(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 562 068**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 04917**

(51) Int Cl⁴ : C 07 C 149/23, 103/37, 153/07; A 61 K 31/16.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 29 mars 1984.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 40 du 4 octobre 1985.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *ROUSSEL-UCLAF, SA.* — FR.

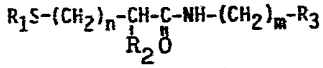
(72) **Inventeur(s) :** Françoise Delevallee et Jean-Paul Vevert.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-Uclaf.

(54) Nouveaux dérivés de l'ω-mercaptopropanamide et de ses homologues, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

(57) L'invention concerne des produits de formule I :



dans laquelle R_1 = H ou 

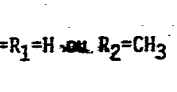
R'_1 étant soit alcoyle, soit aryle éventuellement substitué, n = 1 à 5, R_2 = H ou alcoyle ou aryle ou arylalcoyle éventuellement substitués, m = 0 à 5, R_3 représente :

— un radical cyclique saturé (3 à 12 carbones), lequel est éventuellement accolé à un radical phényle, R_3 ne pouvant toutefois représenter un radical cyclohexyle si R_2 = R_1 = H et m = 0 et n = 1;

— un radical phényle éventuellement substitué, auquel est éventuellement accolé un radical cyclique saturé (5 à 9 carbones);

— un radical hétérocyclique éventuellement substitué par un radical alcoyle, m ne pouvant être égal à 0 pour les valeurs phényle et hétérocycliques de R_3.

Lorsque

m=1 et n=1 et R_2=R_1=H ou R_2=CH_3 et R_1=, R_3

n'est pas phényle, leurs procédés de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

FR 2 562 068 - A1

2562068

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'ω-mercapto propanamide et de ses homologues, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

$$R_1S-(CH_2)_n-\underset{R_2}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_m-R_3 \qquad (I)$$

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'_1$, R'_1 étant un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué par un radical hydroxy, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical nitro ou un atome d'halogène, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aryle ou arylalcoyle éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 5, R_3 représente :

- soit un radical cyclique saturé renfermant de 3 à 12 atomes de carbone, lequel pouvant être éventuellement accolé à un radical phényle, R_3 ne pouvant toutefois représenter un radical cyclohexyle lorsque R_2 et R_1 représentent à la fois un atome d'hydrogène et que n=1 et m=0 ;
- soit un radical phényle éventuellement substitué par au moins un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un radical nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical $-N\begin{matrix}X\\X'\end{matrix}$, X et X' pouvant représenter un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou auquel est éventuellement accolé un radical cyclique saturé renfermant de 5 à 9 atomes de carbone ;
- soit un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux thiazolyle, 4-5-dihydrothiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrimidyle, tétrazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle, éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone à la condition que lorsque R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué par au moins un des radicaux cités précédemment ou R_3 représente un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus

éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, m ne peut représenter la valeur 0 et à la condition que :

a) lorsque m=n=1 et $R_1=R_2=H$

b) lorsque m=n=1 et $R_1=CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ et $R_2=CH_3$

R_3 ne soit pas un radical phényle.

Lorsque R_1 représente un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'_1$, R'_1 est de préférence un un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque R'_1 est un radical aryle, il s'agit de préférence d'un radical phényle.

Lorsque R'_1 est un radical aryle substitué, il s'agit de préférence d'un radical aryle substitué par un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, les radicaux méthyle ou éthyle, les radicaux méthoxy ou éthoxy, le radical nitro ou un atome de chlore.

n est de préférence égal à 1 ou à 2.

Lorsque R_2 représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n- pentyle, isopropyle ou isobutyle.

Lorsque R_2 est un radical aryle, il s'agit de préférence d'un radical phényle.

Lorsque R_2 est un radical arylalcoyle, il s'agit de préférence d'un radical benzyle ou phénéthyle.

Lorsque R_2 est un radical aryle ou arylalcoyle substitué, il s'agit de préférence d'un radical aryle ou arylalcoyle substitué, par un radical méthyle ou éthyle, un radical méthoxy ou éthoxy, un radical hydroxyle, un atome de chlore ou un radical trifluorométhyle.

m est de préférence égal à 0,1,2 ou 3.

Lorsque R_3 est un radical cyclique saturé, il s'agit de préférence d'un radical cylcopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodécane, cycloundécane, cyclododécane.

Lorsque R_3 est un radical cyclique saturé auquel est accolé un radical phényle, le radical ainsi formé est de préférence le radical 1,2,3,4-tétrahydro 1-naphtyl ou 1,2,3,4-tétrahydro 2-naphtyl ou 2,3-dihydro 1H-inden-1-yl ou 2,3-dihydro 1H-inden-2-yl.

