

V 370 673-BR 32 173

Brevet N° **82738**

du 20 août 1900

Titre délivré :

*(C) B.M.*  
**10 MAI 1982**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

2,4358



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société anonyme de droit belge dite "Continental Pharma" (1)  
135, avenue Louise, Bruxelles, Belgique, représentée par Monsieur  
Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant en (2)  
qualité de mandataire.

dépose(nt) ce vingt-neuf août 1900 quatre-vingts (3)  
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:  
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:  
"Dérivés d'aminothiols, leur préparation et utilisation ainsi (4)  
que compositions contenant ces dérivés"

2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 26 août 1980  
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;  
4. 11 planches de dessin, en deux exemplaires;  
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
le 29 août 1980.

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):  
Messieurs Michel SNYERS, 93, avenue Monplaisir, Bruxelles - Claude (5)  
GILLET, 14, rue des Lovières, Blanmont - Joseph ROBA, 9, Fenffe, Ciergnon-  
Houyet - Paul NIERES, 64, rue du Lambais, Grez-Doiceau - Georges  
LAMPELIN, 31, rue de Cervantes, Bruxelles, tous les cinq en Belgique.

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
(6) 11 déposée(s) en (7)

le 11 (8)

au nom de 11 (9)

élit(éisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

11, boulevard Prince-Henri (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
annexes susmentionnées avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois. (11)

Le mandataire

*Charles Munchen.*

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

20 août 1982

à 15.00 heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

A 68097

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt  
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms, adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)  
pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) — (11) 6, 12 ou 18 mois

2.4368

MÉMOIRE DESCRIPTIF  
DÉPOSÉ À L'APPUI D'UNE DEMANDE DE

BREVET D'INVENTION

AU NOM DE LA SOCIÉTÉ ANONYME DITE :

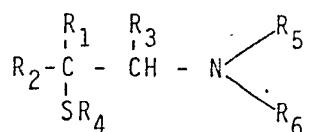
CONTINENTAL PHARMA

POUR

DÉRIVÉS D'AMINOTHIOLS, LEUR PRÉPARATION ET  
UTILISATION AINSI QUE COMPOSITIONS CONTENANT  
CES DÉRIVÉS

INVENTEURS : SNYERS MICHEL  
GILLET CLAUDE  
ROBA JOSEPH  
NIEBES PAUL  
LAMBELIN GEORGES

La présente invention a pour objet des dérivés d'amino-thiols de formule générale (I)



(I)

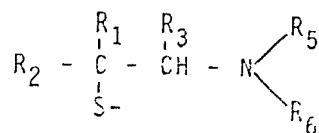
dans laquelle

- $R_1$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_{14}$ .
- $R_2$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ .
- $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome de carbone voisin un radical cycloalkyle  $C_3-C_8$ .
- $R_3$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ .
- $R_4$  représente de l'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alcanoyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ , un radical alcanoylthio linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alkyloxycarbonylthio inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1-C_{10}$ .
- $R_5$  et  $R_6$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent :
  - de l'hydrogène,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_{16}$ ,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ou  $C_6$  substitué par
    - un groupement hydroxyle, carboxylique, alkoxy carbonyle linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ,
    - un groupement naphtyle,
    - un noyau phényle, phenoxy, phénylthio ou benzyl oxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène comme le chlore, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ , par un ou plusieurs radicaux alkyloxy linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ,
    - un groupement alkoxy ou alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ,

- un groupement alkylamino  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$  éventuellement substitué par un groupement phényle, phénoxy ou cycloalkyle  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ou  $C_6$ ,
  - un groupement phénoxyacétyle,
  - un groupement alkylcarboxamido linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ou  $C_6$  éventuellement substitué par un noyau phényle ou phénoxy,
  - un groupement cycloalkylcarboxamido  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  ou  $C_8$ ,
  - un radical alcényle linéaire ou ramifié  $C_3-C_{16}$ ,
  - un radical alcynyle linéaire ou ramifié  $C_3-C_{10}$ ,
  - $R_5$  et  $R_6$  peuvent former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle tel que pipéridine, pyrrolidine, morpholine, pipérazine éventuellement substituée en position 4 par un groupe benzyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ , ou un noyau phényle pouvant lui-même être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que le fluor et le chlore, des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$ , ou  $C_3$ , des radicaux alkoxy inférieurs linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ .
  - $R_4$  et  $R_5$  peuvent former un cycle thiazolidine éventuellement substitué en position 2 par 1 ou 2 groupements alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$  ou un cycle thiazolidinone.

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ne peuvent représenter simultanément de l'hydrogène.

La présente invention couvre également les disulfures symétriques, dans ce cas  $R_4$  est représenté par la formule I' dans laquelle



( 1 )

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont été définis précédemment, et les disulfure formés avec des acides aminés soufrés tels que, notamment, la pé-nicillamine et la cystéine.

Sont inclus parmi les produits de l'invention les sels non toxiques et pharmaceutiquement utilisables de ces dérivés.

Avec profit, la présente invention couvre les dérivés de formule (I) dans laquelle :

- $R_1$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_8$ ;
- $R_2$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ;
- $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome de carbone voisin un radical cycloalkyle  $C_5-C_6$ ;
- $R_3$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ;
- $R_4$  représente de l'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alcanoyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ , un radical alkoxy carbonylthio inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1-C_5$ ;
- $R_5$  et  $R_6$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent
  - de l'hydrogène,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_{12}$ ,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$  substitué par
    - un noyau phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que le chlore, par un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy,
    - un groupement alkoxy ou alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ,
    - un groupement alkylcarboxamido linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ou  $C_6$  éventuellement substitué par un noyau phényle ou phenoxy,
    - un groupement cycloalkylcarboxamido  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  ou  $C_8$ .
  - $R_5$  et  $R_6$  peuvent former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle tel que pipéridine, pyrrolidine, morpholine, pipérazine éventuellement substitué en position 4 par un groupe benzyle, un radical méthyle ou par un noyau phényle pouvant lui-même être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que le fluor et le chlore, radicaux alkyles inférieurs linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , de-

- radicaux alkoxy inférieurs linéaires ou ramifiés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>,
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> peuvent former un cycle thiazolidine éventuellement substitué en position 2 par un ou deux radicaux méthyle ou un cycle thiazolidinone,
  - ainsi que les disulfures symétriques ou formés avec des acides aminés soufrés tels que, notamment, la pénicillamine et la cystéïne.

Sont préférés, les produits de l'invention qui répondent à la formule (I) dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent de l'hydrogène ou des radicaux alkyles inférieurs linéaires ou ramifiés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>;
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent former avec l'atome de carbone voisin un radical cycloalkyle C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sub>3</sub> représentent de l'hydrogène ou un radical méthyle,
- R<sub>4</sub> représente de l'hydrogène, un radical alcanoyle inférieur linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>,
- R<sub>5</sub> représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>,
- R<sub>6</sub> représente :
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> pouvant être substitué par un groupement phenoxy ou phénylthio ou phenoxy ou phénylthio substitués par un ou plusieurs atomes de chlore ou par un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy;
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> peuvent former un cycle thiazolidine éventuellement substitué en position 2 par un ou deux radicaux méthyle ou un cycle thiazolidinone.

La présente invention couvre avantageusement les dérivés de formule I dans laquelle :

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent de l'hydrogène ou des radicaux méthyle,
- R<sub>4</sub> représente de l'hydrogène;
- R<sub>5</sub> représente de l'hydrogène;
- R<sub>6</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>, pouvant être substitué par un groupement phenoxy ou phénylthio ou phenoxy ou phénylthio substitués par un ou plusieurs atomes de chlore ou par un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy

U

Une classe particulière de produits est composée par les dérivés de formule (I) dans laquelle :

- $R_1$  et  $R_2$  représentent un radical méthyle;
- $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent de l'hydrogène;
- $R_6$  représente un groupement phénoxyéthyle dont le noyau peut éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène comme le chlore ou un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy.

Des exemples de composés suivant l'invention sont :

2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-p.tolyloxyéthylamino)-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-p.chlorophénoxyéthylamino)-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-benzyloxyéthylamino)-2-propanethiol,  
disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propyle],  
disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-m.chlorophénoxyéthylamino)-2-propyle]  
2-méthyl-1-n.octylamino-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-n.dodécylamino-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-phénylethylamino)-2-propanethiol.  
acide 3-(2-mercaptopropylamino)propanoïque.

Les dérivés de formule (I) peuvent être obtenus sous forme de sels notamment des chlorhydrates ou des sulfates. On peut transformer les dérivés de formule (I), selon des procédés usuels, en bases libres ou en sels avec d'autres acides organiques ou inorganiques.

Suivant l'invention, il s'agit plus particulièrement de sels d'addition d'acides non toxiques, pharmaceutiquement utilisables formés avec des acides inorganiques appropriés. Par exemple : l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique ou avec des acides organiques appropriés, comme des acides aliphatiques, cycloaliphatiques aromatiques, araliphatiques ou hétérocycliques, carboxyliques ou sulfonyliques, par exemple les acides formique, acétique, propionique, succinique, glycolique, gluconique, lactique, malique, tatrique, citrique, ascorbique, glucuronique, maléique, fumarique, pyruvique, aspartique, glutamique, benzoïque, anthranilique, hydroxybenzoïque, salicylique, phénylacétique, mandélique, embonique, méthanesulfonique, éthanésulfonique, panthoténique, toluènesulfonique, sulfanilique, cyclonexyliaminosulfonique, stéarique, alginique,  $\beta$ -hydroxypropionique,  $\beta$ -hydroxybutyrique, oxalique, malonique, galactarique, galacturonique. Ces sels peuvent également dériver d'acides aminés naturels ou non, comme la lysine, la glycine, l'arginine, l'ornithine, l'asparagine, la glutamine, l'alanine, la valine, la thréonine, la sérine, la leucine, la cystéine, etc ...

