

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) Nº de publication :

2 487 829

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21) **Nº 80 16875**

Se référant : au brevet d'invention n° 79 30046 du 7 décembre 1979.

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

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

(22) Date de dépôt..... 31 juillet 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 5-2-1982.

(71) Déposant : SCIENCE UNION & CIE et SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE,
résidant en France.

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

(73) Titulaire : *Idem* (71)

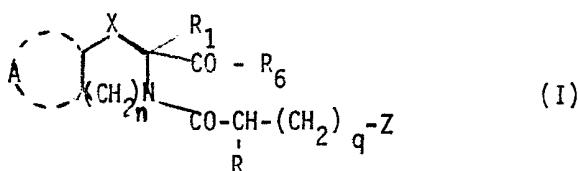
(74) Mandataire : Simone Gobeau,
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine.

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

La présente invention se rapporte à de nouveaux imino acides bicycliques et à leurs procédés de préparation.

Plus particulièrement elle concerne des acides Azabicycloalcane 2 - carboxyliques de formule générale I :

5



dans laquelle A représente une structure cyclique, mono ou bicyclique, saturée, insaturée ou à caractère aromatique, pouvant incorporer un ou plusieurs hétéroatomes, non substituée ou substituée par un ou plusieurs substituants.

n est égal à zéro ou est un nombre entier variant de 1 à 3

10

X est un radical méthylène de formule $\left(\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{R}_8 \end{array}\right)_m$

dans laquelle R₈ est de l'hydrogène, un hydroxyle ou un halogène et m est égal à zéro, 1, 2 ou 3), thioalcoylène de la formule -S-CH₂, oxyalcoylène de la forme -O-CH₂ ou imino alcoylène de la forme -N-CH₂ dans laquelle R₃ est

$\begin{array}{c} | \\ \text{R}_3 \end{array}$

15

de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, phényle, phényl substitué, aralcoyle ou aralcoyle substitué.

R₁ est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, ou un atome d'halogène.

R est de l'hydrogène, un radical méthyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyle, hydroxyméthyle ou alcoxy méthyle, un radical aryl, aralcoyle ou aminoalcoyle de formule NH₂ - (CH₂)_r où r = 2, 3 ou 4

20

Z = - NH₂ ou - OH

R₆ est un hydroxyle, un alcoxy inférieur ou un groupe amino et,

q = 0, 1 ou 2

25

L'invention se rapporte également aux sels de composés de formule générale I dans laquelle R₆ est un hydroxyle. Ces composés peuvent être salifiés par une base minérale ou organique, de préférence thérapeutiquement compatible.

Les composés de formule I comportent au moins un atome de carbone asymétrique. Selon la position des substituants et le degré d'hydrogénéation il existe de deux à sept centres d'asymétrie.

Les composés racémiques peuvent être dédoublés en leurs mélanges de diastéréoisomères ou d'épimères, ou dédoublés en leurs énantiomères.

5 Les composés selon l'invention ainsi que leurs sels sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide Angiotensine I en l'octapeptide Angiotensine II par une inhibition de l'enzyme responsable de cette conversion.

10 15 Les composés selon l'invention ont une action inhibitrice sur les enzymes comme les carboxyproteïnases, responsable de la transformation de l'Angiotensine I en Angiotensine II ou les enkephalinases. Leur emploi en thérapeutique permet donc de réduire ou même de supprimer l'action d'enzymes en agissant sur un des mécanismes directement responsables de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque.

L'invention se rapporte donc à l'emploi en thérapeutique des composés de formule générale I et de leurs sels, notamment pour le traitement de 15 l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

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 minérale 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, perlinguale 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 délitement, un agent édulcorant, un agent lubrifiant ou bien encore un véhicule liquide ou solide adapté à l'administration par voie parentérale ou rectale.

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

Parmi ces derniers principes actifs, on pourra citer un diurétique et, notamment, un saliurétique, comme par exemple un thiazide, un dihydrothiazide, un chlorosulfamide, un acide sulfamide benzoïque, un acide benzo furan 2-carboxylique, un acide dihydrobenzofuran 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 éthacryrique, le furosémide.

5

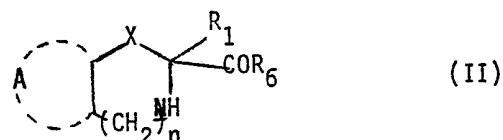
On pourra également ajouter des substances α -adrénolytiques comme le Prazosin.

10

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 la voie rectale ou parentérale sont également parfaitement appropriées au traitement de l'hypertension. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonnera entre 100 et 500 mg.