Lorsque R_3 représente un radical phényle substitué, il s'agit de préférence d'un radical phényle substitué par au moins un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, les radicaux méthyle ou

éthyle, les radicaux méthoxy ou éthoxy, le radical trifluorométhyle, le radical nitro et l'atome de chlore, le radical amino ou diméthylamino.

Lorsque R_3 représente un radical phényle auquel est accolé un radical cyclique saturé, le radical ainsi formé est de préférence le radical 5,6,7,8-tétrahydro 1-naphtyl ou 5,6,7,8-tétrahydro 2-naphtyl ou 2,3-dihydro 1H 4-indényl ou 2,3-dihydro 1H 5-indényl.

Lorsque R_3 représente un radical hétérocyclique substitué par un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical hétérocyclique substitué par un radical méthyle ou éthyle.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I), caractérisés en ce que R_1 est atome d'hydrogène et ceux caractérisés en ce que R_1 est un radical acétyle.

L'invention a particulièrement pour objet les composés de formule (I), caractérisés en ce que n=1 et R_2 est un radical benzyle ou un atome d'hydrogène et ceux caractérisés en ce que m=0, 1 ou 2 et pour lesquels R_3 représente un radical cyclique saturé de 3 à 8 atomes de carbone éventuellement accolé à un radical phényle ou R_3 représente un radical phényle auquel est accolé un radical cyclique saturé renfermant de 5 à 9 atomes de carbone.

L'invention concerne aussi tout particulièrement les composés de formule (I), caractérisés en ce que m=1 ou 2 et pour lesquels R_3 représente un radical phényle.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer les produits décrits dans les exemples et tout particulièrement :

- le N-cyclohexyl α-(mercapto méthyl) benzène propanamide,
- l'α-(mercapto méthyl) N-(2-phényl éthyl) benzène propanamide,
- le N-(2,3-dihydro 1H-inden-2-yl) 3-mercapto propanamide.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle R_1, R_2, R_3 et m ont les significations données précédemment et dans laquelle n=1, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :

$$R'_1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CH_2-\underset{R_2}{CH}-COOH \qquad (II)$$

dans laquelle R'_1 et R_2 ont les significations déjà indiquées, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, à l'action d'un produit de formule (III):

$$H_2N-(CH_2)_m-R_3 \qquad (III)$$

dans laquelle R_3 et m ont les significations déjà indiquées, pour obtenir un produit de formule (I), dans laquelle $R_1=R'_1-C-$, R'_1 ainsi que

R_2, R_3 et m ayant les significations déjà indiquées et dans laquelle n=1, produits de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

L'invention concerne aussi un,autre procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle R_1, R_2, R_3 et n ont les significations données précédemment et dans laquelle m représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (IV) :

$$X-(CH_2)_n-\underset{R_2}{\overset{|}{C}}H-COOH \qquad (IV)$$

dans laquelle X est un atome d'halogène, et dans laquelle n et R_2 ont les significations données ci-dessus ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, à l'action d'un produit de formule (III) $H_2N(CH_2)_mR_3$ précédent, pour obtenir un produit de formule (V) :

$$X-(CH_2)_n-\underset{R_2}{\overset{|}{C}}H-COHN-(CH_2)_m-R_3 \qquad (V)$$

dans laquelle X, n, m, R_2 et R_3 ont les significations précédentes, que l'on soumet à l'action de l'anion d'un thioacide de formule (VI) :

$$R'_1-\underset{O}{\overset{||}{C}}-SH \qquad (VI)$$

dans laquelle R'_1 conserve sa signification pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1=R'_1-\underset{O}{\overset{||}{C}}-$, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, et dans laquelle R'_1, R_2, R_3 et m ont les significations données ci-dessus, produit de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

Dans les conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, les procédés ci-dessus décrits sont réalisés de la manière suivante :

- Les dérivés fonctionnels des acides de formule (II) et (IV) sont de préférence des chlorures d'acides.
- Dans le produit de formule (IV), X est de préférence un atome de chlore.

Les réactions de condensation entre les produits de formule (II) ou (IV) et les produits de formule (III) s'effectuent au sein d'un solvant tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide ou d'un solvant chloré, notamment le chlorure de méthylène mais d'autres solvants tels le 1,1-dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone peuvent aussi être utilisés.

- La réaction de condensation entre les produits de formule (II) et les

produits de formule (III) s'effectue de préférence à une température se situant entre -10°C et 0°C.