Les produits de l'invention peuvent comporter un ou plusieurs centres d'asymétrie.

Les produits qui possèdent un centre d'asymétrie peuvent se présenter sous forme d'antipodes optiques ou sous forme de mélange, racémique ou non. Leur séparation en énantiomères peut être effectuée par formation de sels diastéréoisomères.

Pour les produits de l'invention ayant deux centres d'asymétrie, on peut obtenir deux racèmes correspondant respectivement aux configurations erythro et thréo ; ces deux racèmes peuvent être résolus par des procédés classiques, par exemple par formation de sels diastéréoisomères par l'action d'acides optiquement actifs, comme les acides tartrique, diacétyltartrique tartranilique, dibenzoyltartrique, ditoluyltartrique et séparation du mélange de diastéréoisomères par cristallisation, distillation, chromatographie, puis libération des bases optiquement actives au départ de ces sels.

Pour les produits de l'invention ayant 3 centres d'asymétrie, on peut obtenir 8 isomères optiques. Les mêmes procédés peuvent être appliqués pour la résolution de ces mélanges.

Les dérivés de l'invention peuvent donc être utilisés soit sous forme de mélanges contenant plusieurs diastéréoisomères quelles qu'en soient les proportions relatives, soit sous forme de couples d'énantiomères en proportions égales (mélange racémique) ou non, soit encore sous forme de composés optiquement purs.

Les dérivés de l'invention sont doués d'activités hypolipidémiantes, antithrombotiques, antiarthritiques et antimitotiques. Ces propriétés permettent d'envisager l'utilisation des produits de l'invention dans le traitement de maladies cardio-vasculaires comme l'hypercholestérolémie, les affections thrombotiques et l'athérosclérose, pour le traitement des arthrites rhumatoïdes et pour le traitement d'affections cancéreuses.

La présente invention revendique également des compositions pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, au moins un composé de la formule générale (I) et/ou un sel avec un excipient pharmaceutique. Ces compositions sont présentées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, rectale, parentérale ou topique.

Ainsi, par exemple, les compositions pour l'administration par voie orale peuvent être liquides ou solides et présentées sous forme de comprimés, dragées, comprimés enrobés, capsules, granulés, poudres, sirops ou suspensions. Les formes sèches orales comprennent les additifs et excipients généralement utilisés en pharmacie galénique, des diluants inertes, des agents de désintégration, des agents liants et des agents lubrifiants, tels que lactose, amidon, talc, gélatine, acide stéarique, cellulose et dérivés, acide silicique, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, phosphate de calcium, carbonate de calcium,...etc.

De telles préparations peuvent être effectuées de façon à prolonger la désintégration et, par conséquent, la durée d'action du principe actif.

Les suspensions aqueuses, les émulsions et les solutions huileuses sont faites en présence d'agents adoucissants, comme dextrose ou glycérol, d'agents parfumants, comme la vanilline par exemple, et peuvent aussi contenir des agents épaississants des agents mouillants, des agents de préservation.

Les émulsions et solutions huileuses sont faites dans une huile d'origine végétale ou animale et peuvent contenir des agents émulsifiants parfumants, dispersants, adoucissants et antioxydants. Pour l'administration parentérale on utilise, comme véhicule, de l'eau stérile, une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone, de l'huile d'arachide, de l'oléate d'éthyle...etc. Ces solutions injectables aqueuses ou huileuses peuvent contenir des agents épaississants, mouillants, dispersants et gélifiants.

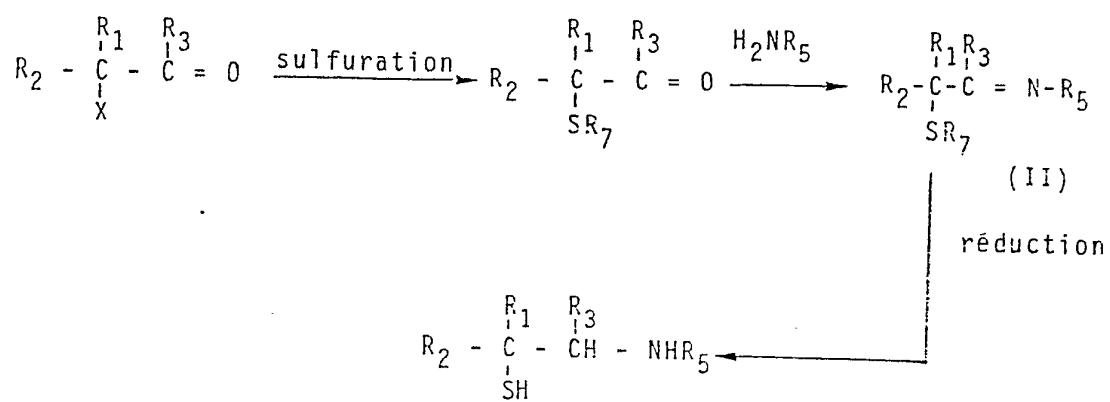
Les compositions destinées à la voie d'administration topique peuvent être semi-solides ou liquides et présentées sous forme de bases grasses hydrophobes, de bases grasses hydrophiles, de bases émulsionnées, de pâtes, de gels et de lotions. Elles comprennent les additifs et excipients généralement utilisés en pharmacie galénique, des tensioactifs, des solvants, des épaississants,

des émollients, des antioxydants, des agents conservateurs tels que dérivés du sorbitane, des éthers de l'alcool cétylique, l'acide alginique, le propyléneglycol, la glycérine, le sorbitol, l'alcool cétylique, l'alcool stéarylque, l'alcool cétylstéarylque, le gallate de propyle, l'alcool benzylque, les esters de l'acide p-hydroxybenzoïque, ...

Plusieurs procédés permettent de synthétiser les produits de l'invention. Ces procédés, illustrés ci-dessous, font également partie de l'invention.

Un premier procédé consiste à transformer, par réduction, une amide, une imine ou un sel d'iminium correspondant à un dérivé d'aminothiol suivant la formule (I). Ce procédé consiste plus particulièrement à soumettre un aldéhyde, une cétone ou un acide correspondant à une sulfuration, une condensation avec une amine et une réduction jusqu'à obtenir ledit dérivé.

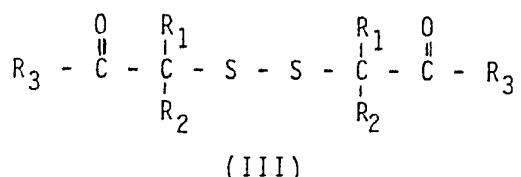
Selon une première variante de ce procédé, un aldéhyde ou une cétone est traité par un réactif de sulfuration, puis condensé avec une amine primaire et l'imine (II) ainsi obtenue est réduite en amine. Le schéma ci-dessous illustre ce procédé.



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  possèdent les significations données précédemment.  $X$  représente de l'hydrogène ou un groupe aisément éliminable comme le chlore, le brome, les groupements tosyle ou mésyle,  $R_7$  représente de l'hydrogène ou le groupement  $SO_3Na$ .

La liaison carbone-soufre est formée en utilisant des agents de sulfuration comme par exemple, l'hydrosulfite de sodium ( $Na_2S_2O_3$ ), l'hydrogénosulfure de sodium ( $NaSH$ ) ou le monochlorure de soufre ( $S_2Cl_2$ ).

Dans ce dernier cas, on obtient un disulfure symétrique de formule (I)



La réaction de sulfuration s'effectue dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, un alcool, un éther ou un nitrile.

La température est comprise entre la température ordinaire et la température de reflux du solvant choisi.

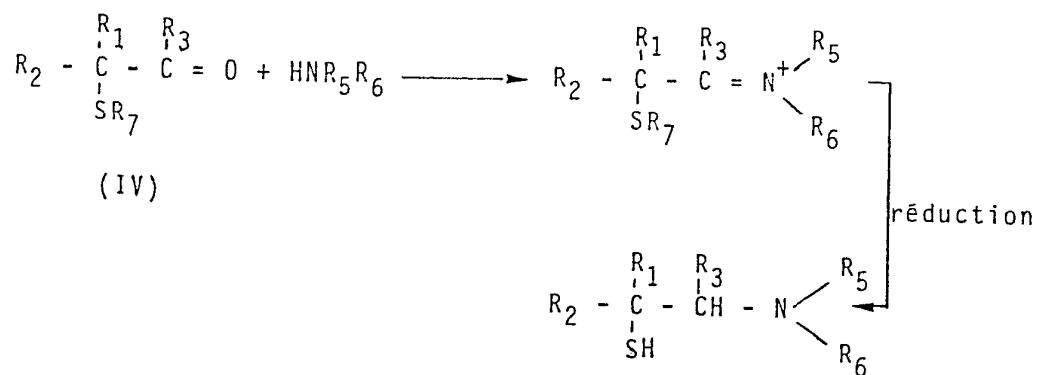
La conversion en imine se fait de façon classique dans un solvant organique inerte choisi, par exemple, parmi les alcools, les solvants chlorés, les hydrocarbures aromatiques ou aliphatisques et en général sous catalyse acide, en introduisant par exemple dans le mélange réactionnel une quantité catalytique d'acide p-toluenesulfonique ou d'acide organique ou minéral. L'imine ainsi obtenue est alors réduite selon des procédés bien documentés dans la littérature.

