline (1,96 g, 10,05 mmoles) et de la triéthylamine (6,99 ml, 50,25 mmoles) dans 40 ml de chlorure de méthylène. Lorsque l'addition est terminée, on réchauffe lentement la solution à la température ambiante, on l'agite pendant 18 heures et on la concentre sous vide. On dissout le résidu dans de l'éther et on le lave avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 10 %, de la soude 1N et de la saumure, et on le sèche sur sulfate de magnésium, puis on le concentre sous vide. La chromatographie du résidu par HPLC en utilisant de l'acétate d'éthyle à 50 % dans des hexanes comme éluants fournit 2,44 g (41 %) du produit huileux.

20 C. Ester éthylique de la N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)]-L-alanyl]-L-prolin-4-one.

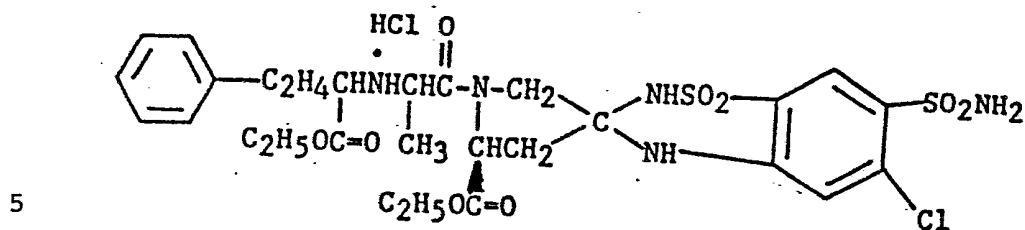
A une solution d'ester éthylique de la N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-4-hydroxy-L-proline (2,21 g, 3,71 mmoles) dans 30 ml de chlorure de méthylène, on ajoute du chlorochromate de pyridinium (PCC) (1,60 g, 7,43 mmoles). On agite le mélange pendant 28 heures et on ajoute un supplément de PCC (1,60 g). On agite le mélange pendant 72 heures et on décante la solution du résidu solide. On triture le résidu avec de l'éther. On fait passer les solutions organiques réunies à travers un tampon de gel de silice. Par concentration sous vide du filtrat, on obtient 2,1 g (95 %) du produit huileux qui est utilisé sans autre purification.

D. Ester éthylique de la spiro[(7)-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-proline]]

5 A une solution d'ester éthylique de la N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxy-carbonyl)-L-alanyl]-L-prolin-4-one (1,01 g, 1,70 mmole) et de 1-amino-3-chloro-4,6-benzènedisulfamide (0,511 g, 1,79 mmole) dans 15 ml d'éthanol, on ajoute 2 ml d'éthanol  
10 saturé de HCl gazeux. On chauffe la solution à 65°C pendant 1,5 heure et on la concentre sous vide. On chromatographie le résidu par HPLC en utilisant de l'acétate d'éthyle à 60 % dans de l'hexane comme éluant, ce qui donne le produit solide.

15 E. Chlorhydrate de l'ester éthylique de la spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phényl-propyl]-L-alanyl]-L-proline]]

A une solution d'ester éthylique de la spiro[(7-  
20 sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phényl-propyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-proline]] (0,55 g) dans 7 ml d'acide acétique glacial, on ajoute de la poudre de zinc (1,5 g). On agite le mélange  
25 à la température ambiante pendant 1,1 heure, on le filtre sur Celite et on ajoute au filtrat du HCl gazeux. On concentre la solution sous vide. On triture le résidu avec de l'acétate d'éthyle à 20 % dans de l'éther, ce qui fournit le produit cristallin, présentant la formule développée  
30 suivante :

EXEMPLE 2

10 Chlorhydrate de spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-proline]

A une solution de chlorhydrate d'ester éthylique de spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-proline]] (0,60 g) dans 5 ml d'éthanol, on ajoute de l'hydroxyde de sodium aqueux (8,3 ml d'une solution 1N). On agite la solution à la température ambiante pendant 20 heures, on acidifie à pH 1 avec du HCl concentré et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave les couches organiques dans de la saumure, on les sèche sur MgSO<sub>4</sub>, puis on les concentre sous vide. Par trituration du résidu avec de l'acétate d'éthyle à 50 % dans de l'éther, on obtient 0,51 g du produit cristallin p.f. 198°C. (déc.).

