(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 556 721**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **83 20024**

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

# (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 14 décembre 1983.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 21 juin 1985.

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

(71) Demandeur(s) : *ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales.* — FR.

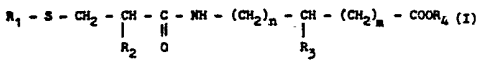
(72) Inventeur(s) : François Clemence, Jean-Paul Vevert, Françoise Delevallée et Roger Deraedt.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Michel Niel, Roussel-Uclaf.

## (54) Nouveaux dérivés de ω-mercaptopropanamide d'ω amino-acides, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

(57) Les composés de formule I :

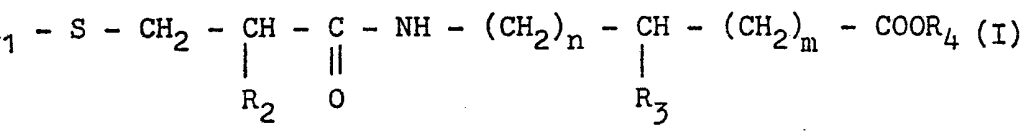


dans laquelle $R_1$ est H ou $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'_1$, $R'_1$ étant un alcoyle ($C_{1-5}$) ou un aryle éventuellement substitué par OH, alcoyle ($C_{1-5}$), alcoxy ($C_{1-5}$), $NO_2$, halogène, $R_2$ est H, alcoyle ($C_{1-5}$), sauf le radical isobutyle, un aryle ou un arylalcoyle éventuellement substitués par un alcoyle ($C_{1-5}$), alcoxy ($C_{1-5}$), OH, halogène, $CF_3$, *n* est un nombre entier variant de 1 à 4, $R_3$ est H ou alcoyle ($C_{1-5}$), *m* est un nombre entier variant de 0 à 4, $R_4$ est H ou alcoyle ($C_{1-5}$), $R_4$ n'étant pas H lorsque $R_1 = R'_1-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$, ainsi que les sels des produits de formule I avec les bases, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments, les compositions les renfermant.

FR 2 556 721 - A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de ω-mercapto propanamide d'ω amino-acides, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

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



dans laquelle $R_1$ représente un atome d'hydrogène ou un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'_1$, $R'_1$ étant un radicl 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, $R_2$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, à l'exception du radical isobutyle, un radical aryle ou arylalcoyle, éventuellement susbtitués 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, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 4, $R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 4, $R_4$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, $R_4$ n'étant toutefois pas un atome d'hydrogène, lorsque $R_1$ représente un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'_1$, ainsi que leurs sels avec les bases.

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

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

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.

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

Lorsque $R_3$ représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, isopropyle ou isobutyle.

Préférentiellement, n et m représentent des nombres entiers pouvant varier respectivement de 1 à 4 et de 0 à 4, la somme de ces 2 nombres entiers pouvant varier de 1 à 5.

Lorsque $R_4$ représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical méthyle ou éthyle.

Les sels d'addition avec les bases peuvent être, par exemple, ceux formés avec les métaux alcalins comme le sodium et le potassium et les amines, par exemple, la triméthylamine ou la diméthylamine.

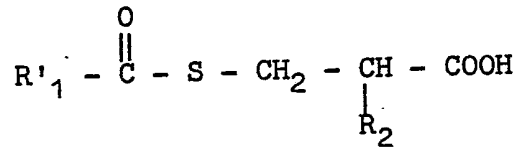
L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I), pour lesquels$R_1$ est un atome d'hydrogène,ainsi que leurs sels avec les bases et ceux pour lesquels $R_1$ est un radical acétyle, ainsi que leurs sels avec les bases.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), pour lesquels $R_2$ est un radical benzyle ainsi que leurs sels avec les bases et tout particulièrement, pour lesquels $R_3$ représente un atome d'hydrogène et pour lesquels n et m représentent des nombres entiers pouvant varier respectivement de 1 à 4 et de 0 à 4, la somme de ces deux nombres entiers pouvant varier de 1 à 4, ainsi que leurs sels avec les bases.