Cette réduction peut se faire de manière habituelle, par exemple par hydrogénéation en présence d'un catalyseur, tel que du palladium sur charbon, du nickel de Raney ou du platine, en présence d'un solvant, comme le méthanol ou l'éthanol, et cela à pression ordinaire ou à pression élevée, ou encore par action d'hydrures de métaux alcalins comme le borohydrure de sodium, dans un solvant comme le méthanol ou l'éthanol de préférence à basse température ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther ou le tétrahydrofurane de préférence à basse température, ou encore par action d'un alcoolate d'aluminium, comme l'isopropylate d'aluminium, et cela dans un solvant comme l'isopropanol, le plus avantageusement au reflux de celui-ci ou encore par action du diborane dans ces mêmes solvants.

Lorsqu'un disulfure est formé dans la première étape, il peut être transformé en thiol par exemple, sous l'action d'une phosphine comme la tributylphosphine. Cette réaction se fait dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un alcool, un éther ou un hydrocarbure et à une température comprise entre la température ordinaire et la température de reflux du solvant.

Une deuxième variante de ce procédé consiste à condenser un aldéhyde ou une cétone de formule (IV) avec une amine secondaire pour former

un sel d'iminium et à réduire ce dernier en amine. Le schéma ci-dessous illustre cette variante.

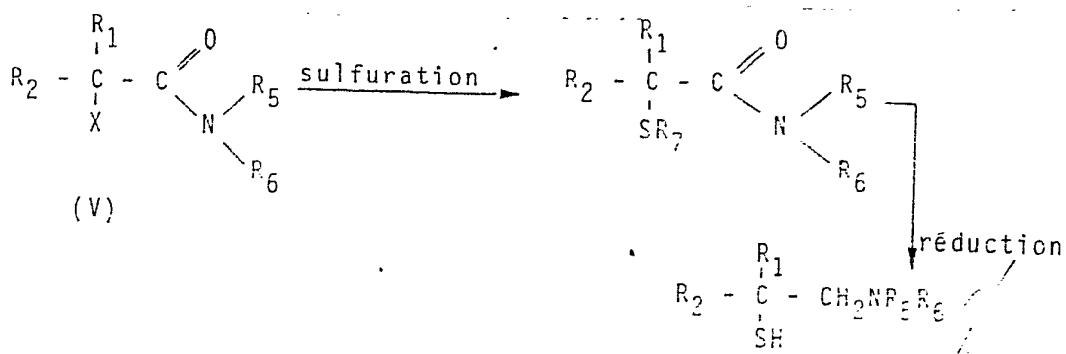


$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  possèdent les significations données précédemment.

La condensation de l'aldéhyde ou de la cétone (IV) avec l'amine secondaire se fait classiquement dans un solvant organique inerte choisi par exemple parmi les alcools, les solvants chlorés, les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques et avantageusement sous catalyse acide en introduisant, par exemple, dans le mélange réactionnel une quantité catalytique d'acide p-toluenesulfonique ou d'acide organique ou minéral. On peut également avec profit introduire l'amine secondaire sous forme de sel comme par exemple sous forme de chlorhydrate.

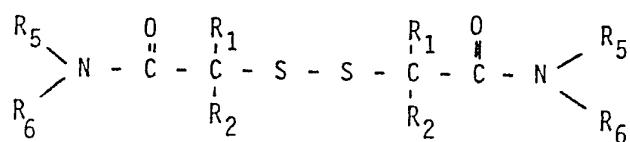
Le sel d'iminium est alors réduit en amine sous l'action d'un agent réducteur comme par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther ou le tétrahydrofurane.

Selon une troisième variante, une amide (V) obtenue classiquement au départ d'acide ou d'amine via le chlorure d'acide est d'abord traitée par un agent de sulfuration puis réduite en aminothiol selon le schéma :



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  et  $R_6$  possèdent les significations données précédemment,  $X$  représente de l'hydrogène ou un groupe aisément éliminable comme le chlore, le brome, les groupements tosyle ou mésyle,  $R_7$  représente de l'hydrogène ou le groupement  $SO_3Na$ .

La liaison carbone-soufre est formée en utilisant des agents de sulfuration comme par exemple, l'hyposulfite de sodium ( $Na_2S_2O_3$ ), l'hydrogénosulfure de sodium ( $NaSH$ ) ou le monochlorure de soufre ( $S_2Cl_2$ ). Dans ce dernier cas, on obtient un disulfure symétrique de formule (VII)



(VII)

La réaction de sulfuration s'effectue dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, un alcool, un éther ou un nitrile. La température est comprise entre la température ordinaire et la température de reflux du solvant choisi.

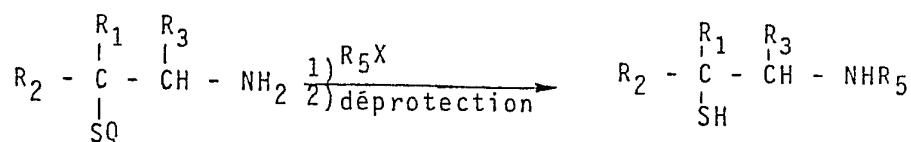
L'amide (VI) est alors réduite de manière habituelle, par exemple par hydrogénéation en présence d'un catalyseur tel que du palladium sur charbon, du nickel de Raney ou du platine, en présence d'un solvant, comme le méthanol ou l'éthanol, et cela à pression ordinaire ou à pression élevée, ou encore par action d'hydrures de métal comme l'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther ou le tétrahydrofurane, ou encore par action du diborane dans les mêmes solvants.

Lorsqu'un disulfure est formé dans la première étape, il peut être transformé en thiol par action, par exemple d'une phosphine comme la tributylphosphine. Cette réaction se fait dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un alcool, un éther ou un hydrocarbure et à une température comprise entre la

température ordinaire et la température de reflux du solvant.

Il est également possible d'introduire, dans un dérivé de formule (I), des substituants  $R_5$  et  $R_6$ , différents de l'hydrogène, sur l'atome d'azote, et le substituant  $R_4$  sur l'atome de soufre par alkylation ou par acylation.

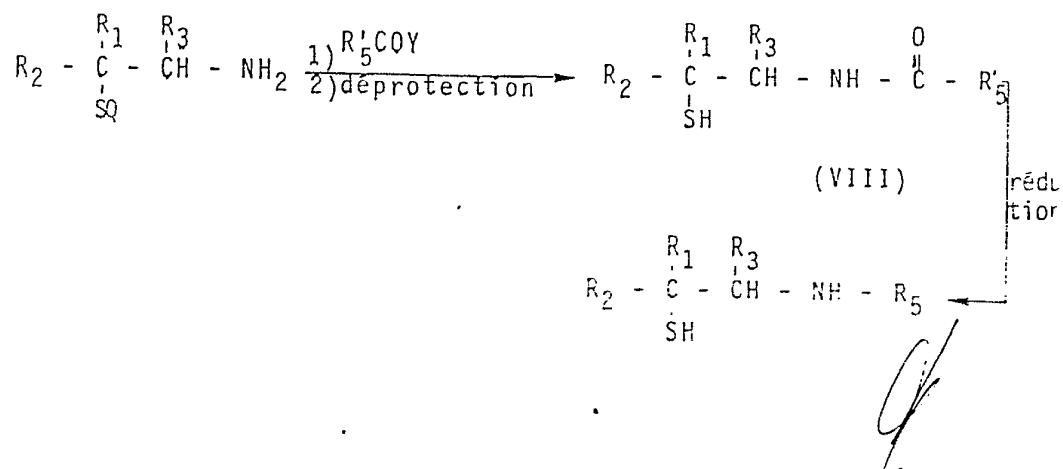
a) alkylation sur l'atome d'azote



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  possèdent les significations données précédemment et  $Q$  représente le substituant  $R_4$  ou un groupe protecteur de la fonction thiol,  $X$  représente un groupe aisément éliminable comme un halogène tel que le chlore, le brome et l'iode ou des groupes tosyle et mésyle. Une liste des groupes protecteurs de la fonction thiol peut se retrouver dans des ouvrages spécialisés comme, par exemple, "Protective Groups in Organic Chemistry" Ed. J.F.W. Mc OMIE, Plenum Press (1973).

L'alkylation de l'amine se fait classiquement dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un hydrocarbure aromatique ou aliphatique, un alcool ou un éther et, avantageusement à la température de reflux du solvant. La présence de base, organique ou minérale, tel que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine dans le mélange réactionnel, facilite la réaction et augmente le rendement.

b) acylation sur l'atome d'azote

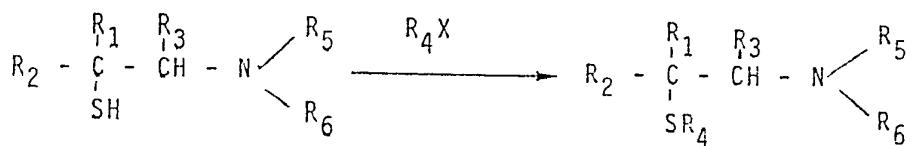


$R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  possèdent les significations données précédemment,  $Q$  représente le groupement  $R_4$  ou un groupe protecteur de la fonction thiol,  $Y$  représente un groupe aisément éliminable comme, par exemple le chlore, le brome, ou encore le groupement  $R_5^{\prime}COO$ .  $R_5^{\prime}$  représente le substituant  $R_5$  dont la chaîne est plus courte d'un atome de carbone. Une liste des groupes protecteurs de la fonction thiol peut se retrouver par exemple dans le livre auquel il est fait mention ci-dessus.

L'acylation se fait classiquement dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un hydrocarbure aromatique ou aliphatique ou un éther et, avantageusement à la température de reflux du solvant. La présence de base, organique ou minérale dans le mélange réactionnel facilite la réaction et augmente le rendement.

La réduction de l'amide (VIII) peut se faire de la manière habituelle, par exemple par hydrogénéation en présence d'un catalyseur, tel que du palladium sur charbon, du nickel de Raney ou du platine, en présence d'un solvant, comme le méthanol ou l'éthanol, et cela à pression ordinaire ou à pression élevée, ou encore par action d'hydrures de métaux comme l'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther ou le tétrahydrofurane, ou encore par action du diborane dans les mêmes solvants.

