

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

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

2 579 204

(21) N° d'enregistrement national :

86 04009

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 207/16, 401/12, 403/12; A 61 K 31/22, 31/40, 31/435, A 61 K 31/425; C 07 C 125/065; C 07 D 409/12 // (C 07 D 401/12, 207:16).

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 20 mars 1986.

(30) Priorité : US, 22 mars 1985, n° 715.217.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 39 du 26 septembre 1986.

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

(71) Demandeur(s) : *E.R. SQUIBB & SONS, INC., Société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware. — US.*

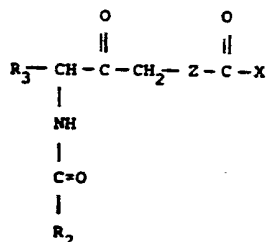
(72) Inventeur(s) : Eric M. Gordon.

(73) Titulaire(s) :

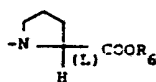
(74) Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

(54) Acylaminoalcanoyl uréthanes ou thio-uréthanes à action thérapeutique.

(57) Composés de formule



dans laquelle Z est un atome d'oxygène ou de soufre; X est de préférence un radical de formule



R₆ est de préférence un atome d'hydrogène ou un ion de métal alcalin; R₂ est de préférence un radical phényle; et R₃ est de préférence un radical phénylméthyle.

Ces composés sont utilisables comme anti-hypertenseurs en raison de leur action d'inhibition de l'enzyme de transformation de l'angiotensine et, suivant la définition de X, ils peuvent également être utilisables comme analgésiques en raison de leur action d'inhibition de l'encéphalinase.

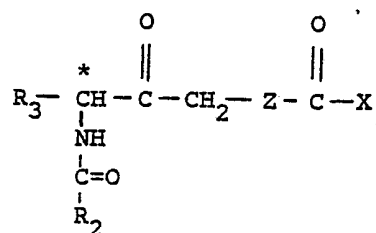
FR 2 579 204 - A1

Acylaminoalcanoyl uréthanes ou thio-uréthanes
à action thérapeutique

Cette invention concerne de nouveaux composés

5 de formule

(I)

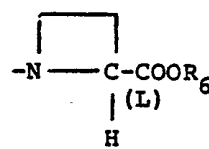
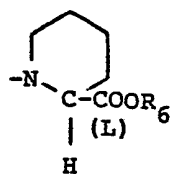
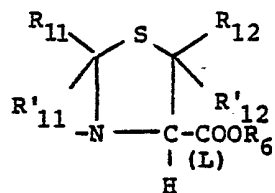
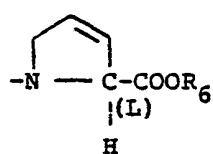
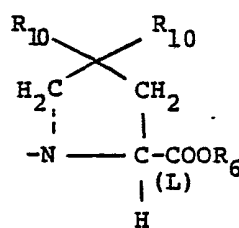
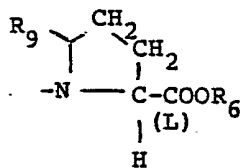
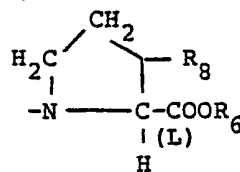
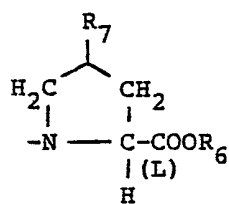


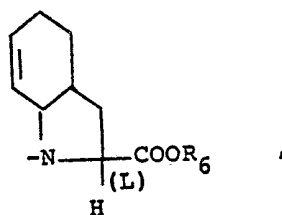
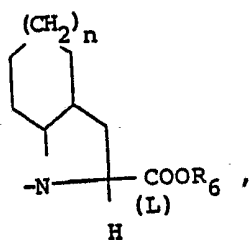
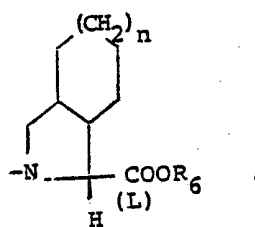
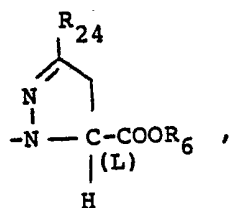
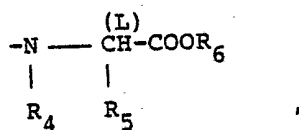
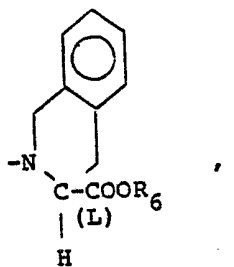
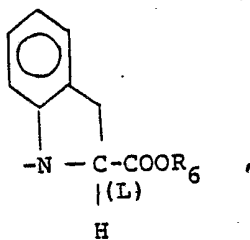
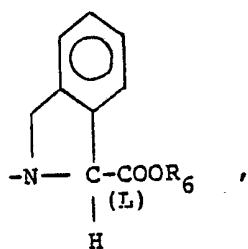
10