- La saponification des produits de formule (I) dans laquelle $R_1=R'_1-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ s'effectue par des moyens usuels, notamment en utilisant un hydroxyde de métal alcalin.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus sont doués d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils sont doués, en particulier, de très intéressantes propriétés inhibitrices de l'enképhalinase et sont doués d'une très bonne activité analgésique.

L'enképhalinase est une dipeptidylcarboxypeptidase qui hydrolyse spécifiquement la méthionine et la leucine enképhaline entre le 3ème et le 4ème acide aminé, libérant ainsi un tripeptide Tyr-Gly-Gly (Swerts, J.P., Perdrisot, R., Patey, G., De La Baume, S., and Schwartz, J.C., Europ. J. Pharmacol., 1979, 57, 279).

L'enképhalinase participe ainsi directement à la dégradation physiologique des enképhalines, ligands naturels endogènes des récepteurs opiacés. Les composés de l'invention, qui retardentla dégradation des enképhalines, stimulent donc les réactions de défense de l'organisme contre le douleur.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus.

La présente invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments :

- le N-cyclohexyl α-(mercapto méthyl) benzène propanamide,
- l'α-(mercapto méthyl) N-(2-phényl éthyl) benzène propanamide,
- le N-(2,3-dihydro 1H-inden-2-yl) 3-mercapto propanamide.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zonas et des migraines, ainsi que dans le traitement des affections rhumatismales et aussi à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, les médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme,

par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols : elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 mg et 2 g de principe actif, par jour, par voie orale.

Certains des composés de formule (II) et (IV) utilisés comme produits de départ du procédé de l'invention sont décrits et préparés dans le brevet ONDETTI et al. US 4053651.

Les produits de formule (II) et (IV) non décrits dans ce brevet peuvent être préparés comme indiqués dans ce brevet.

Les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux ; l'invention a donc pour objet, ces produits à titre de produits industriels nouveaux, notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : α-/(acétylthio) méthyl/ N-cyclohexyl benzène propanamide.

STADE A : Chlorure d'α-(acétylthiométhyl) benzène propanoyle.

On dissout 1,21 g d'acide α-benzyl acrylique (produit décrit et préparé selon C. Mannich et Coll. Chem. Ber. 57B, 1116-8, (1924) dans 0,8 g d'acide thioacétique, garde une heure à température ambiante sous argon, chauffe une heure à 100°C, élimine l'excès d'acide thioacétique sous pression réduite. A l'huile résiduelle, on ajoute sous agitation sous argon et à 0°C, goutte à goutte, 1,8 g de chlorure de thionyle. On garde une nuit à température ambiante, élimine l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite, ajoute 50 cm3 de benzène que l'on élimine ensuite sous pression réduite. Après distillation de l'huile résiduelle, on obtient 1,87 g de produit attendu.

Eb. = 150°C (10^{-2} Torr).

STADE B : α-/(acétylthio) méthyl/ N-cyclohexyl benzène propanamide.

On ajoute à -5°C, -10°C, sous argon, en 1 heure 6,42 g de produit préparé au stade A précédent dans 4,96 g d'une solution de cyclohexyl

amine dissout dans 100 cm3 de chlorure de méthylène. On élimine les solvants sous pression réduite à 30°C, reprend le résidu dans 300 cm3 d'éther, filtre, lave la phase organique avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, du carbonate acide de sodium, de l'eau et avec une solution de chlorure de sodium saturée. On sèche la phase organique, filtre, concentre à sec le filtrat sous pression réduite. On obtient une première fraction de produit attendu de 3,8 g. On reprend le chlorhydrate de cyclohexylamine par 200 cm3 de chlorure de méthylène, lave avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, sèche la phase organique, essore, concentre sous pression réduite. On obtient une deuxième fraction de 3,7 g de produit attendu. On réunit les 2 fractions obtenues dans 150 cm3 de chlorure de méthylène, filtre, élimine les solvants et sèche sous pression réduite. On obtient 7,5 g de produit attendu qui présente un Rf de 0,35 en chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25).

EXEMPLE 2 : N-cyclohexyl α-(mercaptométhyl) benzène propanamide.

On introduit en 1 heure à -10°C sous argon, 235,7 cm3 de soude 0,1N dans 7,5 g de produit obtenu à l'exemple 1 précédent en solution dans 250 cm3 de méthanol. On laisse revenir lentement à 0°C et ajoute à cette température 235,7 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1N en 30 minutes jusqu'à pH 6-7. On élimine le méthanol sous pression réduite puis extrait au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique, concentre à sec sous pression réduite. On obtient 6,5 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-chlorure de méthylène (1-9). On obtient 3,1 g de produit attendu fondant à 117°C.