### c) alkylation sur l'atome de soufre.



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  possèdent les significations données précédemment et  $X$  représente un groupe aisément éliminable comme par exemple un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode ou un groupement tosyle ou mésyle.

L'alkylation se fait classiquement dans un solvant organique inerte comme un solvant chloré, un hydrocarbure aromatique ou aliphatique, un alcool ou un éther et, avantageusement, à la température de reflux du solvant. La présence de base, organique ou minérale, dans le mélange réactionnel facilite la réaction et augmente le rendement.

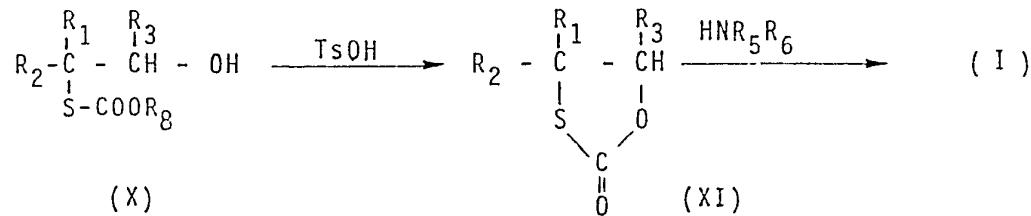
Selon une autre façon de procéder, un épisulfure de formule (IX) est mis en réaction avec une amine selon le schéma général :



(IX)

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_6$  possèdent les significations données précédemment. Selon les réactifs mis en oeuvre, l'ouverture de l'épisulfure peut se faire à la pression atmosphérique ou à une pression supérieure à la pression atmosphérique, à la température ordinaire ou à une température élevée, ou encore par catalyse avec des ions  $\text{Ag}^+$ . La réaction peut se faire avec ou sans solvant. Si un solvant est utilisé, il peut être de l'eau ou un solvant organique inerte comme un hydrocarbure aromatique ou aliphatique, un solvant chloré ou un éther. Avantageusement, la présence d'amine tertiaire influe favorablement sur le cours de la réaction qui se déroule dans ce cas, avec profit, à une température comprise entre 25 et 100°C.

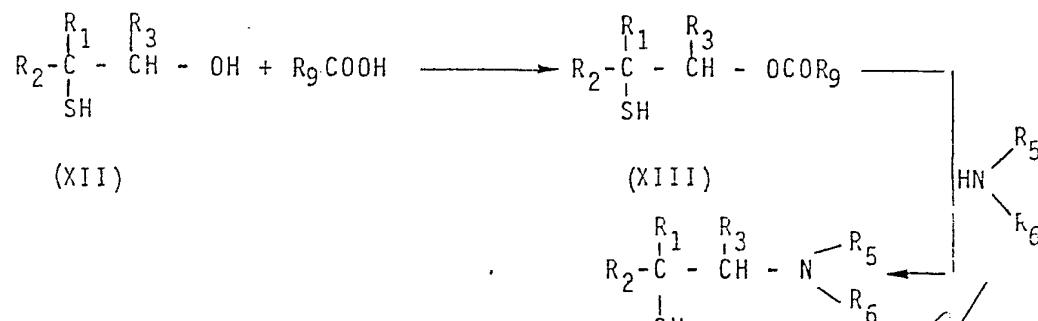
Encore une autre façon de procéder est illustrée par le schéma ci-dessous.



$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  ont les significations données précédemment et  $\text{R}_8$  représente un groupement alkyle inférieur  $\text{C}_1\text{-C}_3$ .

Un thiolcarbonate de formule (X) est traité par un acide dans un solvant organique inerte, comme un hydrocarbure aliphatique ou aromatique ou un solvant chloré ou un éther. L'acide est de préférence organique comme l'acide p-toluène-sulfonique (TsOH) ou l'acide méthanesulfonique. La température de la réaction est supérieure à la température normale et de préférence proche du point d'ébullition du solvant choisi. Le dérivé (XI) ainsi obtenu est alors traité par une amine au reflux d'un solvant organique inerte pour donner les produits de l'invention.

Selon une dernière façon de procéder, un dérivé du 2-mercaptopropanol (XII) est estérifié par un acide puis traité par une amine selon le schéma.



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  ont les significations données précédemment et  $R_g$  représente un groupement tel qu'il rende le groupement acyloxy aisément éliminable. Par exemple,  $R_g$  peut être un groupement trihalométhyle tel que le groupement trifluorométhyle ou trichlorométhyle. L'estérification se fait classiquement dans un solvant organique inerte choisi par exemple parmi les solvants aromatiques, les solvants chlorés ou les éthers et de préférence à reflux du solvant. Il est avantageux d'éliminer l'eau dès sa formation par exemple par distillation azéotropique. L'ester (XIII) est ensuite chauffé dans un solvant organique inerte tel que mentionné ci-dessus en présence d'un excès d'amine pour former les produits de l'invention.

Ci-après sont donnés des exemples détaillés de préparation de quelques dérivés d'aminothiols suivant l'invention. Ces exemples ont surtout pour but d'illustrer davantage les caractéristiques particulières des procédés suivant l'invention.



Exemple n° 1

2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propanethiol, chlorhydrate (dérivé n° 3 du tableau I).

a - A 650 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute 817 ml (9 mole 648,9 g) d'isobutyraldéhyde en agitant. On chauffe le mélange à 50°C avant d'ajouter lentement 360 ml (4,5 moles; 135,0 g) de monochlorure de soufre. La réaction est exothermique. Au terme de l'addition, on maintient la température du milieu à 40°C pendant 48 heures. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite puis on distille le résidu. La fraction principale est recueillie entre 94 et 100°C, pour une pression de 0,8 Torr. Un deuxième tour de distillation fournit 365 g (1,8 mole ; 40%) de  $\alpha,\alpha'$ -dithiodiisobutyraldéhyde.

b- Un mélange constitué de 20,6 g (0,1 mole) du produit précédent, de 27,4 g (0,2 mole) de 2-phénoxyéthylamine et de 130 ml d'isopropanol est chauffé pendant 1,5 h à la température du reflux. Le milieu résultant est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'hexane. Un insoluble est filtré puis le filtrat est à son tour évaporé. On obtient ainsi un diiminodisulfure qui est engagé tel quel dans l'étape suivante.

c- Dans un réacteur de 1 litre, 7,6 g (0,2 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium sont mis en suspension dans 250 ml d'éther anhydre. En agitant, on ajoute alors une solution du produit précédent dans 250 ml du même solvant, à un rythme tel qu'un léger reflux s'installe puis persiste. Au terme de l'addition, on maintient le reflux en chauffant, durant 2 heures supplémentaires. On laisse refroidir puis on détruit l'excès d'hydrure.

La phase organique, séchée, est mise en contact avec de l'acide chlorhydrique gazeux et sec jusqu'au terme de la précipitation qui se produit. On filtre le chlorhydrate, le lave abondamment avec de l'éther puis on le sèche à pression réduite. Après une recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de benzène, on obtient 38,5 g (0.15 mole; 75 %) du composé attendu.  
F: 139,9°C.

Les spectres IR, de RMN et de masse sont en accord avec la structure.

Analyse élémentaire :

|   |         | C    | H   | N   |
|---|---------|------|-----|-----|
| C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NOS.HCl | % calc. | 55.1 | 7.7 | 5.4 |
| P.M. 261.82                             | % tr.   | 55.4 | 7.7 | 5.2 |

#### Exemple n° 2

2-méthyl-1-(2-p.tolyloxyéthylamino)-2-propanethiol, chlorhydrate (dérivé n° 11 du tableau I).

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'exemple n° 1, en remplaçant la 2-phénoxyéthylamine par la 2-p.tolyloxyéthylamine.

Rendement : 56 %. F. 115,2°C (AcOEt).

|   |         | C    | H   | N   |
|---|---------|------|-----|-----|
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NOS.HCl | % calc. | 56.6 | 8.0 | 5.1 |
| P.M. 275.84                             | % tr.   | 56.6 | 8.1 | 5.0 |

#### Exemple n° 3

Disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propyle], dichlorhydrate (dérivé n° 14 du tableau I).

Ce disulfure est obtenu aux dépens du produit résultant de l'opération reprise sous b- dans l'exemple n° 1.

Une solution de 16,1 g (35 mmoles) de diiminodisulfure brut dans 90 ml d'éthanol est chauffée à 60°C puis est additionnée lentement d'une solution de 4,0 g (105 mmoles) de borohydrure de sodium dans 105 ml du même solvant. Au terme de l'addition, on chauffe au reflux durant deux heures. On verse ensuite le

milieu, revenu à température ambiante, sur 350 g de glace pilée. On extrait la phase aqueuse au moyen de chloroforme. L'extrait organique est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est dissous dans de l'éther et la solution est mise en contact avec de l'acide chlorhydrique gazeux et sec. Le sel qui a précipité est filtré puis est recristallisé dans du propanol. Poids : 11,8 g (23 mmoles; 66 %). F. 181,8°C.

Les spectres IR, de RMN et de masse corroborent la structure du disulfure attendu.

Analyse élémentaire :

|  | C    | H   | N   |
|--|------|-----|-----|
| $C_{24}H_{36}N_2O_2S_2 \cdot 2HCl$ % calc. | 55.3 | 7.3 | 5.4 |
| P.M. 521.62 % tr.                          | 55.6 | 7.2 | 5.0 |

#### Exemple n° 4

5,5-Diméthyl-3-(2-phénoxyéthyl)-2-thiazolidinone (dérivé n° 23 du tableau I).