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

- l'acide 3-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoïque, ainsi que ses sels avec les bases ;
- l'acide 4-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoïque, ainsi que ses sels avec les bases.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :



(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):

$$H_2N - (CH_2)_n - \underset{\displaystyle R_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - (CH_2)_m - COOR_4 \qquad (III)$$

dans laquelle n, m et $R_3$ ont les significations indiquées précédemment et dans laquelle $R_4$ est un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1 = R'_1-\overset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle ||}{C}}-$ et $R_4$ est un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et dans laquelle n, m, $R_2$ et $R_3$ ont les significations précédentes, produits de formule (I) que l'on saponifie, si désiré, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1$ représente un atome d'hydrogène et $R_4$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et dans laquelle n, m, $R_2$ et $R_3$ ont les significations précédentes, produit de formule (I), quel'on soumet, si désiré, à l'action d'une base pour en former le sel.

Dans les conditions préférentielles de mise en oeuvre du procédé, objet de l'invention :

- Le dérivé fonctionnel des acides de formule (II) est de préférence un chlorure d'acide.
- La réaction de condensation entre les produits de formule (II) et les produits de formule (III) s'effectue en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, la diméthylamino pyridine et notamment, en présence de N-méthyl morpholine.

Cette réaction a lieu au sein d'un solvant chloré tel que le 1,1-dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le chlorure de méthylène mais d'autres solvants comme l'éther éthylique, le tétrahydofuranne, le diméthyl formamide peuvent être utilisés.

- La saponification des produits de formule (I) dans laquelle $R_1 = R'_1-\overset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle ||}{C}}-$ et $R_4$ est un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone s'effectue par des moyens usuels, notamment en utilisant un hydroxyde de métal alcalin. Cette saponification est plus ou moins poussée, selon que l'on veut obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1$=H et $R_4$ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un produit de formule (I) dans laquelle $R_1$ et $R_4$ représentent tous deux un atome d'hydrogène.

A titre d'exemple, on utilise dans le premier cas de la soude 0,1N à une température se situant entre -5°C ou +10°C et dans le second, de la

soude N à une température se situant entre +15°C et +25°C.

Par ailleurs, les sels d'addition des produits de formule (I) avec les bases sont obtenus par des moyens usuels.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels avec les bases 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 physiologiques des enképhalines, ligands naturels endogènes des récepteurs opiacés. Les composés de l'invention, qui retardent la dégradation des enképhalines, stimulent donc les réactions de défense de l'organisme contre la 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, ainsi que les sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

La présente invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, l'acide 3-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoïque ainsi que ses sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables et l'acide 4-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoïque ainsi que ses sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables.

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) 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) non décrits dans ce brevet peuvent être préparés comme indiqués dans ce brevet.

Les esters de formule (III) peuvent éventuellement être utilisés sous forme de chlorhydrate. Ceux-ci sont préparés à partir des acides des produits de formule (III) dénommés ci-après produits de formule ($III_A$), selon le schéma de réactions suivant :

$$H_2N - (CH_2)_n - \underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}} - (CH_2)_m - COOH \quad + \quad R_4OH \qquad (III_A)$$

$$\xrightarrow[\text{de thionyle}]{\text{chlorure}} \quad H_2N - (CH_2)_n - \underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}} - (CH_2)_m - COOR_4 \ , \ HCl \qquad (III)$$

(Helvetica Chemica Acta Vol. XXXVI, Fasc. V, 1953, N° 136-137, pages 1109-1115).

Lorsque $R_3$=H dans les acides de formule ($III_A$), on peut représenter ces produits par la formule suivante :

$$H_2N - (CH_2)_y \ COO \ H$$

y étant un nombre entier égal à m+n+1, m et n conservant leurs significations précédentes.

Les acides de formule ($III_A$), pour lesquels y=2,3 ou 4, sont

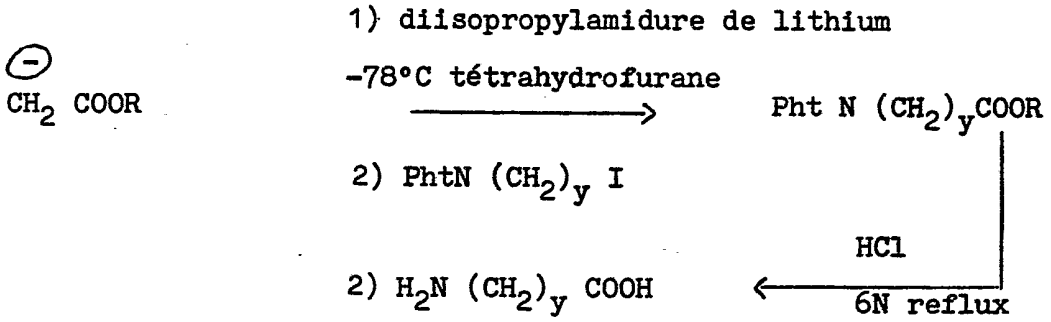
commercialisés.