Analyse $C_{16}H_{23}NOS$: PM 277,431

	C%	H%	N%	S%
Calculé	69,3	8,4	5,1	11,6
Trouvé	69,4	8,5	4,9	11,6

EXEMPLE 3 : α-/(acétylthio) méthyl/ N-cyclohexyl propanamide.

STADE A : Chlorure de l'acide 3-acétylthio 2-méthyl propanoïque.

On introduit 261 g d'acide 3-acétylthio 2-méthyl propanoïque (préparé selon Skeldon N. Lewis dans J. Het. Chem.(4) 571 (1971)), dans 520 cm3 de chlorure de thionyle. On chauffe progressivement en 3 heures, la solution jusqu'à obtention du reflux et le maintient pendant 2 heures ; il se produit un intense dégagement gazeux. Après distillation du chlorure de thionyle, on obtient une huile que l'on rectifie sous un vide de 15 mn de Hg à 106°C. On obtient ainsi 182 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : α-/(acétylthio) méthyl/ N-cyclohexyl propanamide.

On introduit en 30 minutes, sous argon et sous agitation, 2 g de

produit préparé au stade A, dans 2,20 g de cyclohexylamine en solution dans 100 cm3 de chlorure de méthylène refroidit à -9°C.

On maintient l'agitation 2 heures à -5°C, puis 1 heure à température ambiante et élimine le chlorure de méthylène sous pression réduite. On reprend le résidu par 300 cm3 d'éther et agite 15 minutes, filtre le chlorhydrate de cyclohexylamine, lave le filtrat par de l'acide chlorhydrique N, de l'eau, du carbonate acide de sodium en solution saturée, puis avec de l'eau. On sèche la phase organique, filtre, concentre sous pression réduite. On empâte le résidu dans 100 cm3 de pentane, essore, lave au pentane, sèche sous pression réduite et obtient 2,102 g de produit fondant à 82-83°C.

EXEMPLE 4 : N-cyclohexyl 3-mercapto 2-méthyl propanamide.

On introduit à -5°C, sous argon et sous agitation en 30 minutes, 85 cm3 de soude 0,1N dans 2,066 g de produit obtenu à l'exemple 3 en solution dans 125 cm3 de méthanol.

On maintient l'agitation 1 heure à -5°C, acidifie à 0°C à pH 5-6 avec 85 cm3 d'acide chlrohydrique 0,1N, élimine le méthanol sous pression réduite, essore, lave à l'eau, sèche sous pression réduite et obtient un résidu que l'on chromatographie sur silice en éluant avec du chloroforme. On obtient 1,351 g de produit attendu fondant à 115°C.

Analyse $C_{10}H_{19}NOS$ PM : 201,333

	C%	H%	N%	S%
Calculé	59,66	9,51	6,96	15,92
Trouvé	59,7	9,6	6,9	15,8

EXEMPLE 5 : α-/(acétylthio) méthyl/ N-(phényl méthyl) benzène propanamide.

On introduit en 30 minutes, à -5°C environ, 6,42 g de chlorue d'α-(acétylthio méthyl) benzène propanoyle en solution dans 250 cm3 de chlorure de méthylène et préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 1, dans 5,36g de benzyl amine dissoute dans 250 cm3 de chlorure de méthylène.

On laisse à température ambiante pendant 16 heures, élimine les solvants sous pression réduite et précipite le chlorhydrate de benzylamine par addition de 400 cm3 d'éther. On filtre le précipité formé, lave le filtrat à l'acide chlorhydrique 0,1N et à l'eau jusqu'à pH=6, sèche, élimine les solvants. On chromatographie sur silice le résidu obtenu en éluant avec un mélange chloroforme-acétate d'éthyle (98-2). On obtient 8,8 g de produit attendu fondant à 90°C.

EXEMPLE 6 : α-(mercapto méthyl) N-(phényl méthyl) benzène propanamide.

On introduit en 1 heure, sous argon, sous agitation, vers 0°C, -5°C, 269 cm3 de soude 0,1N dans 8,8 g de produit obtenu à l'exemple 6 en solution dans 250 cm3 de méthanol. On laisse revenir à 0°C en 1 heure,

ajoute 269 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1N en 1 heure, élimine le méthanol sous pression réduite, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, sèche, filtre et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 6,95 g de résidu sous forme d'une huile que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-cyclohexane (8-2). On obtient 3,5 g de produit attendu fondant à 70°C.