On dissout 10,5 g (40 mmoles) de chlorhydrate de 2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propanethiol dans 100 ml de méthanol auquel on ajoute encore 11,0 ml (8,0 g ; 80 mmoles) de triéthylamine. On agite le mélange durant 15 minutes puis on évapore à sec sous pression réduite. Le résidu, repris dans de l'éther, est filtré et le filtrat est, à son tour, évaporé à sec sous pression réduite. Le produit obtenu, convenablement séché, est dissous dans 250 ml de toluène, qui est encore additionné de 8,0 ml de triéthylamine avant d'être mélange à 250 ml de solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. On agite alors énergiquement tout en ajoutant lentement 34 ml (65 mmoles) d'une solution à 20 % de phosgène dans le toluène. L'addition terminée, on agite encore durant 2 heures supplémentaires. On décante la phase organique, on la sèche puis on l'évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est constitué d'une huile foncée qui cristallise spontanément. La recristallisation dans du n-heptane fournit ensuite un solide blanc dont le poids est de 5,2 g (21 mmoles ; 53 %) F. 51,3°C.

La structure du produit de cyclisation est vérifiée par l'examen des spectres I.R., de RMN et de masse.

| Analyse élémentaire | C    | H   | N   |
|---------------------|------|-----|-----|
| $C_{13}H_{17}NO_2S$ | 62.1 | 6.8 | 5.6 |
| P.M. 251.35         | 62.2 | 6.8 | 5.5 |

Exemple n° 5.

Disulfure de bis-[ (2-phénoxyacétamido)éthyle] (dérivé n° 19 du tableau I).

Un mélange constitué de 11,3 g (50 mmoles) de dichlorhydrate de cystamine, de 50 ml de chloroforme et de 42 ml (30,3g ; 300 mmoles) de triéthylamine est additionné lentement d'une solution de 20,5 g (120 mmoles) de chlorure de phénoxyacétyle dans 50 ml de chloroforme. On agite encore le milieu durant 2 heures puis on extrait successivement au moyen de 25 ml d'eau, 25 ml de solution aqueuse à 10% d'hydrogénocarbonate de sodium et 25 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium puis on évapore à sec sous pression réduite. On recristallise enfin le résidu dans de l'isopropanol.

Poids : 17,4 g (41 mmoles ; 82 %) F. 110,2°C.

Les spectres IR, de RMN et de masse vérifient la structure du produit attendu.

| Analyse élémentaire             | C    | H   | N   |
|---------------------------------|------|-----|-----|
| $C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$ % calc. | 57.1 | 5.8 | 6.7 |
| P.M. 420.56 % tr                | 57.2 | 5.6 | 6.6 |

Exemple n° 6

acide 3-(2-méthyl-2-mercaptoprobutylamino)propanoïque (dérivé n° 5 du tableau I).

a - 36,9 g (150 mmoles) de chlorhydrate de 1-amino-2-benzylthio-2-méthylbutane sont mélangés à 200 ml d'isopropanol et à 62 ml de triéthylamine. On agite pendant que l'on ajoute lentement 23,0 g (150 mmoles) d'acide 3-bromopropanoïque. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe pendant 2 heures à température de reflux.

Le milieu, revenu à température ambiante, est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est partagé entre de l'eau et du chloroforme. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est repris dans un peu d'acétone, ce qui provoque la formation d'un solide blanc.

Poids : 19,0 g (68 mmoles ; 45 %). F. 140,9°C.

Le spectre de RMN est en accord avec la structure de l'acide 3-(2-méthyl-2-benzylthiobutylamino)propanoïque.

b - A 200 ml d'ammoniac liquide, on ajoute, à une température comprise entre -50 et -60°C, 8,4 g (30 mmoles) du produit précédent puissuffisamment de sodium métallique, par petites portions successives, pour que la coloration bleue soit persistante.

A ce moment, on ajoute la quantité de chlorure d'ammonium permettant de décolorer le milieu puis, après avoir ôté le bain réfrigérant, on évapore l'ammoniac.

On ajoute 30 ml d'eau et acidifie progressivement jusqu'à pH 2, sous atmosphère d'azote. On évapore prudemment à sec sous pression réduite puis on reprend le résidu dans de l'acétonitrile. L'addition d'éther provoque la précipitation d'un solide blanc qui est filtré, soigneusement lavé avec de l'éther et séché.

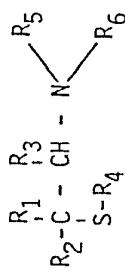
Poids : 2,4 g (11 mmoles ; 37 %). F. 117,2°C.

L'examen des spectres IR, de RMN et de masse permet de confirmer la structure du produit attendu.

| Analyse élémentaire                                   | C    | H   | N   |
|---|------|-----|-----|
| C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S. HCl | 42.2 | 8.0 | 6.2 |
| P.M. 227.76   | 42.3 | 7.8 | 6.1 |

Les points de fusion et les solvants de recristallisation de dérivés préparés suivant l'invention sont repris dans le tableau I suivant :

Tableau I - 1/5



| N° | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>  | P.F. (°C)                  |
|----|-------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------------------|
| 1  | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> -                                        | 205°3 (isoPrOH)            |
| 2  | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                        | 121°8 (isoPrOH-éther)      |
| 3  | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-                     | 139°9 (Benzène)            |
| 4  | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  | 189°9 (6) (Acétonitrile)   |
| 5  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  | 117°2 (Acétonitrile/Ether) |
| 6  | - (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | H               | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  | 123°0 (Acétonitrile)       |
| 7  | nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>     | H               | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  | 69°0 (AcOEt/Cyclohexane)   |
| 8  | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -OCH <sub>3</sub> | 151°6 (isoPrOH)            |
| 9  | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -Cl               | 144°4 (AcOEt)              |
| 10 | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -CH <sub>3</sub>  | 172°4 (isoPrOH-AcOEt)      |
| 11 | CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-  -CH <sub>3</sub> | 155°2 (AcOEt)              |

Tableau I - 2/5

| N° | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>     | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>   | PF (°C) (1)(2)(4)    |
|----|-----------------|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------|--|----------------------|
| 12 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | H                  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-                     | 142°4 (isoPrOH)      |
| 13 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | H                  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -Cl                | 141°5 (AcOEt)        |
| 14 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | Sym(3)             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-                     | 181°8 (Propanol)     |
| 15 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | H                  | H              | CH-CH <sub>2</sub> -O-  -CH <sub>3</sub>               | 111°2 (AcOEt)        |
| 16 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | H                  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 165°9 (Acétonitrile) |
| 17 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | H                  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -  | 108°6 (Benzène)      |
| 18 | -               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | H              | H                  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-                   | 149°4 (Benzène)      |
| 19 | H               | H                               | H              | Sym(3)             | H              | CO-CH <sub>2</sub> O-  -Cl                            | 110°2(5) (isoPrOH)   |
| 20 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | H                  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -Cl              | 118°2 (AcOEt)        |
| 21 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | Sym(3)             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -Cl              | 192°2 (Ethanol)      |
| 22 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                 | H              | -CH <sub>2</sub> - |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                    | 191°9 (Ethanol)      |

Tableau I - 3/ 5

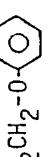
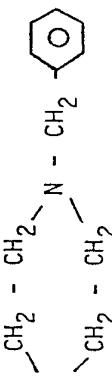
| N° | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>      | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>  | PF ( °C ) (1)(2)(4)  |
|----|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------|---|----------------------|
| 23 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -CO-                |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  | 51°3 (n.heptane) (5) |
| 24 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | SCOOCH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  | 104°1 (isoPrOH)      |
| 25 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 201°4 (Acétonitrile) |
| 26 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   | 222°2 (isoPrOH)      |
| 27 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>   | 167°4 (AcOEt)        |
| 28 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>  | 156°6 (Acétonitrile) |
| 29 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | cyclo C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>  | 216°0 (Acétonitrile) |
| 30 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | CH <sub>2</sub> CH(OH)-              | 182°6 (Acétonitrile) |
| 31 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H                   | H              | 1-adamantyl   | 239°5 (isoPrOH)      |
| 32 | CH <sub>3</sub> | H               | H              |                     |                |                                    | 215° (éthanol)       |

Tableau I - 4/5

| N° | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                  | R <sub>5</sub>  | R <sub>6</sub>  | PF ( °C ) ( 1 )( 2 )( 4 )     |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---|-------------------------------|
| 33 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-  -t.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 148°9 ( isoPrOH )             |
| 34 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                   | 126°6 ( Benzène )             |
| 35 | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H                               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                   | 167°3 ( isoPrOH )             |
| 36 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                   | 133°5 ( Benzène )             |
| 37 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>  | 142°3 ( Benzène )             |
| 38 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                   | 171°0 ( isoPrOH )             |
| 39 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                   | 172°9 ( Acétonitrile )        |
| 40 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | i.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                   | 84 °3 ( Benzène/Cyclohexane ) |
| 41 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                               | H               | CH <sub>3</sub><br>C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br>CH <sub>3</sub>   | 213-215 ( Acétone )           |
| 42 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                               | H               | nC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>  | 182-183 ( Acétone )           |
| 43 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                               | H               | cyclo C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>   | 161-162 ( Acétone )           |
| 44 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                               | H               | cyclo C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>  | 210-212 ( Acétone )           |

Tableau 1 - 5/5.

| N° | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                   | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>  | PF (°C) (1)(2)(4)    |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------|---|----------------------|
| 45 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                | H              | CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | 145-146 (AcOEt)      |
| 46 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                | H              | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  | 137-138 (AcOEt)      |
| 47 | H               | H               | H               | H                                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-                                      | 152°3 (Acétonitrile) |
| 48 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                | H              | CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>3</sub>  | 107-108,5 (AcOEt)    |
| 49 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | SCOC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-                                    | 110°9 (THF/Ether)    |
| 50 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | SiC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-                                    | 87°2 (Cyclohexane)   |
| 51 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                | H              | CH <sub>3</sub> O   | 175-176 (EtOH/Ether) |
| 52 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-  -OCH <sub>3</sub>               | 183°0 (isoPrOH)      |
| 53 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | 226-228 (EtOH)       |
| 54 | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H                                | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>  | 201 (isoPrOH/Ether). |
| 55 | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H                                | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | 155-156 (isoPrOH)    |

- (1) le solvant de recristallisation est donné entre parenthèses.
  - (2) les analyses élémentaires ont été effectuées pour les éléments C, H, N et sont conformes aux valeurs théoriques.
  - (3) Sym est l'indication d'un disulfure symétrique.
  - (4) chlorhydrate.
  - (5) base libre.
  - (6) bromhydrate.
- 

Dans le tableau II, les numéros donnés dans la colonne 1 correspondent aux numéros de la colonne 1 du tableau I.