Ceux qui ne sont pas connus pour lesquels y représente un nombre entier pouvant varier de 5 à 9 peuvent être préparés comme suit :

On fait réagir un anion de formule :

$$\overset{\ominus}{C}H_2\ COOR$$

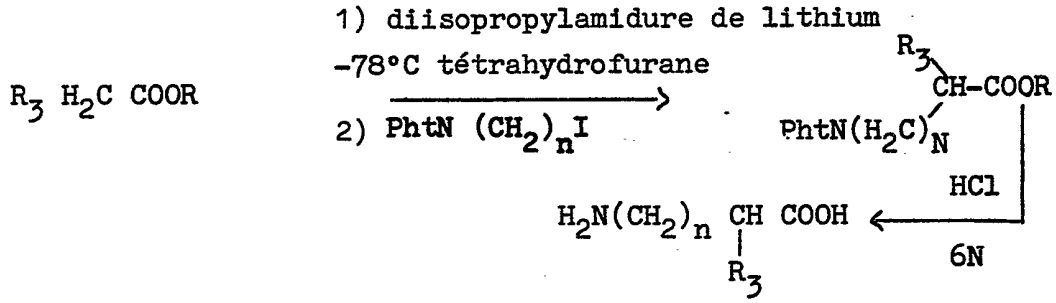
R étant un radical alcoyle de 1 à 5 atomes de carbone, sur un dérivé phtalimidique iodé en présence de diisopropylamidure de lithium à -78°C au sein de tétrahydrofurane, puis hydrolyse par chauffage en milieu acide au reflux le produit ainsi obtenu :




Le dérivé phtalimidique iodé $PHtN(CH_2)_yI$ est préparé en faisant réagir le composé $Br(CH_2)_yCl$ sur le phtalimidate de potassium puis l'iodure de sodium en présence d'acétone.

Les acides de formule ($III_A$), pour lesquels $R_3$ représente un radical alcoyle de 1 à 5 atomes de carbone et pour lesquels n et m représentent des nombres entiers pouvant varier respectivement de 1 à 4 et de 0 à 4 sont préparés d'une manière similaire à celle indiquée précédemment.

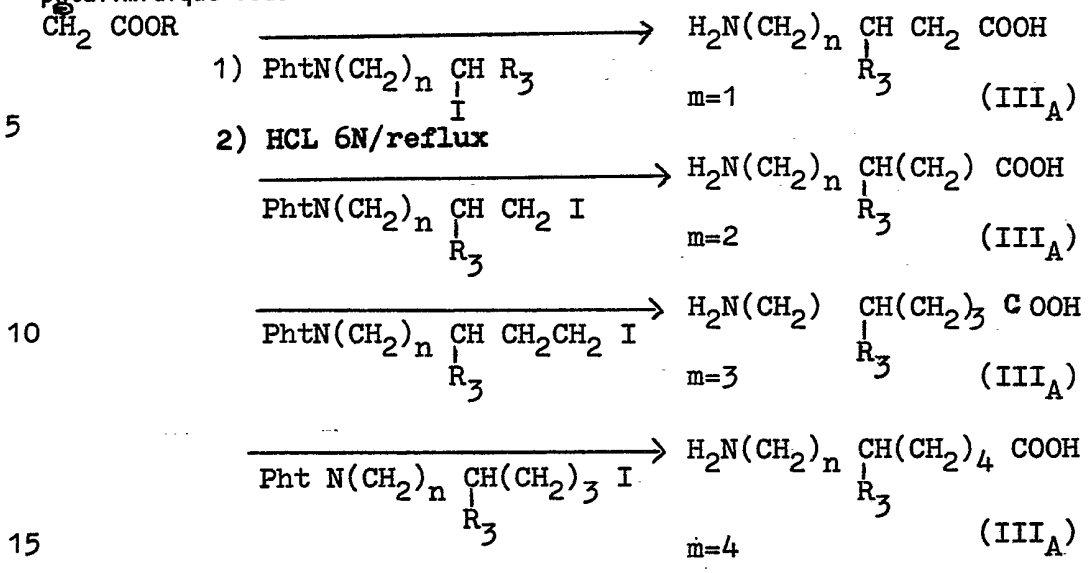
Ainsi les produits de formule ($III_A$) pour lesquels m=o sont préparés à partir du produit de formule $R_3\ H_2C\ COOR$, dans laquelle R et $R_3$ ont les significations précédentes sur un dérivé phtalimidique iodé :