Les composés suivants, qui entrent dans le domaine de l'invention, sont préparés par les modes opératoires utilisés dans les exemples 1 à 2 :

EXEMPLE 3

30 Chlorhydrate de spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-proline]] (dans la formule (1) : a=d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 4

35 Dichlorhydrate de spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-

[N-[N- $\alpha$ -[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 5

Chlorhydrate de spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-  
5 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-  
[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-valyl]-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 6

Chlorhydrate de spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-  
10 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-  
[N-[N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-phényl-  
alanyl]-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 7

Chlorhydrate de spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-  
15 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-  
[N-[N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-méthylbutyl]-L-alanyl]-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 8

Chlorhydrate de spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-  
20 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-  
[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-1-(2,3-dihydro-1H-indèn-2-yl)-  
méthyl]-L-alanyl]-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 9

Chlorhydrate de l'acide spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-  
25 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-  
[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-pipécolinique]] (formule (1) : a=2, d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 10

Chlorhydrate de l'acide spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-  
30 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,5'-  
[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-pipécolinique]] (formule (1) : d=2, a=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 11

Dichlorhydrate de l'acide spiro[(7-sulfonamyl-6-chloro-3,  
35 4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-

N- N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-pipécolinique]] (formule (1) : a=2, d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 12

Chlorhydrate de l'acide spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,5'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-homopipécolinique]] (formule (1) : a=3, d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 13

Dichlorhydrate de l'acide spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-~~κ~~[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-homopipécolinique]] (formule (1) : a=3, d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 14

Chlorhydrate de l'acide spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-1-(2,3-dihydro-1H-indèn-2-yl)méthyl]-L-alanyl]-L-homopipécolinique]] (formule (1) : a=3, d=y=1 ; x=0).

EXEMPLE 15

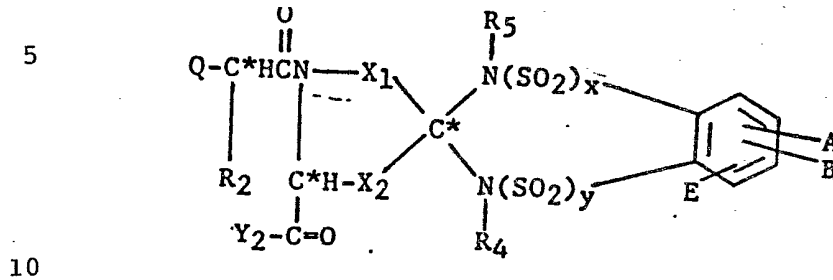
Spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-(3-mercaptopropanoyl)-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1, x=0)

EXEMPLE 16

Spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-(3-triméthylacétylthio-2-méthylpropanoyl)-L-proline]] (formule (1) : a=d=y=1, x=0).

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule :



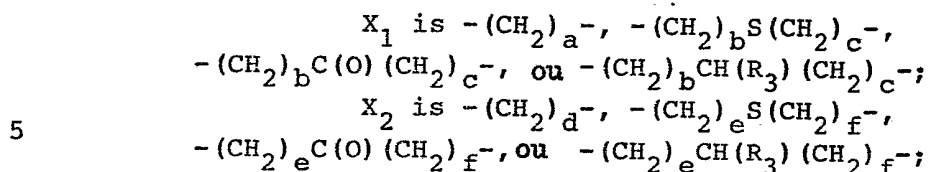
dans laquelle

Q est  $Y_1-C(O)-C^*H(R_1)-NH-$ ,  $-NH_2$   
 15  $R_1-C(O)-S-(C^*H(R_1))_{0-1}-$ , ou  $HS-(C^*H(R_1))_{0-1}-$  ;  
 $Y_1$  et  $Y_2$  sont indépendamment  $-OH$ ,  $-OR$  ou  $-NR_1R_2$  ;  
 un des indices  $x$  et  $y$  est égal à 1 et l'autre est égal  
 à 0 ;

$R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont indépendamment l'hydrogène, un  
 20 radical alkyle en  $C_1-C_8$ , un aryle ayant jusqu'à 12 atomes  
 de carbone, un aryl-alkyle dans lequel la partie aryle  
 a jusqu'à 10 atomes de carbone et la partie alkyle a 1 à 6  
 atomes de carbone, un cycloalkyle ayant 3 à 10 atomes de  
 carbone, un cycloalkylaryle condensé ayant 8 à 12 atomes de  
 25 carbone, un groupe hétérocyclique ou un groupe alkyle ayant  
 1 à 6 atomes de carbone qui est substitué par  $-NH_2$ ,  
 $-NH-C(NH_2)=NH_2$ , ou  $-N-C=NCH=CHCH=N$  ;