Les résultats donnés dans le tableau II sont obtenus dans les conditions suivantes :

1) Toxicité aiguë chez la souris.

Les substances suspendues dans un mucilage à 1 % de gomme adragante, sont administrées par voie orale au moyen d'une sonde intragastrique à des groupes de 5 souris mâles (souche CD1, Charles River, à jeun depuis 18 heures). Si la quantité disponible de substance le permet, les doses sont 3000, 1000 et 300 mg/kg. Dans le cas où cette dernière dose est active, l'effet de la drogue est examiné à 100, 30, 10 et éventuellement 3 mg/kg. Les mortalités sont enregistrées au cours des 14 jours suivant le traitement. Les DL50 sont calculées selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949) et exprimées en mg/kg.

2) Inhibition de l'agrégation plaquettaire.

La méthode turbidimétrique décrite par G.V.R. Born et M.J. Cross (J. Physiol., 168, 178-195, 1973) est utilisée. Le plasma riche en plaquettes humaines est préincubé pendant 4 minutes avant l'introduction de l'inducteur (Thrombofax). Les variations de transmission optique sont enregistrées sur une période de 10 minutes dans un agrégomètre "Upchurch". Le test est réalisé en double, en présence d'une drogue ou du solvant correspondant et les résultats notés en pourcentage d'inhibition de l'amplitude maximale d'agrégation par rapport aux témoins.

3) Inhibition de la lipolyse

De la graisse épидidymaire est prélevée de rats à jeun. Des fragments de tissu adipeux ( $\pm$  150 mg) sont incubés dans le tampon Krebs-Ringer contenant 3% d'albumine de sérum de boeuf et la substance à étudier. Un échantillon de référence est prélevé après une incubation de 30 minutes à 37°C. La norépinéphrine est utilisée pour induire la lipolyse. Le taux d'acides aminés libres est mesuré après 20 minutes d'incubation (Duncombe W.G., Clin. Chim. Acta, 8, 122, 1964).

Tableau II - 1/3

Données pharmacologiques et biochimiques

| N° | DL <sub>50</sub><br>mg/kg (1) | Inhibition de<br>l'agrégation plaquet-<br>taire(%) 2.10 <sup>-4</sup> (2) | Inhibition<br>lipolyse<br>10 <sup>-4</sup> (3)(%) | Inhibition bio-<br>synthèse cholestérol<br>Ac. 10 <sup>-4</sup> (4) (%) | Inhibition dégra-<br>dation Collagène<br>10 <sup>-3</sup> (5) (%) |
|----|-------------------------------|---|---|---|---|
| 1  | 1150                          |   |   |   |   |
| 2  | 410                           |   |   |   |   |
| 3  | 950                           | 100   |   |   |   |
| 7  |                               |   | 20  |   |   |
| 8  | 1050                          | 100   |   |   |   |
| 9  | 2600                          | 100   |   |   |   |
| 10 | 2600                          | 100   |   |   |   |
| 11 | 2600                          | 100   |   |   |   |
| 12 | 1900                          | 100   |   |   |   |
| 13 | 1950                          | 97  |   |   |   |
| 14 | 860                           |   |   |   |   |
| 15 | > 3000                        | 97  |   |   |   |
| 16 | 660                           | 96  |   |   |   |
| 17 | 500                           | 98  |   |   |   |
| 18 | 1300                          | 100   |   |   |   |
| 19 | > 1300                        |   |   |   |   |
| 20 | 1250                          | 100   |   |   |   |
| 21 | > 3000                        |   |   |   |   |

Tableau II - 2/3.

Données pharmacologiques et biochimiques.

| N° | D <sub>L50</sub><br>mg/Kg (1) | Inhibition de<br>l'agrégation plaquet-<br>taire % 2.10 <sup>-4</sup> (2) | Inhibition<br>lipolyse<br>10 <sup>-4</sup> % (3) | Inhibition<br>synthèse<br>Ac. 10 <sup>-4</sup> (4)<br>(%) | Inhibition bio-<br>désaturation<br>collagène<br>10 <sup>-3</sup> (5) (%) |
|----|-------------------------------|--|--|---|--|
| 22 | 1950                          |  | 10   |   |  |
| 23 | > 3000                        |  |  | 22  |  |
| 24 | 2400                          |  |  | 60  |  |
| 25 | 1050                          |  |  | 34  | 24   |
| 26 | 1000                          |  |  |   | 38   |
| 27 | 660                           |  |  |   | 18   |
| 28 | > 3000                        | 100  |  | 83  |  |
| 29 | 1200                          |  |  | 70  |  |
| 30 | 580                           |  |  | 38  |  |
| 31 | 685                           |  |  | 24  |  |
| 32 | 1100                          |  |  | 37  |  |
| 33 | 3500                          |  |  |   |  |
| 34 | 1225                          |  |  | 24  |  |
| 35 | 620                           |  |  |   | 87   |
| 36 | 960                           |  |  |   |  |
| 37 | 1925                          |  |  | 54  |  |
| 38 | > 3000                        | 100  |  | 48  |  |
| 39 | 360                           |  |  | 31  | 18   |
| 40 | 1225                          |  |  |   | 49   |
| 41 | 520                           |  |  |   |  |
| 42 | > 3000                        |  |  |   | 14 (10 <sup>-4</sup> )   |

Tableau II - 3/3.

Données pharmacologiques et biochimiques.

| N° | D <sub>50</sub><br>mg/kg (1) | Inhibition de<br>l'aggrégation plaquet-<br>taire % 2.10 <sup>-4</sup> (2) | Inhibition<br>lipolyse<br>10 <sup>-4</sup> (3) % | Inhibition bio-<br>synthèse cholestérol<br>Ac. 10 <sup>-4</sup> (4) (%) | Inhibition dégra-<br>dation collagène<br>10 <sup>-3</sup> (5) (%) |
|----|------------------------------|---|--|---|---|
| 43 | > 1000                       |   |  |   | 32  |
| 44 | 650                          |   |  |   | 35  |
| 45 | 870                          |   |  |   |   |
| 46 | > 1000                       |   |  |   |   |



4) Inhibition de la biosynthèse du cholestérol.

Des homogénats de foie de rat sont préparés et incubés dans un milieu adéquat. Des aliquotes sont incubées 60 minutes avec du  $1-^{14}\text{C}$  acétate et le composé à étudier. Après saponification du milieu, les stérols sont extraits par de l'éther de pétrole et le résidu sec est précipité par de la digitonine dans une solution alcool-acétone. La teneur en  $^{14}\text{C}$  du précipité dissous dans la pyridine est mesurée par comptage par scintillation liquide d'après la méthode décrite par N. Bucher (J. Biol. Chem. 222, 1-15, 1956).

5) Inhibition de la dégradation du collagène.

Après incubation à  $37^\circ\text{C}$  du collagène en présence de collagénase dans un milieu tamponné à pH 7,2, en présence ou en l'absence d'une drogue, les acides aminés libérés sont mis en évidence par réaction colorimétrique à la ninhydrine et mesure de l'absorbance à 570 nm.

En outre, des expérimentations plus approfondies ont été réalisées sur un produit particulier de l'invention : le CP 430 AP (composé n° 3 du tableau I).

Une étude préliminaire a été réalisée chez des singes Rhesus rendus dyslipémiques par administration d'un régime contenant 14% de beurre et 1 mg de cholestérol/Kcal. Ces animaux ont développé une hypercholestérolémie, sans modification du taux de triglycérides. Deux singes présentant une hypercholestérolémie à environ 400 mg/100 ml ont reçu chaque jour pendant deux semaines une administration orale de 30 mg/kg de CP 430 AP. Les prises de sang ont été réalisées aux jours 8, 12 et 15, ainsi qu'avant le début et 7, 14 et 21 jours après le remplacement du traitement par un placebo.

Le cholestérol total, libre et estérifié et le cholestérol a ainsi que les triglycérides, ont été déterminés sur ces échantillons.

Les résultats sont donnés dans les tableaux III et IV annexés. Dans ces conditions, le CP 430 AP semble réduire de manière nette l'hypercholestérolémie des deux singes et n'aît pas la triglycéridémie.