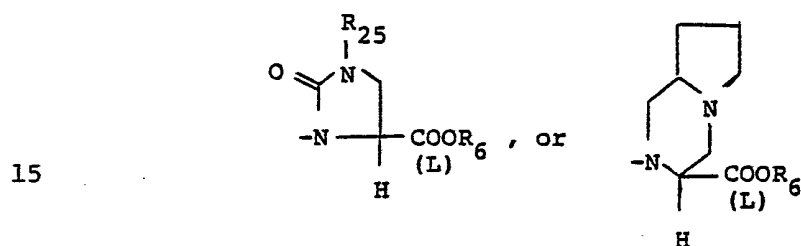
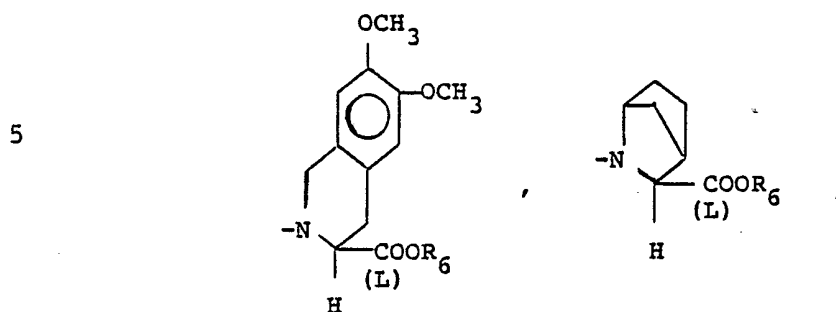
y compris leurs sels pharmaceutiquement acceptables, formule dans laquelle :

Z est un atome d'oxygène ou de soufre.

15 X est un reste d'amino ou d'imino acide ou ester de formule







n est égal à zéro, un ou deux.

R₂₅ est un radical alkyle inférieur de 1 à 4

20

atomes de carbone ou un radical de formule $-(CH_2)_f-\text{C}_6\text{H}_5$.

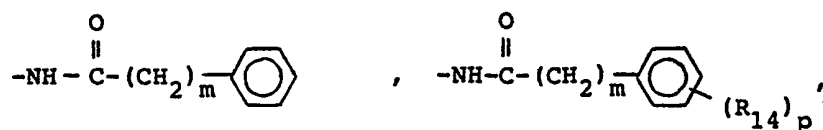
R₇ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un groupement hydroxy, un

25

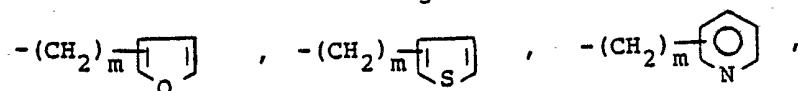
radical $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{alkyle}$ inférieur, un groupement amine, un

radical de formule $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_{19} \\ \searrow \text{R}_{20} \end{matrix}$,

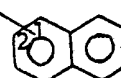
30



5

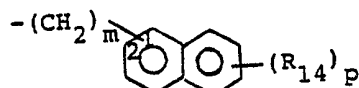


un radical 1- ou 2-naphtyle de formule $-(\text{CH}_2)_m \text{---}$



5

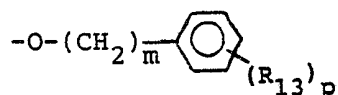
un radical 1- ou 2-naphtyle substitué de formule



un radical $-(\text{CH}_2)_m \text{---}$ cyclo-

10 alkyle, un radical de formule $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_{15} \\ \text{R}_{15} \end{matrix}$, un radical

-O-alkyle inférieur, un radical de formule $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$,



un radical 1- ou 2-naphtyloxy

15

de formule $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$, un radical 1- ou 2-naphtyl-

oxy substitué de formule $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$ $(\text{R}_{14})_p$

20

un radical -S-alkyle inférieur, un radical de formule $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$,

$-\text{S}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$ $(\text{R}_{13})_p$, un radical 1- ou 2-naphtylthio

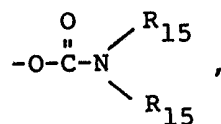
25

de formule $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$, ou un radical 1- ou 2-

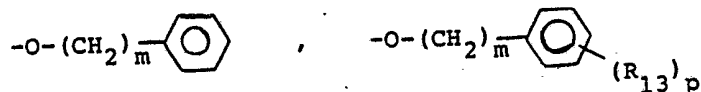
naphtylthio substitué de formule $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m \text{---}$ $(\text{R}_{14})_p$

30

R_8 est un atome d'halogène, un radical de formule



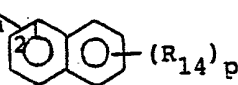
35



un radical -O-alkyle inférieur, un radical 1- ou 2-naphtyl-

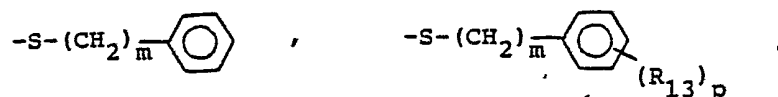
oxy de formule $-O-(CH_2)_m$  , un radical 1- ou 2-

5

naphtyloxy substitué de formule $-O-(CH_2)_m$  ,

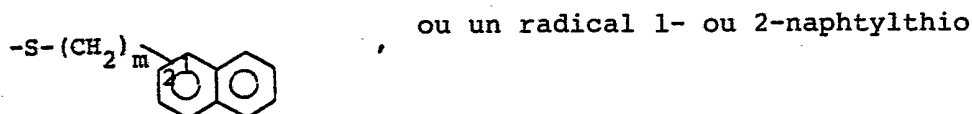
un radical -S-alkyle inférieur, un radical de formule

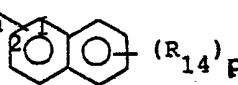
10



un radical 1- ou 2-naphtylthio de formule

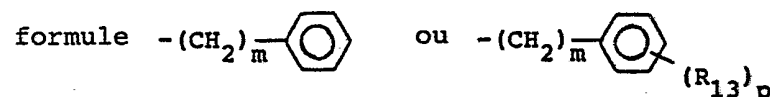
15



substitué de formule $-S-(CH_2)_m$  .

20

R_9 est une fonction cétone ou un radical de



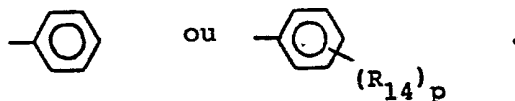
25

R_{10} est un atome d'halogène ou un radical $-Y-R_{16}$.