Analyse $C_{17}H_{19}NOS$ PM : 285,411

	C%	H%	N%	S%
Calculé	71,5	6,7	4,9	11,2
Trouvé	71,7	6,9	4,8	11,2

EXEMPLE 7 : α -/(acétylthio) méthyl/ N-(2-phényl éthyl) benzène propanamide.

Dans 6,059 g de phényl éthylamine en solution dans 250 cm3 de chlorure de méthylène, on introduit en 30 minutes, à 0°C, sous agitation et sous argon, 6,419 g de chlorure d'α-(acétylthio méthyl) benzène propanoyle préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 1 en solution dans 250 cm3 de chlorure de méthylène et agite pendant 16 heures en laissant remonter la température à 20°C. On filtre le chlorhydrate de phényl éthylamine formé, lave le filtrat par de l'acide chlorhydrique 1N, de l'eau, du carbonate acide de sodium en solution saturée, puis à l'eau jusqu'à pH=6-7. On sèche la phase organique, filtre, concentre à sec sous pression réduite. On empâte le résidu obtenu dans 50 cm3 d'éther, essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite et obtient 5,476 g de produit obtenu fondant à 64°C.

EXEMPLE 8 : α-(mercapto méthyl) N-(2-phényl éthyl) benzène propanamide.

On opère comme indiqué à l'exemple 4 à partir de 160 cm3 de soude 0,1N, de 5,442 g de produit obtenu à l'exemple 7 en solution dans 325 cm3 de méthanol et obtient 3,529 g de produit attendu fondant à 70°C.

Analyse $C_{18}H_{21}NOS$ PM : 299,438

	C%	H%	N%	S%
Calculé	72,20	7,07	4,68	10,7
Trouvé	72,5	7,2	4,7	10,6

EXEMPLE 9 : 3-(acétylthio) N-(2-phényl éthyl) propanamide.

STADE A : Chlorure d'acide 3-(acétylthio) propanoïque.

On introduit en 30 minutes sous agitation et sous argon, 100 cm3 d'acide thioacétique, dans 75 cm3 d'acide acrylique, en maintenant la température entre 22°C et 35°C. On agite une nuit à température ambiante puis 1 heure 30 à 100°C. En ramenant à la température ambiante, la masse recristallise. On élimine l'excès d'acide thioacétique sous pression réduite et obtient 170 g d'acide 3-(acétylthio) propanoïque (F=40-45°C). On le dissout dans 170 cm3 d'éther éthylique anhydride et ajoute sous

agitation et sous argon 130 cm3 de chlorure de thionyle. On agite une nuit à température ambiante, élimine l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite puis par entraînement au benzène.

Après distillation de l'huile résiduelle, on obtient 146,9 g de produit attendu (Eb. 0,5 mm/Hg = 63-64°C).

STADE B : 3-(acétylthio) N-(2-phényl éthyl) propanamide.

On procède comme indiqué à l'exemple 5 à partir de 2,314 g de chlorure d'acide 3-acétylthio propanoïque en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène et préparé comme indiqué au stade A précédent et de 3,366 g de phényl éthylamine en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène. On obtient 2,177 g de produit attendu fondant à 69-70°C après chromatographie sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5).

EXEMPLE 10 : 3-mercapto N-(2-phényl éthyl) propanamide.

On opère comme indiqué à l'exemple 4 à partir de 2,14 g de produit de l'exemple 9 dans 120 cm3 de méthanol et de 85,1 cm3 de soude 0,1N. On obtient 1,349 g de produit attendu.

Analyse $C_{11}H_{15}NOS$ PM : 209,313

	C%	H%	N%	S%
Calculé	63,12	7,22	6,69	15,32
Trouvé	63,0	7,3	6,6	15,0

EXEMPLE 11 : 3-acétylthio N-(2,3-dihydro 1H-inden-2-yl) propanamide.

On opère comme indiqué à l'exemple 3 à partir d'une solution de 3,036 g de chlorhydrate de 2-amino indane et de 45 mmoles de triéthylamine dans 150 cm3 de chlorure de méthylène et de 2,500 g de chlorure d'acide 3-(acétylthio) propanoïque préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 9. On obtient 3,88 g de produit attendu fondant à 74°C.

EXEMPLE 12 : N-(2,3-dihydro 1H-inden-2-yl) 3-mercapto propanamide.