$A$ ,  $B$  et  $E$  sont indépendamment l'hydrogène, un halogène,  
 un hydroxy,  $-CF_3$ ,  $-OR$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-C(O)Y_1$ ,  $-SO_2R$ , ou  $-SO_2NR_1R_2$   
 30 pourvu qu'au moins deux des radicaux  $A$ ,  $B$  et  $E$  ne soient pas  
 l'hydrogène ;





10 pourvu que a soit 0-4, b soit 0-3, c soit 0-3, d soit 0-4, e soit 0-3, f soit 0-3, (a+d) soit 2-4, (a+e+f) soit 1-3, (b+c+d) soit 1-3, et (b+c+e+f) soit 0-2 ; et

$\text{R}_3$  est un hydroxy, un phényle, un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ou un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ;

15 dans laquelle les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle et aryl-cycloalkyle condensé peuvent porter des substituants choisis dans le groupe constitué d'un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , de  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ , d'un halogène, de  $-\text{NO}_2$  et de  $-\text{COOR}$ ; et

20 leurs sels d'addition aux acides, leurs sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé ou sel selon la revendication 1, dans lequel l'atome de carbone spiro est dans la configuration (S) ou (R) et les autres atomes de carbone asymétriques sont dans 25 la configuration (S).

3. Composé ou sel selon la revendication 1, dans lequel  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et E sont l'hydrogène.

4. Composé ou sel selon la revendication 3, dans lequel  $X_1$  est  $-(\text{CH}_2)_a-$  et  $X_2$  est  $-(\text{CH}_2)_d-$ .

30 5. Composé ou sel selon la revendication 4, dans lequel  $\text{Y}_1$  et  $\text{Y}_2$  sont indépendamment  $-\text{OH}$  ou un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_8$ .

6. Composé ou sel selon la revendication 5, dans lequel  $\text{R}_1$  est l'hydrogène, un alkyle, un aryle, un aryl-alkyle, ou un aryl-cycloalkyle condensé ; et  $\text{R}_2$  est l'hydrogène, un 35 alkyle, un aryl-alkyle, un aryl-cycloalkyle condensé, ou

un alkyl amino-substitué.

7. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N- $\alpha$ -[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

9. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-valyl]-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-phénylalanyl]-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

11. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-méthylbutyl]-L-alanyl]-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

12. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-1-(2,3-dihydro-1H-indèn-2-y) méthyl]-L-alanyl]-L-proline]] et ses

sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

13. Composé selon la revendication 6 qui est l'acide spiro  
5 [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-pipécolinique]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

14. Composé selon la revendication 6 qui est l'acide  
10 spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,5'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-pipécolinique]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et  
15 les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

15. Composé selon la revendication 6 qui est l'acide spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N- $\alpha$ -[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-pipécolinique]] et ses sels  
20 d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

16. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,5'-[N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-L-homopipécolinique]] et ses sels  
25 d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

17. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde) 3,4'-[N-[N- $\alpha$ -[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-homopipécolinique]] et ses sels  
30 d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

18. Composé selon la revendication 6 qui est l'acide spiro  
35 [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-

- 19 -

zine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N[N[(1S)-1-(hydroxycarbonyl)-1-(2,3-dihydro-1H-indèn-2-yl)méthyl]-L-alanyl]-L-homopipécolinique]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux  
 5 pharmaceutiquement acceptables.

19. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-(3-mercapto-2-méthylpropanoyle)-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels  
 10 avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.

20. Composé selon la revendication 6 qui est la spiro [(7-sulfonamyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-(3-triméthylacétylthio-2-méthylpropanoyle)-L-proline]] et ses sels d'addition aux acides, ses sels avec les métaux alcalins et les métaux alcalino-terreux pharmaceutiquement acceptables.  
 15

21. Préparation pharmaceutique comprenant une quantité efficace comme hypertenseur d'un composé ou sel selon la revendication 1, associé à un excipient pharmaceutiquement acceptable.  
 20

22. Procédé de préparation de l'ester alkylique de la N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-proline-4-one consistant à faire réagir la N-[1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanine et l'ester alkylique de la 4-hydroxy-L-proline, puis à oxyder le produit obtenu avec un agent oxydant.  
 25

23. Procédé de préparation de l'ester alkylique de la spiro [(7-sulfanomoyle-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzo-thiadiazine-1,1-dioxyde)-3,4'-[N-[N[(1S)-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-N-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-proline]] consistant à faire réagir le 1-amino-3-chloro-4,6-benzènedisulfamide avec l'ester alkylique de la N-[N-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-2-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-proline-4-one.  
 30  
 35