R_{11} , R'_{11} , R_{12} et R'_{12} sont choisis indépendamment entre les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle

inférieur, ou bien R'_{11} , R_{12} et R'_{12} sont des atomes

30 d'hydrogène et R_{11} est un radical de formule



35

R_{13} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, un radical trifluorométhyle,

hydroxy, phényle, phénoxy, phénylthio ou phénylméthyle.

R_{14} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de
 5 carbone, ou alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, un radical trifluorométhyle ou un groupement hydroxy.

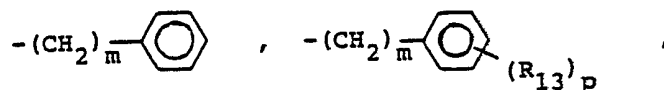
m est égal à zéro, un, deux, trois, ou quatre.

p est égal à un, deux ou trois, à condition que
 10 p ne soit plus grand que un que si R_{13} ou R_{14} est un radical méthyle ou méthoxy ou un atome de chlore ou de fluor.

R_{15} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone.

Y est un atome d'oxygène ou de soufre.

15 R_{16} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical de formule



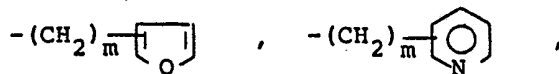
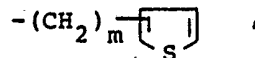
20

ou bien les groupements R_{16} forment ensemble un cycle à 5 ou 6 chaînons dont un ou plusieurs des atomes de carbone sont éventuellement substitués par un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical di(alkyle
 25 inférieur de 1 à 4 atomes de carbone).

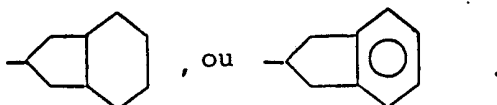
R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, un radical de formule $-(CH_2)_m-\text{C}_6\text{H}_5$ un radical

30 $-(CH_2)_m$ -cycloalkyle, ou un radical de formule



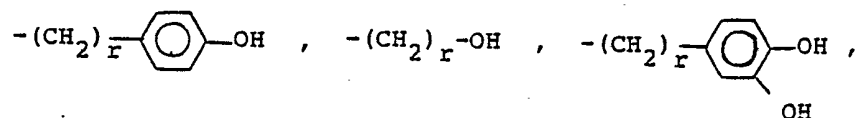
35



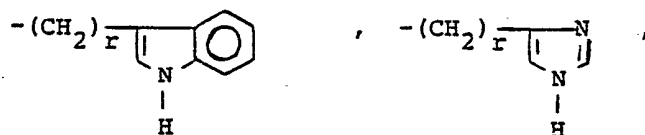
R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, ou un radical de formule $-(CH_2)_r$ -,

5



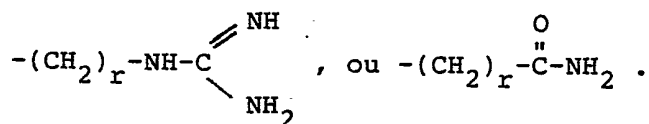
10



15

$-(CH_2)_r$ -NH₂ , $-(CH_2)_r$ -SH , $-(CH_2)_r$ -S-alkyle inférieur,

20



r est un nombre entier de 1 à 4.

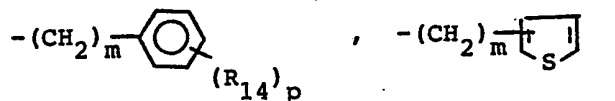
R_{19} est un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle.

R_{20} est un atome d'hydrogène ou un radical
25 alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle.

R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, un radical de formule $-(CH_2)_m$ -,

30

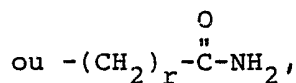
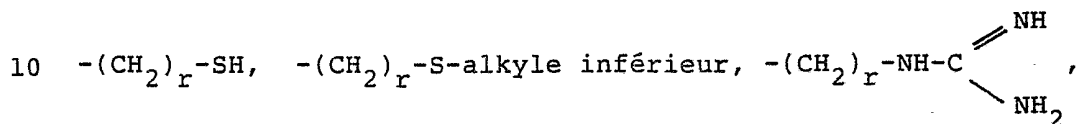
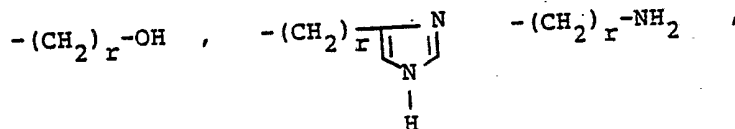
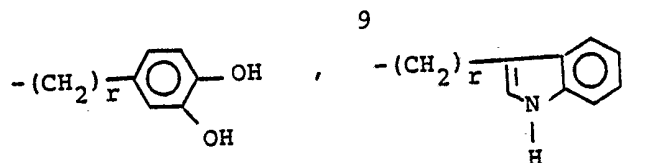


35



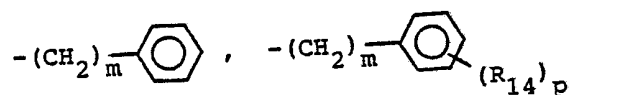
un radical alkyle inférieur substitué par halogène, un
radical $-(CH_2)_m$ -cycloalkyle, ou un radical de formule

5

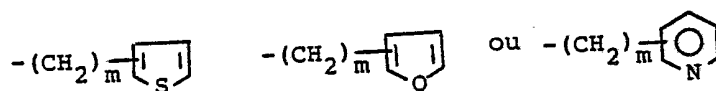


15 m, R_{14}, p et r ayant les mêmes définitions que ci-dessus.