Tableau III

| durée traitement<br>(en jours) | S I N G E         |  |                   | N° 2 3.       |
|--------------------------------|-------------------|--|-------------------|---------------|
|                                | 4 3 0             | A P  |                   |               |
|                                | Cholestérol libre | Esters de cholestérol<br>mg/100 ml de plasma | Cholestérol total | Cholestérol α |
| 0                              | 96                | 400  | 496               | 52            |
| 8                              | 82                | 361  | 443               | 59            |
| 12                             | 78                | 349  | 427               | 61            |
| 15                             | 60                | 284  | 344               | 68            |
| 22                             | 62                | 344  | 405               | -             |
| 29                             | 73                | 363  | 436               | 63            |
| 36                             | 74                | 353  | 427               | 42            |

Tableau IV.

|                                |                   | S I N G E<br>4 3 0    | N ° 3 0 .<br>A P |                     |                      |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|---------------------|----------------------|
| durée traitement<br>(en jours) | Cholestérol libre | Esters de cholestérol |                  | Cholestérol total   | Cholestérol $\alpha$ |
|                                |                   | mg/100 ml             | de plasma        | mg/100 ml de plasma |                      |
| 0                              | 82                | 322                   |                  | 404                 | 75                   |
| 8                              | 51                | 156                   |                  | 207                 | 65                   |
| 12                             | 48                | 198                   |                  | 246                 | 58                   |
| 15                             | 47                | 167                   |                  | 214                 | 51                   |
| 22                             | 64                | 269                   |                  | 333                 | 62                   |
| 29                             | 42                | 204                   |                  | 245                 | 60                   |
| 36                             | 37                | 221                   |                  | 259                 | 65                   |

Le rapport d'estérification du cholestérol n'est pas modifié, ce qui permet d'exclure un effet hépatotoxique.

Le CP 430 AP inhibe la biosynthèse de cholestérol *in vitro*. Cette activité peut être mise en évidence sur des homogénats de foie de rat incubés en présence d'acétate marqué ou de mévalonate marqué. L'effet inhibiteur du CP 430 AP se manifeste entre  $3 \cdot 10^{-6}$  et  $10^{-4} M$ . L'inhibition est semblable pour les deux précurseurs testés, ce qui indique que l'activité du produit s'exerce au delà de la formation de mévalonate et est donc plus spécifique que celle du clofibrate.

Cet effet inhibiteur du CP 430 AP est retrouvé lorsque le produit est administré par voie orale aux rats, à la dose de 200 mg/kg, deux heures avant le prélèvement du foie. Dans ce cas, l'inhibition observée est de 35%.

Le CP 430 AP, *in vitro*, inhibe la dégradation du collagène par la collagénase. L'inhibition est de 61% à la concentration de  $10^{-3} M$ .

*In vitro*, le CP 430 AP inhibe l'agrégation des plaquettes humaines induite par le Thrombofax. L'inhibition est totale à la concentration de  $2 \cdot 10^{-4} M$ .

Chez la souris, la DL 50 du CP 430 AP est de 950 mg/kg par voie orale (limite de confiance pour  $p = 0.95$  : 637-1415 mg/kg) ; par voie intraperitoneale la DL50 est de 300 mg/kg (limite de confiance 171-527 mg/kg).

L'étude de la toxicité du CP 430 AP par administration répétée chez le rat a été entreprise. Administré à la dose de 100 mg/kg/jour par voie orale, chaque jour pendant 3 semaines, chez des rats SD, il n'induit aucune mortalité ni aucune lésion macroscopique et n'a pas affecté les principaux paramètres sanguins. Cette dose paraît donc dépourvue d'effet toxique majeur.

Les composés actifs de l'invention peuvent être administrés en association avec différents excipients pharmaceutiques et cela par voie orale, parentérale ou rectale.

Pour une administration orale, on utilisera des dragées, granulés, tablettes, capsules, comprimés et capsules à libération contrôlée du principe actif, comprimés sublingaux, solutions, sirops, émulsions contenant des additifs ou excipients classiques en pharmacie galénique. Pour l'administration parentérale, on utilisera de l'eau stérile ou une huile, comme l'huile d'arachide ou oléate d'éthyle. Pour l'administration rectale, on utilisera des suppositoires ou des capsules rectales.

Ces composés actifs peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres produits actifs ayant une activité similaire ou différente.

Les produits de l'invention peuvent être utilisés sous diverses formes. Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs et concernent les formulations galéniques contenant comme produit actif, désigné ci-après par la référence "A", un des composés suivants :

2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propanethiol  
2-méthyl-1-(2-p.tolyloxyéthylamino)-2-propanethiol  
2-méthyl-1-(2-p.chlorophénoxyéthylamino)-2-propanethiol  
2-méthyl-1-(2-benzyl oxyéthylamino)-2-propanethiol  
disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propyle].  
acide 3-(2-mercaptopro-2-méthylpropylamino) propanoïque.  
disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-m.chlorophenoxyethylamino)-2-propyle],  
2-méthyl-1-n.octylamino-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-n.dodécylamino-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-phényléthylamino)-2-propanethiol.

Comprimés

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| - A                        | 250 mg |
| amidon soluble             | 50 mg  |
| cellulose microcristalline | 150 mg |
| lécithine                  | 30 mg  |
| gélatine                   | 25 mg  |
| talc                       | 8 mg   |
| stéarate de magnésium      | 7 mg   |
|                            |        |
| - A                        | 500 mg |
| lécithine                  | 50 mg  |
| lactose                    | 100 mg |
| stéarate de magnésium      | 10 mg  |

Gélules

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| - A                   | 200 mg |
| lactose               | 200 mg |
| polyvinylpyrrolidone  | 20 mg  |
| stéarate de magnésium | 5 mg   |

Suppositoires

|              |            |
|--------------|------------|
| - A          | 800 mg     |
| Witepsol H15 | ad 3600 mg |

Ampoules injectables

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| - A                              | 100 mg   |
| à dissoudre extemporanément dans |          |
| NaCl                             | 40 mg    |
| NaHSO <sub>3</sub>               | 20 mg    |
| eau distillée pour injectables   | ad 10 ml |

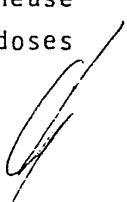
Crèmes

|  |          |
|--|----------|
| - A  | 5 g      |
| Acide acrylique polymérisé<br>type carbopol 940) | 1 g      |
| triéthanolamine qs ad pH 6                       |          |
| aqua purificata                                  | ad 100 g |

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| - A                          | 5 g    |
| alcool stéarylque            | 25 g   |
| vaseline                     | 20 g   |
| propylène glycol             | 5 g    |
| polyoxyl 40 stearate         | 5 g    |
| p.hydroxybenzoate de méthyle | 0,02 g |
| p.hydroxybenzoate de propyle | 0,01 g |
| eau ad                       | 100 g  |

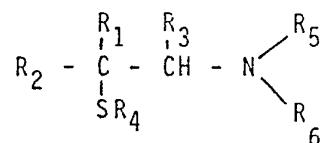
- Witepsol H15 : mélange de glycérides partiellement ou totalement estérifiés..

Suivant le cas, la voie d'administration, la nature de l'activité recherchée et du composé spécifique utilisé, les dérivés suivant l'invention sont administrés à des doses journalières de 100 à 2500 mg et, en injection intraveineuse les dérivés suivant l'invention sont administrés à des doses de 5 à 100 mg.



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

## 1. Dérivés d'aminothiols de formule générale I



(I)

dans laquelle :

- $R_1$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_{14}$ ,
- $R_2$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ,
- $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome de carbone voisin un radical cycloalkyle  $C_3-C_8$ ,
- $R_3$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ,
- $R_4$  représente de l'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alcanoyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ , un radical alcanoylthio inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alkyloxy carbonylthio inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1-C_{10}$ ,
- $R_5$  et  $R_6$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent :
  - de l'hydrogène,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_{16}$ ,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ou  $C_6$  substitué par :
    - un groupement hydroxyle, carboxylique, alkoxy carbonyle linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ,
    - un groupement naphtyle,
    - un noyau phényle, phenoxy, phénylthio ou benzyloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène comme le chlore, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires

- ou ramifiés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>, par un ou plusieurs radicaux alkyloxy linéaires ou ramifiés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>,
- un groupement alkoxy ou alkylthio linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>,
  - un groupement alkylamino C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> éventuellement substitué par un groupement phényle, phénoxy ou cycloalkyle C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>,
  - un groupement phénoxyacétyle,
  - un groupement alkylcarboxamido linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub> éventuellement substitué par un noyau phényle ou phénoxy,
  - un groupement cycloalkylcarboxamido C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> ou C<sub>8</sub>
  - un radical cycloalkyle C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,
  - un radical alcényle linéaire ou ramifié C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>,
  - un radical alcynyle linéaire ou ramifié C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.
  - R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle tel que pipéridine, pyrrolidine, morpholine, pipérazine éventuellement substituée en position 4 par un groupe benzyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> ou un noyau phényle pouvant lui-même être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que le fluor et le chlore, des radicaux alkyles inférieurs linéaires ou ramifiés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>, des radicaux alkoxy inférieurs linéaires ou ramifiés C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>
  - R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> peuvent former un cycle thiazolididine éventuellement substitué en position 2 par 1 ou 2 groupements alkyle inférieur linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub> ou un cycle thiazolidinone,
  - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ne peuvent représenter simultanément de l'hydrogène,
  - ainsi que les disulfures symétriques ou formés avec des acides aminés soufrés tels que, notamment, la pénicillamine et la cystéine et les sels non toxiques et pharmaceutiquement utilisables de ces dérivés.

2. Dérivés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I :

- R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,
- R<sub>2</sub> représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, linéaire ou ramifié C<sub>1</sub>; C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub>,

- $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome de carbone voisin un radical cycloalkyle  $C_5-C_6$ ,
- $R_3$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ;
- $R_4$  représente de l'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , un radical alcanoyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ , un radical alkoxy carbonylthio inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$  un radical alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1-C_6$ ,
- $R_5$  et  $R_6$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent :
  - de l'hydrogène,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_{12}$ ,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$  substitué par :
    - un noyau phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que le chlore, par un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy,
    - un groupement alkoxy ou alkylthio linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ,
    - un groupement alkylcarboxamido linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ou  $C_6$  éventuellement substitué par un noyau phényle ou phenoxy,
    - un groupement cycloalkylcarboxamido  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  ou  $C_8$ .
- $R_5$  et  $R_6$  peuvent former avec l'atome d'azote voisin un hétéro cycle tel que pipéridine, pyrrolidine, morpholine, pipérazine éventuellement substitué en position 4 par un groupe benzyle, un radical méthyle ou par un noyau phényle pouvant lui-même être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que le fluor et le chlore, des radicaux alkyles inférieurs linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ , des radicaux alkoxy inférieurs linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$  ou  $C_3$ ,
- $R_4$  et  $R_5$  peuvent former un cycle thiazolidine éventuellement substitué en position 2 par un ou deux radicaux méthyle ou un cycle thiazolidinone, ainsi que les disulfures symétriques ou formés avec des acides aminés soufrés tels que, notamment, la pénicillamine et la cystéine .