15

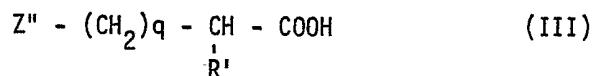
L'invention comprend également un procédé d'obtention des composés de formule générale I, selon lequel on soumet un ester d'alcoyle d'acide azabicycloalkane 2-carboxylique de formule générale II :



20

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

et R₆ représente un radical alcoxy inférieur ou amino, à l'action d'un acide substitué de formule générale III :

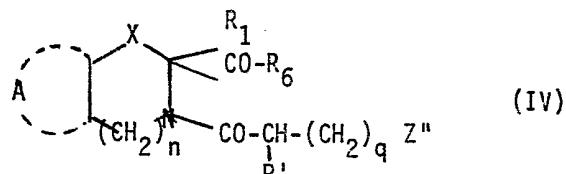


dans laquelle la définition de q demeure celle fournie précédemment,

5 Z" représente un radical aminé primaire protégé par les radicaux habituels tels que par exemple le benzyloxycarbonyl, le terbutoxycarbonyl ou un radical hydroxylé protégé par les radicaux habituels tels que par exemple acyl ou aroyle,

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 terbutoxycarbonyl,

10 ou un des dérivés fonctionnels de (III) pour obtenir une amide de formule générale IV :



dans laquelle R' et Z" possèdent les définitions fournies précédemment,

R₆ représente un radical alcoxy inférieur et les substituants R₁, X, A, n et q gardent les significations fournies antérieurement.

15 L'amide (IV) est soumise aux procédés de déprotection habituels tels que par exemple saponification totale ou partielle et/ou hydrogénolyse, et est ainsi transformée en composé de formule générale (I).

20 Les composés de formule générale (I) pour lesquels R₆ est un hydroxyle donnent des sels avec les bases minérales ou organiques comme par exemple les sels de sodium, de potassium, de lithium, d'ammonium, de calcium, de magnésium, d'aluminium ; d'alcoyl aminé comme la méthylamine, la diméthylamine, la méthyle éthylamine, la di-iso-propylamine ou la triéthylamine ; de cycloalcoyl amine comme par exemple la cyclopropylamine ou la dicyclohexyl amine ; de (cycloalcoyl) alcoyl amine comme par exemple la cyclopropyl éthyl amine ; d'amino sucres comme par exemple la glucosamine, la mannosamine, la N-méthylglucosamine ; 25 d'amino acides comme la glycine ou l'arginine.

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

EXEMPLE I

(L) alanyl -2 (L) carboxy -3 tétrahydro -1, 2, 3, 4 isoquinoléine.

5 Stade A

Acide tétrahydroisoquinoléine (lévogyre) 3-carboxylique.

Dans un ballon à trois tubulures surmonté d'un réfrigérant on introduit 15 g de L β -phénylalanine, puis 34 ml d'une solution de formol à 40 % et 105 ml d'acide chlorhydrique concentré.

10 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 %.

15 L'acide tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique cristallise. 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.
20 On préleve un échantillon pour des fins analytiques.
Le produit est séché sous vide phosphorique.

Analyse $C_{10} H_{11} O_2 N = 177$

	C	H	N %
Calculé	67.78	6.26	7.90
25 Trouvé	66.87	6.20	7.96

Spectre IR

NH_2^+ bande à 2 800-2 400 cm^{-1}

COO^- bande carbonyle à 1 630 cm^{-1}

Pouvoir rotatoire

5 $\alpha_D = -108^\circ$ ($c = 2,2$ NaOH normal)

Stade B

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

Dans un ballon à trois tubulures on charge successivement 5 g d'acide tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique et 30 ml de méthanol. A cette suspension
10 on ajoute par coulée tout en évitant que la température ne dépasse 0, + 5°, 6 g de chlorure de thionyle. 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 dissout, on arrête le chauffage puis on évapore
15 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 et on les sèche. On obtient ainsi 6 g de chlorhydrate de tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylate de méthyle.

20 Analyse C₁₀H₁₃NO₂ 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

Spectre IR

25 bande carbonyle à 1 735 cm^{-1}

bande NH_2^+ à 2 800-2 400 cm^{-1}

Stade C

Terbutoxycarbonyl (L) Alanyl -2(L) methoxycarbonyl-3 Tetrahydro - 1,2,3,4 isoquinoléine.

6,01 g(0,0264 mol) de chlorhydrate préparé au stade précédent sont
5 dissous dans 50 ml d'eau et la solution alcalinisée à pH 11 par Na₄OH puis extraite par 2 fois 50 ml d'éther sulfurique. Les solutions éthérées réunies sont séchées sur sulfate de calcium, filtrées et évaporées à sec. L'amino ester résiduel (5,04 g) est dissout dans 30 ml de diméthylformamide et cette solution ajoutée à une solution agitée de 5 g (0,0264 mol) de terbutoxycarbonyl (L) alanine dans 30 ml de Diméthylformamide refroidie à 0,
10 + 5° C. A la solution obtenue sont ajoutées 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 chlo-roforme.
15 La masse réactionnelle est agitée pendant 18 h en laissant remonter à tempé-
rature 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 lavé successivement par 80 ml de solution aqueuse saturée de
20 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 CO₃HNa, enfin par NaCl en solution aqueuse saturée jusqu'à neutralité.