R_2 est un radical de formule



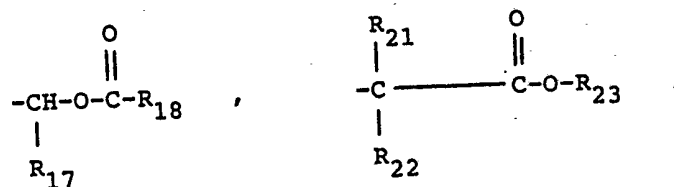
20



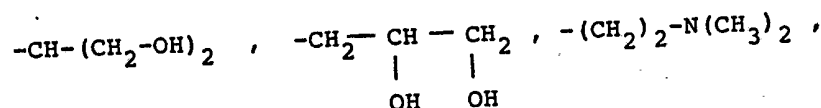
25 dans lesquelles m, R_{14} et p ont les mêmes définitions que ci-dessus.

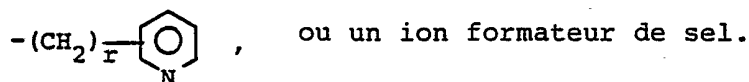
R_6 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, benzyle ou benzhydryle, un radical de formule

30



35





5 R_{17} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, cycloalkyle ou phényle.

R_{18} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou phényle.

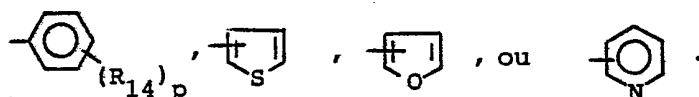
10 R_{21} et R_{22} sont choisis indépendamment entre les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur.

R_{23} est un radical alkyle inférieur.

R_{24} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, ou un radical de formule C_6H_5 ,

15



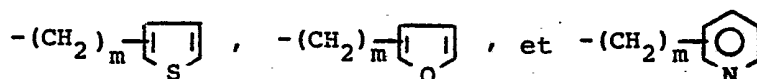
20 Le terme "alkyle inférieur" utilisé pour définir différents symboles désigne des radicaux à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 7 atomes de carbone. Les radicaux alkyle inférieur préférés ont jusqu'à 4 atomes de carbone, les radicaux méthyle et éthyle étant tout particulièrement préférés. De même, les termes "alcoxy inférieur" et "alkyl-

25 thio inférieur" désignent de tels radicaux alkyle inférieur fixés à un atome d'oxygène ou de soufre.

Le terme "cycloalkyle" désigne des cycles saturés de 4 à 7 atomes de carbone, les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle étant tout particulièrement préférés.

30 Le terme "halogène" désigne un atome de chlore, de brome ou de fluor.

Les symboles

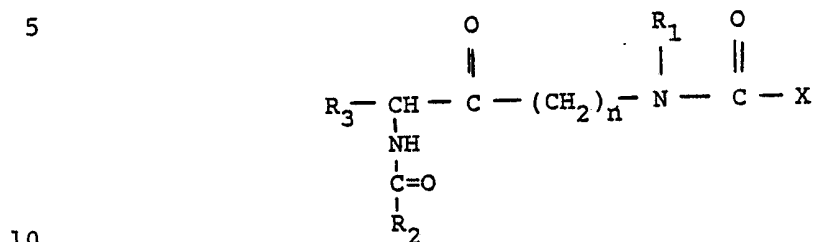


35

représentent que le pont alkylène est fixé à un atome de carbone disponible.

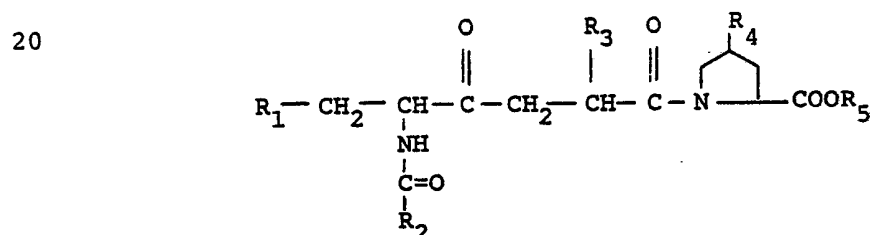
Natarajan et al, dans la demande de brevet

européen publiée sous le N° 0103496, publiée le 21 mars 1984, décrivent des amino et imino acides acylalkylamino-carbonyl-substitués, de formule



dans laquelle R_2 désigne certains radicaux aryle, aralkyle, hétéro, ou alkylène-hétéro. Ces composés possèdent une action d'inhibition de l'enzyme de transformation de l'angiotensine et une action d'inhibition de l'encéphalinase, suivant la définition de X.

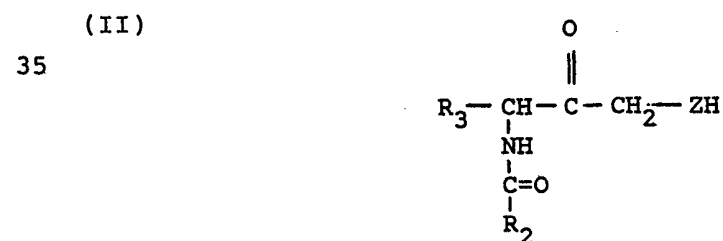
Almquist et al., dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.329.473, décrivent des composés inhibant l'enzyme de transformation de l'angiotensine, de formule



dans laquelle R_2 est un radical aryle, alkyle, alcoxy ou benzyloxy.

Cette invention, dans ses aspects les plus larges, concerne les amino et imino acides et esters de formule I, ainsi que des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés comme principes actifs.

On obtient les composés de formule I en traitant un alcool ou un mercaptan de formule



12

par du phosgène en présence de N-méthylmorpholine, et en faisant réagir le composé résultant avec l'ester d' amino ou d'imino acide de formule

5 (III)

HX,

en particulier avec son chlorhydrate, R_6 , dans la définition de X, étant un groupement protecteur facile à éliminer tel
10 que le radical benzyle, benzhydryle, t-butyle, etc.