On ajoute 150 cm3 de soude 0,1N sous argon et sous agitation entre -7°C et -10°C, en 30 minutes, à 3,87 g de produit obtenu à l'exemple 11 en solution dans 250 cm3 de méthanol. On obtient un précipité que l'on dissout par 350 cm3 de méthanol et maintient la température et l'agitation pendant 1 heure 30.

On neutralise avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1N à la même température. On élimine le méthanol, filtre le précipité qui est chromatographié sur silice en éluant avec du cyclohexane et de l'acétate d'éthyle (60-40). On obtient 1,7 g de produit fondant à 88°C.

Analyse $C_{12}H_{15}NOS$ PM : 221,323

	C%	H%	S%	N%
Calculé	65,12	6,83	14,49	6,33

	C%	H%	N%	S%
Trouvé	65,4	6,9	14,5	6,4

EXEMPLE 13 : 3-(acétylthio) N-(2,3-dihydro 1H-inden-1-yl) propanamide.

On opère comme indiqué à l'exemple 3 à partir de 3,463 g de 1-amino indane dans 150 cm3 de chlorure de méthylène, de 2,166 g de chlorure d'acide 3-(acétylthio) propanoïque en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène et préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 9. On obtient 3,183 g de produit attendu fondant à 109°C.

EXEMPLE 14 : N-(2,3-dihydro 1H-inden-1-yl) 3-mercapto propanamide.

On opère comme indiqué à l'exemple 12, à -6°C, à partir de 119 cm3 de soude 0,1N de 3,128 g de produit obtenu à l'exemple 13 dans 170 cm3 de méthanol. Après chromatographie sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5), on obtient 2,022 g de produit attendu fondant à 99°C.

Analyse $C_{12}H_{15}NOS$ PM : 221,324

	C%	H%	N%	S%
Calculé	65,12	6,83	6,33	14,49
Trouvé	65,3	6,39	6,2	14,8

EXEMPLE 15 : 3-(acétylthio) N-(1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtyl) propanamide.

On ajoute en 30 minutes sous argon et sous agitation, entre -7°C et -10°C, 4,418 g de 1,2,3,4-tétrahydro naphtylamine en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène, 2,5 g de chlorure d'acide 3-(acétylthio) propanoïque en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène et préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 9. Le précipité obtenu est filtré, mis en suspension dans 1 litre d'éther, agité à 30°C pendant 3 heures. Le précipité est filtré et les deux filtrats ainsi obtenus sont réunis. On élimine les solvants sous pression réduite (20°C) et le résidu obtenu est dissous dans 200 cm3 de chlorure de méthylène, lavé avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, une solution de carbonate acide de sodium saturée puis avec de l'eau. On sèche, élimine les solvants sous pression réduite à 30°C, redissout le résidu dans 1 litre d'éther qui est éliminé jusqu'à observation d'un précipité. On laisse 3 heures à 7°C, filtre et obtient un premier jet. On ajoute au filtrat 100 cm3 de pentane, laisse 3 heures à 7°C, filtre et obtient un deuxième jet. Les deux jets sont séchés 16 heures sous 10^{-2} mm de mercure.

On obtient 2,432 g de produit attendu à partir du premier jet et 0,905 g de produit attendu à parltir du deuxième jet. Les deux jets présentent chacun un Rf de 0,14 en chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20) F=108-109°C.

EXEMPLE 16 : 3-mercapto N-(1,2,3,4-tétrahydro 1-naphtyl) propanamide.

On opère comme indiqué à l'exemple 4 à partir de 3,337 g de produit

obtenu à l'exemple 15 dans 250 cm3 de méthanol et de 120 cm3 de soude 0,1N. On obtient 1,850 g de produit attendu fondant à 94°C.

Analyse $C_{13}H_{17}NOS$ PM : 235,350

	C%	H%	N%	S%
Calculé	66,34	7,28	5,95	13,62
Trouvé	66,4	7,4	6	13,5

EXEMPLE 17 : 3-acétylthio N-(5,6,7,8-tétrahydro 1-naphtyl) propanamide.

On ajoute en 30 minutes sous argon et sous agitation, entre -7°C et -10°C, 2,5 g de chlorure d'acide 3-(acétylthio) propanoïque en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène et préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 9 à 4,418 g de 1-amino-5,6,7,8-tétrahydro naphtyl en solution dans 150 cm3 de chlorure de méthylène. On filtre le précipité formé, élimine les solvants et obtient un résidu A que l'on dissout dans l'éther, une fraction reste sous forme solide B qui est filtré. On lave le filtrat avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1N, une solution de bicarbonate de soude saturée, de l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. On sèche, élimine l'éther et obtient 0,750 g de résidu (fraction C). On dissout la fraction solide obtenue précédemment avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1N, une solution de bicarbonate de soude saturée,de l'eau. On sèche, élimine le solvant sous pression réduite le résidu est séché sous 10^{-2} mm de Hg pendant 16 heures. On obtient 3,4 g de produit brut (fraction D). Les 2 fractions (C et D) sont réunies et dissoutes dans 1 litre d'éther, la solution obtenue est traitée au charbon actif, filtrée et concentrée. On recristallise dans le pentane. On obtient 3,617 g de produit attendu.