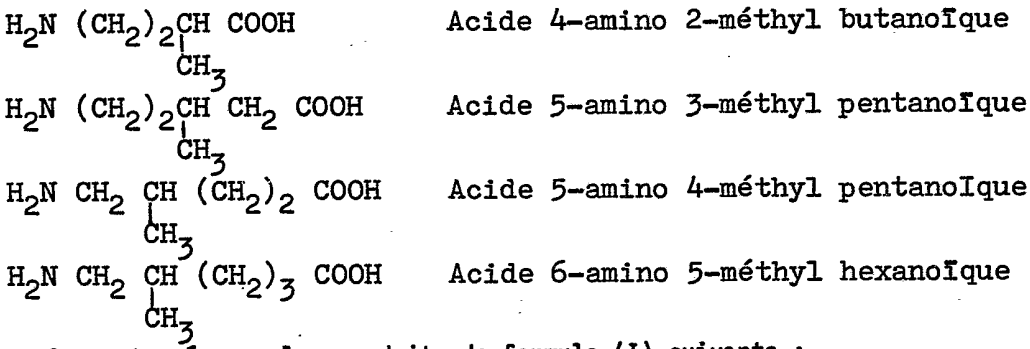

De même, pour obtenir les acides de formule ($III_A$) pour lesquels $R_3$ représente un radical acolyle de 1 à 5 atomes de carbone et pour lesquels m=1,2,3 ou 4, on fait agir l'anion de formule :

$$\overset{\ominus}{C}H_2\ COOR$$

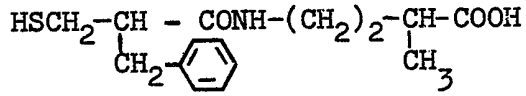
dans lequel R a la signification donnée précédemment sur un dérivé phtalimidique iodé :



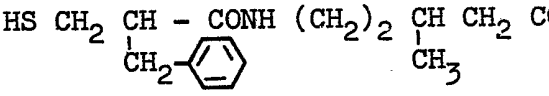

Ainsi à partir des acides de formule ($III_A$) indiqués ci-dessous :



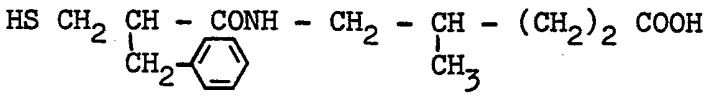

On peut préparer les produits de formule (I) suivants :



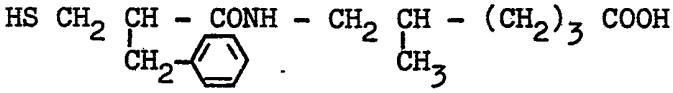

Acide 4-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ 2-méthyl butanoïque.




Acide 5-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ 3-méthyl pentanoïque.



Acide 5-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ 4-méthyl pentanoïque.



Acide 6-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ 5-méthyl hexanoïque.

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

EXEMPLE 1 : 3-//3-acétylthio 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoate d'éthyle.

STADE A : Préparation du chlorure d' $\alpha$ -(acétylthiométhyl) benzène propanoyle.

On dissout 1,21 g d'acide $\alpha$-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 1,87g de produit attendu.

Eb. = 150°C ($10^{-2}$ Torr).

STADE B : 3-//3-acétylthio 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoate d'éthyle.

On additionne simultanément sous atmosphère inerte, à -10°C, 8,99 g de chlorure d' $\alpha$ -(acétylthio méthyl) benzène propanoyle, préparé comme indiqué au stade A précédent et 7,18 g de N-méthyl morpholine dilués dans 100 cm3 de chloroforme, à 5,38 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 3-amino propanoïque solubilisé dans 200 cm3 de chloroforme. On laisse une nuit à température ambiante, élimine le chloroforme à 30°C sous pression réduite, reprend le résidu par 200 cm3 d'éther, filtre le précipité, lave le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, puis à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche et évapore à sec. On obtient 11 g de produit brut que l'on

purifie par chromatographie sur silice en éluant avec du chloroforme. Le produit attendu présente un Rf de 0,19.