La phase organique est séchée sur SO₄Ca, filtrée et évaporée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est le produit attendu :

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

Analyse C₁₉H₂₆N₂O₅

	C	H	N	%
Calculé	62,97	7,23	7,73	
Trouvé	63,15	7,05	7,97	

Stade D

Terbutoxycarbonyl (L) Alanyl -2 (L) carboxy-3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine.

1,45 g (0,004 mol.) de composé préparé au stade précédent sont dissous dans 10 ml de méthanol et la solution obtenue additionnée de 4,4 ml (0,0044 mol.) de soude aqueuse normale.

La solution est abandonnée 20 heures à température ambiante. Le méthanol est évaporé sous vide de la trompe à eau et le résidu repris par 20 ml d'eau. Après extraction des insaponifiables par l'acétate d'éthyle la phase aqueuse est acidifiée par 4,4 ml de HCl normal. Le précipité formé est extrait par 2 x 20 ml d'acétate d'éthyle qui est séché sur SO_4Ca , filtré et évaporé. Le résidu solide obtenu est le produit cherché :

- Poids : 1,3 g (93 %)

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$

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

Stade E

(L) Alanyl-2 (L) carboxy-3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine.

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 trifluoro-acétate solvaté par 0,5 mol d'acide trifluoracétique,

Poids : 1,3 g (98 %)

Analyse $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_9\text{N}_4\text{O}_{12}$

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

0,7 g (0,0019 mol.) de trifluoracétate 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⁺ puis élution par 500 ml d'ammoniaque normal.

5 - Point de fusion : 170° C avec décomposition.

EXAMPLE II

[Amino-3 (DL) méthyl-2 propanoyl] -2 (L) carboxy-3 tétrahydro -1, 2,3,4 isoquinoléine.

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

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

15 La [terbutoxycarbonylamino -3 (DL) méthyl-2 propanoyl] -2 (L) carboxy-3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine obtenue est traité par l'acide trifluoracétique selon la méthode de l'exemple I (stade E), fournissant le trifluoracétate de l'[Amino -3 (DL) méthyl -2 propanoyl] -2 (L) carboxy-3 tétrahydro 1,2,3,4 isoquinoléine, qui est transformée en chlorhydrate par dissolution dans HCl normal en excès et concentration à sec.

	<u>Analyse</u>	C ₁₄	H ₁₉	Cl	N ₂	O ₃	
	Calculé	56,28	6,41	9,38	11,87		
25	Trouvé	[56,44 56,94]	[6,59 6,62]	[9,04 8,97]	[11,94 11,87]		

EXAMPLE III

[Amino-4 (DL) méthyl -2 butyroyl]-2 (L) carboxy -3 tétrahydro -1,2, 3,4 isoquinoléine.

30 Préparé comme dans l'exemple I (stade C) à partir d'acide terbutoxycarbonylamino -4 (DL) méthyl -2 butyrique et de (L) méthoxycarbonyl -3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine.

5

La [terbutoxycarbonylamino -4 (DL) méthyl -2 butyroyl] -2 (L) carboxy -3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine obtenue est traitée par l'acide trifluoracétique, selon la méthode de l'exemple I (stade E), on obtient le trifluoracétate d'[Amino -4 (DL) méthyl -2 butyroyl] -2 (L) carboxy -3 tétrahydro -1,2,3,4 isoquinoléine qui est transformé en chlohydraté selon la méthode décrite dans l'exemple II.

10

Analyse C₁₅ H₂₁ Cl N₂ O₃

	C	H	N	Cl	%
Calculé	57,60	6,77	8,96	11,33	
Trouvé	57,31	6,34	8,69	10,69	

EXEMPLE IV

Etude pharmacologique des composés de l'invention.

15

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

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

20

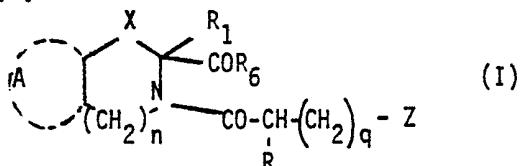
L'angiotensine I et l'angiotensine II sont injectées aux animaux par voie intra-veineuse à la dose de 0,3 γ/Kg. On établit une courbe dose/activité pour chacune de ces hormones. On administre ensuite les composés selon l'invention par voie buccale à une dose correspondant à 0,023 M/Kg de produit dédoublé. On établit ensuite une deuxième courbe dose/activité pour l'angiotensine I et pour l'angiotensine II après administration des produits essayés.