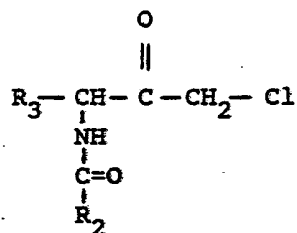
Ou bien, on pourrait d'abord traiter l'ester d' amino ou d'imino acide de formule III par du phosgène, puis faire réagir ce produit avec l'alcool ou le mercaptan de formule II.

15 L'élimination du groupement protecteur R_6 , par exemple par hydrogénation quand R_6 est le radical benzyle, donne les acides de formule I, c'est-à-dire les produits dans la formule desquels R_6 est un atome d'hydrogène.

On peut préparer les alcools intermédiaires de
20 formule II, c'est-à-dire les composés dans la formule desquels Z est un atome d'oxygène, en traitant une chloro-
cétone de formule

(IV)

25



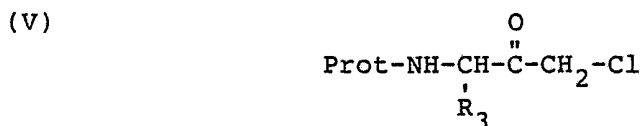
par du trifluoracétate de tétrabutylammonium en solution
30 dans de l'acétone aqueuse.

On peut préparer les mercaptans intermédiaires de formule II, c'est-à-dire les composés dans la formule desquels Z est un atome de soufre, en traitant la chloro-
cétone de formule IV par du thioacétate de sodium, puis
35 en traitant le produit S-acétylé résultant par de l'ammoniac ou de la soude.

On peut préparer la chlorocétone de formule IV, comme enseigné dans la demande de brevet australien

13

N° 17.203, en traitant une chlorocétone de formule

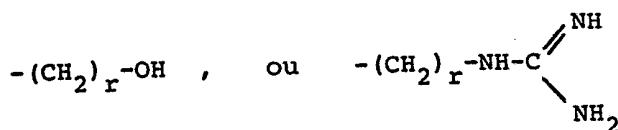
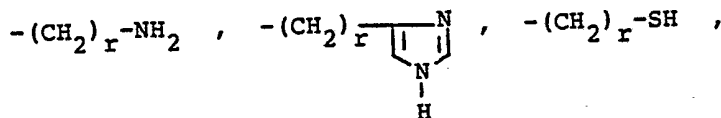


dans laquelle Prot est un groupement protecteur tel que le radical benzyloxycarbonyle, par de l'acide bromhydrique et de l'acide acétique, puis en faisant réagir avec un halogénure d'acide de formule



dans laquelle "halo" désigne un atome de chlore ou de brome, en présence d'une base telle que le bicarbonate de sodium.

Dans les réactions précédentes, si R₃ ou R₅, ou les deux, sont des radicaux de formule



il faut protéger, pendant la réaction, la fonction hydroxyle, amine, imidazolyle, mercaptan ou guanidinyle. Des groupements protecteurs convenables comprennent les radicaux benzyloxycarbonyle, t-butoxycarbonyle, benzyle, benzhydryle, trityle, etc., et le groupement nitro dans le cas de la fonction guanidinyle. Le groupement protecteur est éliminé, par hydrogénation, traitement par un acide, ou par un autre procédé connu, après la fin de la réaction.

14

On peut obtenir les esters de formule I dans laquelle R_6 est un radical de formule

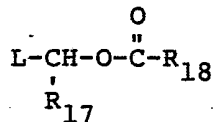


en utilisant l'ester d'amino ou d'imino acide de formule III dans les réactions précédentes, avec ce groupement ester déjà en place.

On peut également obtenir les esters de formule I dans laquelle R_6 est un radical de formule



en traitant le produit de formule I dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène par un excès molaire du composé de formule (VII)



25 dans laquelle L est un groupement labile tel qu'un atome de chlore ou de brome, un radical tolylsulfonyle, etc.

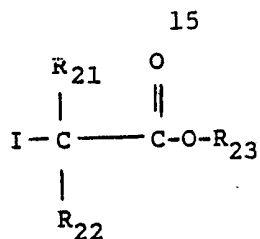
On peut préparer les esters de formule I dans laquelle R_6 est un radical de formule



en traitant le produit de formule I dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène par un excès molaire du composé de formule

35

(VIII)



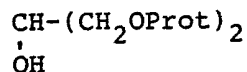
5

On peut préparer les esters de formule I dans laquelle R_6 est un groupement de formule $-\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{OH})_2$ ou $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2}$ en combinant le produit de formule I dans

10

laquelle R_6 est un atome d'hydrogène avec un excès molaire du composé de formule

(IX)



15

ou de formule

(X)

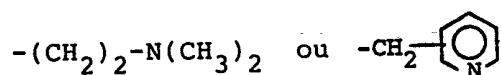


20

en présence d'un agent de combinaison tel que le dicyclohexylcarbodiimide, et en la présence facultative d'un catalyseur tel que la diméthylaminopyridine, puis en éliminant le groupement protecteur de la fonction hydroxyle.