EXEMPLE 2 : 3-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoate de méthyle.

On ajoute sous atmosphère inerte, à -10°C et en 1 heure, 300 cm3 de soude 0,1N à 11 g de produit obtenu à l'exemple 1 dissous dans 200 cm3 de méthanol. On laisse revenir la température à 0°C, ajoute à -5°C, 300 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1N, élimine les solvants à 25°C sous pression réduite, extrait avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution aqueuse de carbonate acide de sodium à 5 %, sèche la phase organique, concentre à sec sous pression réduite.

On recueille 3,2 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chloroforme-acétate d'éthyle (9/1). On obtient 0,95 g de produit attendu fondant à 54°C.

Analyse

| | C% | H% | N% | S% |
|---|---|---|---|---|
| Calculé | 59,8 | 6,8 | 5,0 | 11,4 |
| Trouvé | 59,9 | 7,0 | 4,9 | 11,2 |

EXEMPLE 3 : Acide 3-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoïque.

On ajoute sous atmosphère inerte, à -10°C et en 1 heure, 43,3 cm3 de soude N à 7,1 g de produit obtenu à l'exemple 1 solubilisé dans 150 cm3 de méthanol. On laisse 2 heures à -10°C, puis 2 h. à température ambiante, acidifie jusqu'à pH=1 à 0°C avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, élimine le méthanol sous pression réduite à 25°C, extrait avec du chlorure de méthylène et concentre à sec la phase organique sous pression réduite.

On recueille 4,25 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chloroforme-acétate d'éthyle-acide acétique (90/8/2) et obtient 2,2 g de produit attendu fondant à 88°C.

Analyse

| | C% | H% | N% | S% |
|---|---|---|---|---|
| Calculé | 58,4 | 6,4 | 5,2 | 12,0 |
| Trouvé | 58,4 | 6,5 | 5,2 | 11,8 |

EXEMPLE 4 : 4-//3-acétylthio 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoate d'éthyle.

On ajoute simultanément, en 45 minutes sous atmosphère inerte et à -10°C, 3,83 g de produit préparé au stade A de l'exemple 1 et 3,02 g de N-méthyl morpholine dans 2,5 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 4-amino butanoïque dissous dans 300 cm3 de chlorure de méthylène (préparé à partir d'acide 4-amino butanoïque selon la méthode de Brenner et

Huber Helvetica Chemica Acta Vol XXXVI, fascicule V (1953) N° 136-137 pages 1109 à 1115).

On laisse une nuit à température ambiante, élimine les solvants sous pression réduite, reprend le résidu à l'éther, filtre le précipité, lave le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, puis à l'eau, sèche, concentre à sec sous pression réduite.

On purifie 4,7 g de résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant avec du chloroforme et obtient 2,16 g de produit attendu Rf 0,19 ($CHCl_3$9-$AcOEt_1$).

EXEMPLE 5 : 4-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoate d'éthyle.

On ajoute, à -5°C en 30 minutes et sous atmosphère inerte, 70,5 cm3 de soude 0,1N à 1,976 g de produit obtenu à l'exemple 4 dissous dans 200 cm3 d'éthanol, laisse revenir à température ambiante puis refroidit à 0°C, ajoute en 30 minutes 70,5 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1N. On élimine l'éthanol à 25°C sous pression réduite, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et concentre à sec sous pression réduite.

On obtient 1,85 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec du chloroforme et obtient 2,15 g de produit attendu fondant à 70°C.

Analyse

| | C% | H% | N% | S% |
|---|---|---|---|---|
| Calculé | 62,11 | 7,49 | 4,53 | 10,36 |
| Trouvé | 62,2 | 7,6 | 4,5 | 10,1 |

EXEMPLE 6 : 4//3-acétyl thio 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 4 à partir de 5,9 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 4-amino butanoïque dissous dans 200 cm3 de chloroforme, de 8,7 cm3 de N-méthyl morpholine et de 9,9 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 1 en solution dans 100 cm3 de chloroforme.

On obtient 5,9 g de poduit attendu fondant à 80°C.

EXEMPLE 7 : Acide 4//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoïque.