EXEMPLE 18 : 3-mercapto N-(5,6,7,8-tétrahydro 1-naphtyl) propanamide.

On ajoute en 30 minutes sous agitation et sous argon, entre - 5°C et -10°C, 130 cm3 d'une solution de soude 0,1N dans 3,617 g de produit obtenu à l'exemple 17 en solution dans 600 cm3 de méthanol. On laisse 1 heure sous agitation à cette température, ajoute 130 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1N, élimine le méthanol, filtre le précipité obtenu, sèche sous vide 10^{-2} mm de Hg pendant 4 heures. On obtient 2,890 g de produit contenant encore du produit de départ. On refait l'hydrolyse sur le précipité dans les mêmes conditions, avec 250 cm3 de méthanol et 130 cm3 de soude 0,1N. On amène la température à 0°C, filtre le précipité. On purifie le produit brut obtenu par deux chromatographies sur silice successives en éluant avec du chlorure de méthylène pour la première et un mélange chlorure de méthylène-cyclohexane pour la seconde (7-3). On obtient 1,170 g de produit attendu fondant à 106°C.

Analyse $C_{13}H_{17}NOS$ PM : 235,350

	C%	H%	S%	N%
Calculé	66,34	7,28	13,62	5,95
Trouvé	66,5	7,5	13,4	5,9

EXEMPLE 19 : Compositions pharmaceutiques.

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- composé de l'exemple 2..... 200 mg
- excipient q.s. pour un comprimé terminé à..... 350 mg

(Détail de l'excipient : lactose, amidon, stéarate de magnésium, talc).

ETUDE BIOLOGIQUE

1) Dosage de l'enképhalinase et détermination de l'effet des inhibiteurs.

L'activité de l'enképhalinase est déterminée dans une fraction membranaire de striatum de rat.

Les striatum sont prélevés sur glace et homogénéisés en tampon TRIS 0.05M pH 7,4 (20 fois le volume). Après une première centrifugation à 1000 g, la fraction particulaire est obtenue à la suite de deux centrifugations de 10 minutes à 20 000 g. Le culot est ensuite mis en suspension dans un tampon TRIS et conservé à 4°C. Le dosage des protéines est effectué selon la méthode au bleu de Comassie.

Après une préincubation de 15 minutes à 25°C, une aliquote de protéines est incubée pendant 15 minutes à 25°C en présence de 20 nanomoles de leucine-enképhaline tritiée (sur le premier acide aminé) préalablement purifiée, d'1 mM de puromycine et du produit à tester en tampon TRIS. La réaction d'hydrolyse est stoppée par addition d'acide chlorhydrique 0,2N et l'incubat subit une déprotéinisation par la chaleur (15 minutes à 95°C). Dans ces conditions, la cinétique de la réaction est linéaire.

Les métabolites tritiés obtenus par hydrolyse sont séparés de l'enképhaline par chromatographie sur colonne de porapak Q : ils sont élués avec du tampon TRIS tandis que l'enképhaline est retenue sur la colonne et recueillie ensuite en phase éthanolique.

L'activité des différents produits est exprimée en concentrations inhibitrices 50 %.

Résultats

Produit de l'exemple	Inhibition de l'enképhalinase CI 50 en 10^{-6} M
2	0,1
8	1

2) Test d'analgésie sur tissus inflammés

(variante de la technique de Randall et Selitto (1)).

La technique consiste à rechercher l'effet analgésique chez le rat dont le seuil de sensibilité à la douleur a été abaissé par une inflammation.

Cette dernière est obtenue par injection de carraghénine (0,25 mg/patte) sous l'aponévrose plantaire d'une patte postérieure. La douleur est provoquée par pression mécanique appliquée sur la face dorsale de la patte et augmentée régulièrement au moyen d'un analgésimètre.

Le seuil douloureux est apprécié par la pression nécessaire pour déclencher une réaction de retrait de la patte ou une réaction de vocalisation de l'animal.