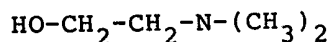
25

De même, on peut préparer les esters de formule I dans laquelle R_6 est un radical de formule



en combinant le produit de formule I dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène avec un excès molaire du composé de formule

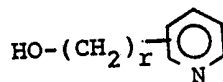
(XI)



35

ou de formule

(XII)

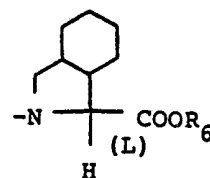
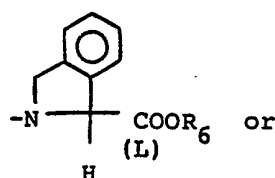
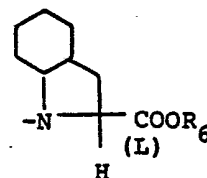
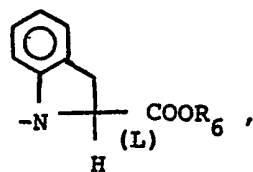
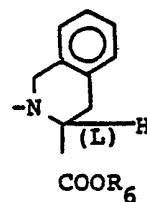
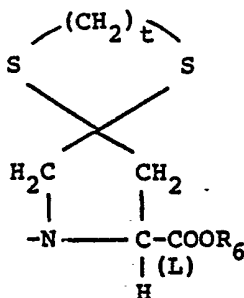
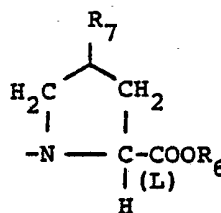
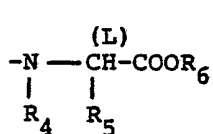


en présence d'un agent de combinaison tel que le dicyclohexylcarbodiimide et en la présence facultative d'un catalyseur tel que la diméthylaminopyridine.

- 5 On peut obtenir les produits de formule I dans laquelle R_7 est une fonction amine en réduisant les produits correspondants de formule I dans laquelle R_7 est une fonction azide.

10 Les composés préférés de cette invention sont ceux de formule I dans laquelle :

X est un reste de formule

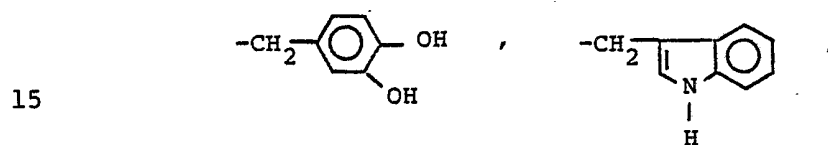
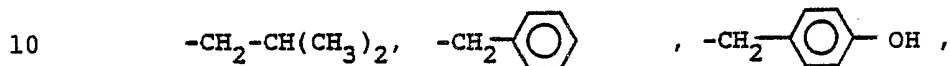


17

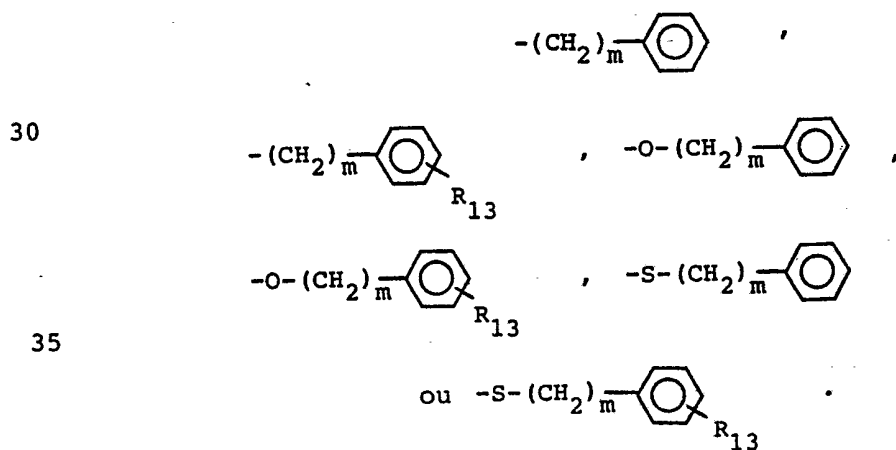
R_6 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou un ion sel de métal alcalin.

5 R_4 est un radical cyclohexyle ou phényle et R_5 est un atome d'hydrogène.

R_4 est un atome d'hydrogène et R_5 est un radical méthyle ou un radical de formule



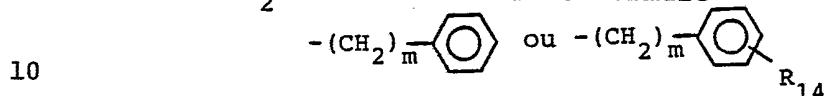
25 R_7 est un atome d'hydrogène, un radical cyclohexyle, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical de formule



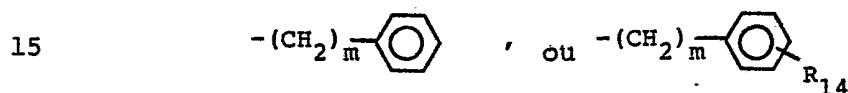
R_{13} est un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

5 m est égal à zéro, un ou deux.
 t est égal à deux ou trois.

R_2 est un radical de formule



R_3 est un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical de formule



R_{14} est un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un groupement hydroxy.

20 Les composés tout particulièrement préférés de cette invention sont ceux de formule I dans laquelle :

X est un reste de formule



Z est un atome d'oxygène.

30 R_6 est un atome d'hydrogène ou un ion sel de métal alcalin.

R_2 est un radical phényle.

R_3 est un radical phénylméthyle.