25

R E V E N D I C A T I O N S

L'invention a pour objet :

5 1°) Les acides azabicycloalkane α -carboxyliques et leurs dérivés,
de formule générale I :



10 dans laquelle A représente une structure cyclique, mono ou bicyclique, saturée, non saturée, ou à caractère aromatique, pouvant incorporer un ou plusieurs hétéroatomes, non substituée ou substituée par un ou plusieurs substituants,

dans laquelle n est égal à zéro ou représente un nombre entier variant de 1 à 3,

15 dans laquelle X est un radical méthylène de formule $\left(\begin{array}{c} CH \\ | \\ R_8 \end{array}\right)^m$

(dans laquelle R_8 est de l'hydrogène, un hydroxyle ou un halogène et m est un nombre égal à zéro, un, deux ou trois), thialcoylène de la forme -S-CH₂- ; oxaalcoylène de la forme -OCH₂- ou iminoalcoylène de la forme -N-CH₂- (dans laquelle R_3 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, phényle, phényl substitué, aralcoyle ou aralcoyl substitué),

20 dans laquelle R_1 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou un atome d'halogène,

dans laquelle R est de l'hydrogène, un radical méthyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyle, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, aryle, aralcoyle ou amino-alcoyle de formule NH₂-(CH₂)_r - où r = 2, 3 ou 4

Z = -NH₂ ou -OH

25 q = 0, 1 ou 2

et R_6 est un hydroxyle, un alcoxy inférieur ou un groupe amino.

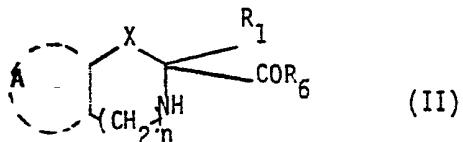
2°) Les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés selon la revendication 1 pour lesquels R_6 est un hydroxyle.

5 3°) L'acide dl N-(3 amino 2-méthyl propanoyl) 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléiny 3-carboxylique, ses énantiomères et leurs sels.

4°) L'acide dl N-(4-amino 2 méthyl butanoyl) 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléiny 3-carboxylique, ses énantiomères et leurs sels.

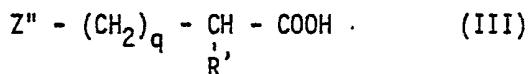
5°) L'acide dl (2-alanyl) 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléiny 3-carboxylique ses énantiomères et leurs sels.

10 6°) Un procédé d'obtention des composés de formule générale I, caractérisé en ce qu'on soumet un ester d'alcoyle d'acide azabicycloalcane α -carboxylique de formule générale II :



15 dans laquelle la définition des substituants A, X, R_1 et n demeure celle mentionnée ci-dessus.

et R_6 représente un alcoxy inférieur ou amino, à l'action d'un acide substitué de formule générale III :

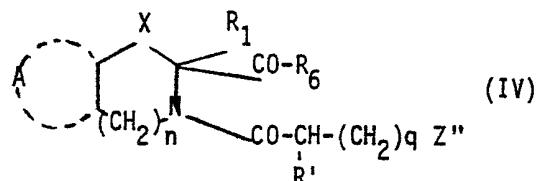


20 dans laquelle la définition de q demeure celle fournie précédemment, Z'' représente un radical aminé primaire protégé par les radicaux habituels tels que par exemple le benzyloxycarbonyl, le terbutoxycarbonyl,

ou un radical hydroxylé protégé par les radicaux habituels tels que par exemple acyl ou aroyle,

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 terbutoxycarbonyl,

5 ou un des dérivés fonctionnels de (III) pour obtenir une amide de formule générale IV :



dans laquelle R' et Z'' possèdent les définitions fournies précédemment,

10 R₆ représente un radical alcoxy inférieur et les substituants R₁, X, A, n et q gardent les significations fournies antérieurement.

L'amide (IV) est soumise aux procédés de déprotection habituels tels que par exemple saponification totale ou partielle et/ou hydrogénolyse, et est ainsi transformée en composé de formule générale (I).

15 7°) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un composé selon la revendication 1°) ou la revendication 2°) en association avec un excipient ou un véhicule inerte non-toxique thérapeutiquement compatible.

20 8°) Une composition pharmaceutique selon la revendication 7°) dans laquelle l'excipient ou le véhicule sont ceux qui conviennent pour l'administration par voie parentérale, buccale, rectale ou sublinguale.

9°) Une composition pharmaceutique selon la revendication 7°) caractérise en ce qu'elle renferme un autre principe actif d'action complémentaire ou synergistique.

25 10°) Une composition pharmaceutique selon les revendications 7°) et 9°) renfermant le principe actif à la dose de 100 à 500 mg utilisable dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.