Les produits sont administrés par voie buccale 4 heures après l'injection de l'irritant et les mesures du seil douloureux sont effectuées immédiatement avant l'injection de l'irritant puis une heure après le traitement.

(1) Randall, L.O. and Selitto, J.J. "a method for measurement of analgesic on inflammed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn, 1957, 111, 409.

Résultats

Produit de l'exemple	DA en mg/kg/per os
2	< 20

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :

$$R_1S-(CH_2)_n-\underset{R_2}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_m-R_3$$

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'_1$, R'_1 étant un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué par un radical hydroxy, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical nitro ou un atome d'halogène, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aryle ou arylalcoyle éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 5, R_3 représente :

- soit un radical cyclique saturé renfermant de 3 à 12 atomes de carbone, lequel pouvant être éventuellement accolé à un radical phényle, R_3 ne pouvant toutefois représenter un radical cyclohexyle lorsque R_2 et R_1 représentent à la fois un atome d'hydrogène et que n=1 et m=0 ;
- soit un radical phényle éventuellement substitué par au moins un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un radical nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical $-N\begin{matrix}X\\X'\end{matrix}$, X et X' pouvant représenter un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou auquel est éventuellement accolé un radical cyclique saturé renfermant de 5 à 9 atomes de carbone ;
- soit un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux thiazolyle, 4-5-dihydrothiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrimidyle, tétrazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle, éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone à la condition que lorsque R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué par au moins un des radicaux cités précédemment ou R_3 représente un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, m ne peut représenter la valeur 0 et à la condition que :

a) lorsque m=n=1 et $R_1=R_2=H$

b) lorsque m=n=1 et $R_1=CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ et $R_2=CH_3$

R_3 ne soit pas un radical phényle.

2) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 est un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication1, caractérisés en ce que R_1 est un radical acétyle.

4) Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que n=1 et R_2 est un radical benzyle ou un atome d'hydrogène.

5) Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que m=0, 1 ou 2 et pour lesquels R_3 représente un radical cyclique saturé de 3 à 8 atomes de carbone éventuellement accolé à un radical phényle ou R_3 représente un radical phényle, auquel est accolé un radical cyclique saturé renfermant de 5 à 9 atomes de carbone.

6) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que m=1 ou 2 et pour lesquels R_3 représente un radical phényle.

7) Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, dont les noms suivent :

- le N-cyclohexyl α-(mercapto méthyl) benzène propanamide,
- l'α-(mercapto méthyl) N-(2-phényl éthyl) benzène propanamide,
- le N-(2,3-dihydro 1H-inden-2-yl) 3-mercapto propanamide.

8) Procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle R_1, R_2, R_3 et m ont les significations données précédemment et dans laquelle n=1, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :

$$R'_1-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-CH_2-\underset{\underset{R_2}{|}}{CH}-COOH \qquad (II)$$

dans laquelle R'_1 et R_2 ont les significations déjà indiquées, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, à l'action d'un produit de formule (III):

$$H_2N-(CH_2)_m-R_3 \qquad (III)$$

dans laquelle R_3 et m ont les significations déjà indiquées, pour obtenir un produit de formule (I), dans laquelle $R_1=R'_1-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$, R'_1 ainsi que R_2, R_3 et m ayant les significations déjà indiquées et dans laquelle n=1, produits de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

9) Procédé de préparation des produits de formule (I), dans laquelle R_1, R_2, R_3 et m ont les significations données précédemment et dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (IV) :

$$X-(CH_2)_n-\underset{R_2}{\underset{|}{CH}}-COOH \qquad (IV)$$

dans laquelle X est un atome d'halogène, et dans laquelle n et R_2 ont les significations données ci-dessus ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, à l'action d'un produit de formule (III) $H_2N(CH_2)_mR_3$ précédent, pour obtenir un produit de formule (V) :

$$X-(CH_2)_n-\underset{R_2}{\underset{|}{CH}}-COHN-(CH_2)_m-R_3 \qquad (V)$$

dans laquelle X, n, m, R_2 et R_3 ont les significations précédentes, que l'on soumet à l'action de l'anion d'un thioacide de formule (VI) :

$$R'_1-\underset{O}{\underset{||}{C}}-SH \qquad (VI)$$

dans laquelle R'_1 conserve sa signification pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1=R'_1-\underset{O}{\underset{||}{C}}-$, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, et dans laquelle R'_1, R_2, R_3 et m ont les significations données ci-dessus, produit de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6,.

11) A titre de médicaments, les produits tels que définis par la revendication 7.

12) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis par les revendications 10 et 11.

13) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les produits de formule (V), tels que définis à la revendication 9;