35 Les composés de formule I dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène forment des sels avec des bases minérales ou organiques très diverses. On préfère les sels non toxiques et pharmaceutiquement acceptables, mais d'autres sels sont également utilisables pour isoler ou purifier le produit. Les sels pharmaceutiquement acceptables

- comprennent les sels de métaux alcalins tels que le sodium, le potassium ou le lithium, les sels de métaux alcalino-terreux tels que le calcium ou le magnésium, et les sels
- 5 dérivés d'acides aminés tels que l'arginine, la lysine, etc. On obtient ces sels en faisant réagir la forme acide du composé avec un équivalent de la base fournissant l'ion voulu, dans un milieu dans lequel le sel précipite, ou bien en milieu aqueux, puis en lyophilisant.
- 10 Les composés de formule I, quand R_3 est autre que l'hydrogène, contiennent un centre d'asymétrie représenté par l'astérisque de la formule I. Ainsi, les composés de formule I peuvent exister sous des formes diastéréo-isomères ou en mélanges de celles-ci. Les procédés décrits ci-dessus
- 15 peuvent utiliser les racémates, les énantiomères ou les diastéréo-isomères comme produits de départ. Quand on prépare des produits diastéréo-isomères, on peut les séparer par des techniques classiques de chromatographie ou de cristallisation fractionnée.
- 20 Les produits de formule I dans laquelle le cycle imino acide est monosubstitué donnent lieu à une isomérisie cis-trans. La configuration du produit final dépend de la configuration des substituants R_7 , R_8 et R_9 dans le produit de départ de formule III.
- 25 Les composés de formule I, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des antihypertenseurs. Ils inhibent la transformation d'un décapeptide, l'angiotensine I, en angiotensine II, et ils sont donc utilisables pour réduire ou atténuer l'hypertension due à l'angiotensine.
- 30 L'action d'une enzyme, la rénine, sur l'angiotensinogène, pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de transformation de l'angiotensine (ETA) en angiotensine II. Cette dernière est un produit presseur actif qui a été
- 35 rendu responsable de plusieurs formes d'hypertension chez diverses espèces de mammifères, chez l'homme par exemple. Les composés de cette invention interviennent dans la séquence angiotensinogène + (rénine) + angiotensine I + angiotensine II en inhibant l'enzyme de transformation

de l'angiotensine et en réduisant ou supprimant la formation du produit presseur, l'angiotensine II. Ainsi, en administrant une composition qui contient un composé
5 ou un mélange de composés selon cette invention, on atténue l'hypertension due à l'angiotensine chez une espèce de mammifère (chez l'homme par exemple) qui en souffre. Une dose unique, ou de préférence deux à quatre doses quotidiennes fractionnées, administrées à raison d'environ
10 0,1 à 100 mg, de préférence d'environ 1 à 50 mg, par kilo de poids corporel et par jour, convient pour réduire la pression sanguine. La substance est de préférence administrée par la voie orale, mais on peut également utiliser des voies parentérales telles que la voie sous-
15 cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou intrapéritonéale.

Les composés de cette invention peuvent également être présentés en association avec un diurétique pour le traitement de l'hypertension. Une association comprenant un composé de cette invention et un diurétique peut être
20 administrée à une dose efficace qui comprend une posologie quotidienne totale d'environ 30 à 600 mg, de préférence d'environ 30 à 330 mg, d'un composé de cette invention, et d'environ 15 à 300 mg, de préférence d'environ 15 à 200 mg, du diurétique, à une espèce de mammifère atteinte
25 d'hypertension. Des exemples des diurétiques que l'on envisage d'utiliser en association avec les composés de cette invention sont les thiazides, par exemple le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, le fluméthiazide, l'hydrofluméthiazide, le bendrofluméthiazide, le metchlothiazide,
30 le trichlorméthiazide, le polythiazide ou le benzthiazide, ainsi que l'acide étacrynique, le ticrynafène, la chlorthalidone, le furosémide, la musolimine, le bumétanide, le triamtérène, l'amiloride et la spironolactone, ainsi que les sels de ces composés.

35 Les composés de formule I peuvent être présentés, en vue de leur utilisation pour la réduction de la pression sanguine, sous forme de compositions telles que comprimés, capsules ou élixirs pour l'administration orale, ou sous

forme de solutions ou de suspensions stériles pour l'administration parentérale. Environ 10 à 500 mg d'un composé de formule I sont formulés avec un véhicule, un porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc., physiologiquement acceptables, sous une forme posologique unitaire telle que l'exige la pratique pharmaceutique acceptée. La quantité de principe actif contenue dans ces compositions ou préparations est telle que l'on obtient une posologie convenable dans l'intervalle sus-indiqué.

Les composés de formule I dans laquelle X est un radical de formule -NH-CH-COOR_6 possèdent également une action d'inhibition de l'encéphalinase et sont utilisables comme analgésiques. Ainsi, en administrant une composition qui contient un composé ou un mélange de composés de formule I ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, on atténue la douleur chez le mammifère hôte. Une dose unique, ou de préférence deux à quatre doses quotidiennes fractionnées, administrées à raison d'environ 0,1 à environ 100 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, de préférence d'environ 1 à environ 50 mg par kilogramme et par jour, produit l'action analgésique voulue. La composition est de préférence administrée par la voie orale, mais on peut également utiliser des voies parentérales telles que la voie sous-cutanée.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention. Les températures sont données en degrés Celsius.

30

Exemple 1

1-[[[(S)-3-(Benzoylamino)-2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]-carbonyl]-L-proline

a) Bromhydrate de (S)-3-amino-1-chloro-4-phényl-2-butanone

On dissout 51,4 g d'ester phénylméthylque d'acide (S)-[3-chloro-2-oxo-1-(phénylméthyl)propyl]carbamique dans un mélange d'acide acétique (252 ml) et d'acide bromhydrique dans de l'acide acétique (3,45 N, 348 ml) et on maintient à la température ambiante pendant 1,5 heure. On concentre

ensuite le mélange réactionnel sous vide et on le fait précipiter avec de l'éther pour obtenir 36,6 g de bromhydrate de (S)-3-amino-1-chloro-4-phényl-2-butanone ; p.f. (175°)

5 177-179°.