On ajoute, sous atmosphère inerte à +5°C, 50 cm3 de soude N à 5,6 g de produit obtenu à l'exemple 6 en solution dans 100 cm3 de méthanol, agite 4 heures la solution à +5°C et 24 heures à température ambiante. On acidifie jusqu'à pH 4-5 par de l'acide chlorhydrique N, élimine le méthanol sous pression réduite, extrait à l'éther éthylique, lave à l'eau jusqu'à neutralité. On extrait les phases éthérées par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On dégaze cette solution par une nuit de

barbotage d'argon, la filtre, acidifie le filtrat, extrait au dichlorométhane, lave, sèche, concentre à sec sous pression réduite. On redissout le produit brut dans du chlorure de méthylène, filtre, concentre à sec sous pression réduite, triture le résidu obtenu dans du pentane, sèche sous pression réduite et obtient 2,9 g de produit attendu fondant à 95°C.

Analyse

| | C% | H% | N% | S% |
|---|---|---|---|---|
| Calculé | 59,76 | 6,80 | 4,98 | 11,39 |
| Trouvé | 59,8 | 6,8 | 4,9 | 11,4 |

EXEMPLE 8 : 5-//3-acétyl thio) 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ pentanoate de méthyle.

On ajoute simultanément, en 40 minutes, sous atmosphère inerte et à -10°C, 8,99 g de produit préparé au stade A de l'exemple 1 et 7,08 g de N-méthyl morpholine dilués dans 100 cm3 de chlorure de méthylène, à 5,87 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 5-amino butanoïque dissous dans 300 cm3 de chlorure de méthylène (préparé à partir de l'acide 5-amino pentanoïque selon la méthode de Brenner et Huber Helvetica Chemica Acta Vol XXXVI, fascicule V, 1953, N° 136-137 pages 1109-1115). On laisse une nuit à température ambiante, élimine les solvants sous pression réduite, reprend le résidu avec 300 cm3 d'éther, filtre le précipité, lave le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 0,1N puis à l'eau, sèche, élimine les solvants sous pression réduite.

On purifie 11,6 g de résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle (70/30) et obtient 8,1 g de produit attendu Rf 0,11 éluant $CHCl_3$.

EXEMPLE 9 : Acide 5-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ pentanoïque.

On ajoute, à -10°C en 30 minutes sous atmosphère inerte, 34,8 cm3 de soude N, dans 6,1 g de produit obtenu à l'exemple 8 dissous dans 200 cm3 de méthanol. On laisse 2 heures à -10°C, puis à 20°C, acidifie avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH=1. On élimine les solvants sous pression réduite, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec. On purifie 1,68 g de résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chloroforme-acétate d'éthyle-acide acétique (90/10/1) et obtient 1,45 g de produit attendu fondant à 80°C.

Analyse

| | C% | H% | N% | S% |
|---|---|---|---|---|
| Calculé | 60,99 | 7,17 | 4,74 | 10,85 |
| Trouvé | 61,1 | 7,4 | 4,6 | 10,6 |

EXEMPLE 10 : 5-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ pentanoate de méthyle.

On ajoute à -5°C/-10°C, sous atmosphère inerte, 58 cm3 de soude 0,1N à 2 g de produit obtenu à l'exemple 8 dissous dans 150 cm3 de méthanol. On laisse 2h. à -5°C , acidifie avec de l'acide chlorhydrique 0,1N, élimine le méthanol sous pression réduite à 30°C, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec.

On purifie le produit obtenu par chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme-acétate d'éthyle (95/5) et obtient 1,69 g de produit attendu ($f \leqslant 50°C$).

Analyse

| | C% | H% | N% | S% |
|---|---|---|---|---|
| Calculé | 62,11 | 7,5 | 4,5 | 10,36 |
| Trouvé | 62,2 | 7,6 | 4,5 | 10,5 |

EXEMPLE 11 : Compositions pharmaceutiques.

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- composé de l'exemple 3..... 200 mg
- excipient q. s. pour un comprimé terminé à..... 350 mg

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

EXEMPLE 12

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- composé de l'exemple 7..... 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) Etude de la toxicité aigüe.

On a évalué les doses non létales $DL_0$ de différents composés après administration par voie orale chez la souris.