3. Dérivés suivant la revendication 1 caractérisés en ce que dans la formule I :

- $R_1$  et  $R_2$  représentent de l'hydrogène ou des radicaux alkyles inférieurs linéaires ou ramifiés  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ,
- $R_1$  et  $R_2$  peuvent former, avec l'atome de carbone voisin, un radical cycloalkyle  $C_5-C_6$ ,
- $R_3$  représente de l'hydrogène ou un radical méthyle,
- $R_4$  représente de l'hydrogène, un radical alcanoyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ;
- $R_5$  représente de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ ,
- $R_6$  représente :
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_1-C_8$ ,
  - un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$  pouvant être substitué par un groupement phénoxy ou phénylthio ou phénoxy ou phénylthio substitués par un ou plusieurs atomes de chlore ou par un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy,
- $R_4$  et  $R_5$  peuvent former un cycle thiazolidine éventuellement substitué en position 2 par un ou deux radicaux méthyle ou un cycle thiazolidinone.

4. Dérivés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I :

- $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent de l'hydrogène ou des radicaux méthyle,
- $R_4$  représente de l'hydrogène,
- $R_5$  représente de l'hydrogène,
- $R_6$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$  pouvant être substitué par un groupement phénoxy ou phénylthio ou phénoxy ou phénylthio substitués par un ou plusieurs atomes de chlore ou par un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy.

5. Dérivés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I :

- $R_1$  et  $R_2$  représentent un radical méthyle;
- $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent de l'hydrogène,
- $R_6$  représente un groupement phénoxyéthyle dont le noyau

peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène comme le chlore ou un ou plusieurs radicaux méthyle ou méthoxy.

6. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
7. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical alkyle C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>.
8. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical alkyle C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub>.
9. Dérivé suivant l'une quelconques des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>4</sub> représente un alkylthio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>.
10. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>4</sub> représente un alkylthio C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>.
11. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment, avec l'atome de carbone voisin, un radical cycloalkyle C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>.
12. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical cycloalkyle C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>, un radical alkényle ou alkynyle C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>.
13. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical alkényle ou alkynyle C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.
14. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical alkényle C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub>.

15. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe formé par les composés suivants :

2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-p.tolyloxyéthylamino)-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-p.chlorophénoxyéthylamino)-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-benzyl oxyéthylamino)-2-propanethiol,  
disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-phénoxyéthylamino)-2-propyle],  
disulfure de bis-[2-méthyl-1-(2-m.chlorophénoxyethylamino)-2-propyle],  
2-méthyl-1-n.octylamino-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-n.dodécylamino-2-propanethiol,  
2-méthyl-1-(2-phénylethylamino)-2-propanethiol.  
acide 3-(2-mercaptopro-2-méthylpropylamino)propanoïque.

16. Dérivé tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés dans la description.

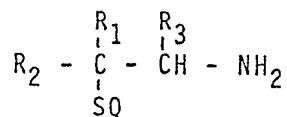
17. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il consiste à transformer, par réduction, une amide, une imine ou un sel d'iminium correspondant en un dérivé d'aminothiol suivant la formule I.

18. Procédé suivant la revendication 17, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un aldéhyde, une cétone ou un acide correspondant à une sulfuration, une condensation avec une amine et une réduction jusqu'à obtenir ledit dérivé.

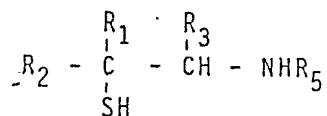
19. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce qu'un aldéhyde porteur sur le carbone à d'un reste soufré est traité par une amine puis réduit en un dérivé d'aminothiol.

20. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce qu'une amide qui porte sur le carbone à un reste soufré est réduite en un dérivé d'aminothiol.

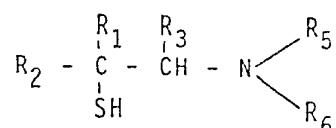
21. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre à une réaction par un composé  $R_5X$  ou  $R'_5COY$  un dérivé de la formule :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_3$  et  $R_5$  possèdent les significations données dans l'une quelconque des revendications 1 à 16, Q représente le substituant  $R_4$  ou un groupe protecteur de la fonction thiol,  $R'_5$  représente le substituant  $R_5$  dont la chaîne est plus courte d'un atome de carbone, X représente un groupe aisément éliminable, comme un halogène, tel que le chlore, le brome, l'iode, ou des groupes tosyle ou mésyle, Y représente un groupe aisément éliminable comme, par exemple, le chlore, le brome ou encore le groupement  $R'_5COO$ , jusqu'à obtenir, après réduction éventuelle, un composé de formule :

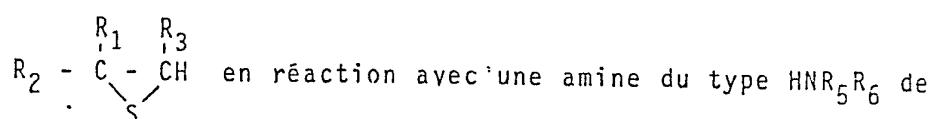


22. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre à une réaction par un composé  $R_4X$  un dérivé de la formule :



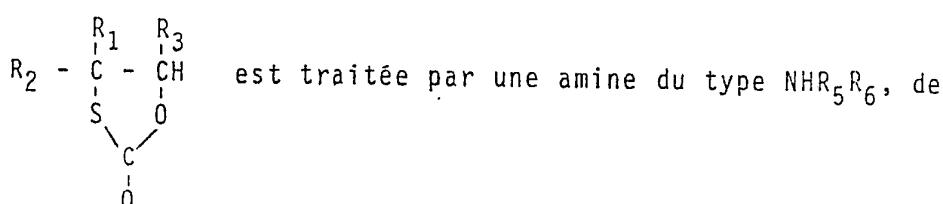
dans laquelle  $R_1$  à  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_6$  possèdent les significations données dans l'une quelconque des revendications 1 à 16 et X représente un groupe aisément éliminable, comme un halogène, tel que le chlore, le brome, l'iode, ou des groupes tosyle ou mésyle, de façon à obtenir un aminothiol de formule (I).

23. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre un épisulfure de formule



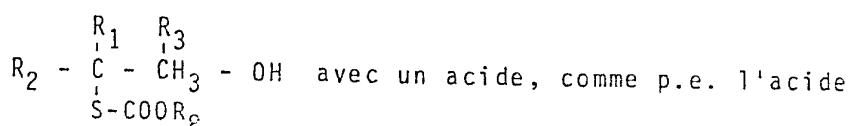
manière à obtenir un dérivé d'aminothiol correspondant.

24. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'une 2-oxathiolanone de formule :



manière à obtenir le dérivé d'aminothiol correspondant de formule (I).

25. Procédé suivant la revendication 24, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en réaction un thiolcarbonate de formule 1



p-toluenesulfonique ou l'acide méthanesulfonique, de manière à former de la 2-oxathiolanone, cette dernière étant transformée en un dérivé d'aminothiol correspondant de formule (I), sous l'action d'une amine.

26. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'un ester de formule :

$R_2 - \begin{array}{c} R_1 \\ | \\ C - CH - OCOR_9, \text{ dans laquelle } R_1 \text{ à } R_3 \text{ ont les significations} \\ | \\ SH \end{array}$

données ci-dessus et  $R_9$  est un groupement tel qu'il rende le groupement acyloxy aisément éliminable, tel qu'un groupement trifluorométhyle ou trichlorométhyle, est traité par une amine du type  $HNR_5R_6$ .

27. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce qu'il consiste à estérifier un dérivé de 2-mercaptopropanoïde de formule

$R_2 - \begin{array}{c} R_1 \\ | \\ C - CH - OH \text{ par un composé du type } R_9COOH \text{ jusqu'à obtenir} \\ | \\ SH \end{array}$

l'ester précité, et à traiter ce dernier par une amine du type  $HNR_5R_6$ .

28. Procédé de préparation de dérivés d'aminothiols tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

29. Composition pharmaceutique comprenant, comme produit actif, au moins un des dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16; associé à un moins un excipient et/ou éventuellement à au moins un autre agent thérapeutique.

30. Composition pharmaceutique présentant une activité hypolipidémiantante, antithrombotique, antiarthritique et antimitotique, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme produit actif, au moins un des dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, associé à au moins un excipient approprié et/ou à au moins un autre agent thérapeutique.

31. Composition pharmaceutique à base d'aminothiols suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que l'administration se fait par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

32. Méthode d'utilisation des dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, ou des compositions suivant les revendications 29 à 31, caractérisée en ce qu'on administre les dérivés d'aminothiols par voie orale à des doses journalières de 100 à 2500 mg et par voie intraveineuse à des doses journalières de 5 à 100 mg.

Dessins : \_\_\_\_\_ planches

49 pages dont 1 page de garde

38 pages de description

10 pages de revendications

\_\_\_\_\_ abrégé descriptif

Luxembourg, le 29 juillet 1990

Le mandataire :

*Charles Munchen.*

Charles Munchen