On appelle $DL_0$, la dose maximale ne provoquant aucune mortalité en 8 jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

| Produits de l'exemple | $DL_0$ en mg/kg |
|---|---|
| 2 | $\geqslant 400$ |
| 3 | $\geqslant 400$ |
| 5 | $\geqslant 400$ |
| 7 | $\geqslant 400$ |
| 9 | $\geqslant 400$ |
| 10 | $\geqslant 400$ |

2) Dosage de l'enképhalinase et détermination de l'effet des produits.

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 resuspendu en 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 en 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 10-5 M |
|---|---|
| 3 | 1 |
| 7 | 0,04 |

3) Test d'analgésie sur tissus inflammés.

(variante de la technique de Randall et Selitto ).

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.

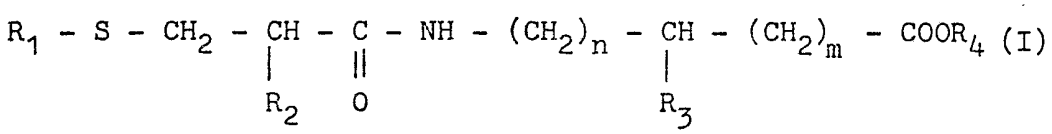
Les produits sont administrés par voie buccale 4 heures après l'injection de l'irritant et les mesures du seuil douloureux sont effectuées immédiatement avant l'injection de l'irritant puis une heure après le traitement (Randall, L.O. and Selitto, J.J. "A method for measurement of analgesic on inflammed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 409.

Résultats :

| Produit de l'exemple | DA en mg/kg/per os |
|---|---|
| 3 | $\leqslant$ 20 |
| 7 | 50 |

## REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans laquelle $R_1$ représente un atome d'hydrogène ou un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'_1$, $R'_1$ 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, $R_2$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, à l'exception du radical isobutyle, un radical aryle ou arylacoyle, éventuellement susbtitué 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, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 4, $R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 4, $R_4$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, $R_4$ n'étant toutefois pas un atome d'hydrogène, lorsque $R_1$ représente un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'_1$, ainsi que leurs sels avec les bases.

2) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, pour lesquels $R_1$ est un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels avec les bases.

3) Les composé de formule (I), tels que définis à la revendication 1, pour lesquels $R_1$ est un radical acétyle, ainsi que leurs sels avec les bases.

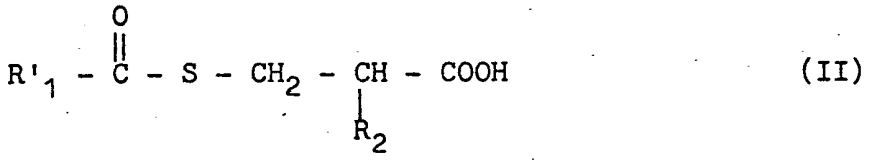
4) Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour lesquels $R_2$ est un radical benzyle ainsi que leurs sels avec les bases.

5) Les composés de formule (I), tel que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour lesquels $R_3$ représente un atome d'hydrogène et pour lesquels n et m représentent des nombres entiers pouvant varier respectivement de 1 à 4 et de 0 à 4, la somme de ces deux nombres entiers pouvant varier de 1 à 4, ainsi que leurs sels avec les bases.

6) L'acide 3-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ propanoïque ainsi que ses sels avec les bases.

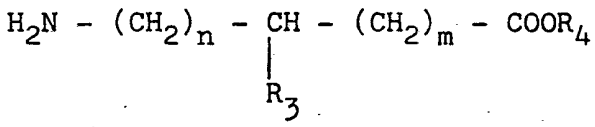
7) L'acide 4-//3-mercapto 1-oxo 2-(phényl méthyl) propyl/ amino/ butanoïque ainsi que ses sels avec les bases.

8) Procédé de préparation des produits de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :



(II)

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



(III)

dans laquelle n, m et $R_3$ ont les significations indiquées précédemment et dans laquelle $R_4$ est un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1 = R'_1-C(=O)-$ et $R_4$ est un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et dans laquelle n, m, $R_2$ et $R_3$ ont les significations précédentes, produits de formule (I) que l'on saponifie, si désiré, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1$ représente un atome d'hydrogène et $R_4$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et dans laquelle n, m, $R_2$ et $R_3$ ont les significations précédentes, produit de formule (I), quel'on soumet, si désiré, à l'action d'une base pour en former le sel.

9) A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables.

10) A titre de médicaments, les produits tels que définis aux revendications 6 et 7.

11) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 9 ou 10.