b) (S)-N-[3-Chloro-2-oxo-1-(phénylméthyl)propyl]benzamide

On met du bromhydrate de (S)-3-amino-1-chloro-4-phényl-2-butanone (36,3 g, 130,3 mmoles) en suspension dans 520 ml de tétrahydrofurane sec et 18,2 ml de triéthyl-
10 amine (130,3 mmoles), en agitant, pendant 10 minutes. On place le mélange dans un bain de glace et on ajoute 15,2 ml de chlorure de benzoyle, puis 10,95 g de bicarbonate de sodium. Au bout de 5 minutes, on retire le bain de glace et on maintient le mélange réactionnel à la température
15 ambiante pendant 1,5 heure. On concentre ensuite le mélange réactionnel sous vide et on reprend le résidu dans un litre de méthanol aqueux (10 % d'eau). On recueille le précipité, on le filtre et on le lave avec du méthanol pour obtenir 25,3 g de (S)-N-[3-chloro-2-oxo-1-(phénylméthyl)propyl]benz-
20 amide ; p.f. (160°) 170-172°C (décomposition) ; $[\alpha]_D^{23} = -129^\circ$ (c = 1,7, diméthylformamide).

c) (S)-N-[3-Hydroxy-2-oxo-1-(phénylméthyl)propyl]benzamide

On triture une solution d'hydroxyde de tétrabutyl-
25 ammonium (40 % en poids, 25 ml) avec de l'acide trifluoracétique jusqu'à un point de virage clair (phénolphtaléine). On concentre la solution sous pression réduite et on entraîne le résidu huileux avec du toluène (quatre fois). Le résidu se solidifie par séchage sous vide poussé en donnant 12,0 g de trifluoracétate de tétrabutylammonium solide blanc.

30 On met au reflux pendant une nuit un mélange réactionnel de (S)-N-[3-chloro-2-oxo-1-(phénylméthyl)-propyl]benzamide (3,6 g, 11,9 mmoles) et de trifluoracétate de tétrabutylammonium (8,6 g, 24,0 mmoles) dans de l'acétone (200 ml, contenant 1 % d'eau). On concentre le mélange
35 réactionnel sous pression réduite et on purifie le résidu huileux par chromatographie éclair (gel de silice LPS-1 ; mélange 2:3 d'acétate d'éthyle et d'hexane) pour obtenir 1,93 g de (S)-N-[3-hydroxy-2-oxo-1-(phénylméthyl)propyl]-

benzamide solide blanc ; p.f. 130-131°. CCM (gel de silice ; mélange 2:3 d'acétate d'éthyle et d'hexane) $R_f = 0,28$.

Anal. - calc. pour $C_{17}H_{17}NO_3$:

5 C, 72,06 ; H, 6,05 ; N, 4,94

Trouvé : C, 71,72 ; H, 6,17 ; N, 4,79.

d) Ester phénylméthylrique de la 1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]carbonyl]-L-proline

On ajoute une solution à 12,5 % de phosgène dans
 10 du benzène (6,4 ml, 6,0 mmoles), en agitant, à une solution
 de (S)-N-[3-hydroxy-2-oxo-1-(phénylméthyl)propyl]benzamide
 (1,38 g, 4,87 mmoles) dans du chlorure de méthylène (30 ml,
 distillé) et de la N-méthylmorpholine (0,80 ml, 7,3 mmoles)
 à - 20°. Après avoir agité à - 20° sous azote pendant 30
 15 minutes puis à la température ambiante pendant 45 minutes,
 on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite
 et on entraîne le résidu une fois avec 10 ml de chlorure
 de méthylène. On met le résidu en suspension dans 30 ml
 de chlorure de méthylène et on le traite par une solution
 20 de chlorhydrate d'ester phénylméthylrique de L-proline
 (1,78 g, 7,3 mmoles) et de N-méthylmorpholine (1,33 ml,
 12,17 mmoles) dans 30 ml de chlorure de méthylène. Après
 avoir agité à la température ambiante pendant une nuit,
 on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite,
 25 on redissout le résidu dans 100 ml d'acétate d'éthyle et
 on lave avec de l'eau (deux fois), avec une solution saturée
 de bicarbonate de sodium (deux fois), avec du bisulfate
 de potassium à 10 % (deux fois), on sèche sur sulfate de
 sodium, et on concentre pour obtenir 2,1 g d'un résidu
 30 huileux. Par chromatographie éclair (gel de silice LPS-1,
 30 % d'acétate d'éthyle dans de l'hexane), on obtient
 1,39 g d'ester phénylméthylrique de 1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-
 2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]carbonyl]-L-proline sous la forme
 d'une mousse incolore. CCM (gel de silice, 50 % d'acétate
 35 d'éthyle dans l'hexane) $R_f = 0,3$.

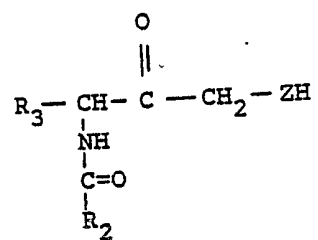
e) 1-[[[(S)-3-(Benzoylamino)-2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]-carbonyl]-L-proline

On hydrogène pendant 27 heures une solution de

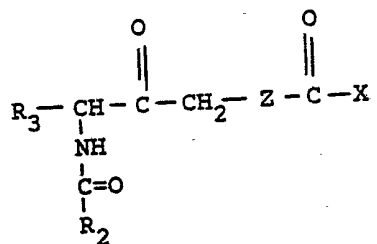
- l'ester phénylméthylrique obtenu dans la partie (d) (0,7 g, 1,43 mmole) dans 30 ml d'acétate d'éthyle contenant 150 mg de catalyseur constitué par du palladium à 10 % sur charbon.
- 5 On filtre le mélange, on extrait rapidement le filtrat avec deux fois 20 ml de soude 1 N froide, on acidifie la partie aqueuse avec du bisulfate de potassium à 10 %, et on extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium l'ensemble des extraits à l'acétate d'éthyle et on
- 10 concentre sous pression réduite pour obtenir 0,51 g de 1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]carbonyl]-L-proline sous la forme d'une mousse blanche ; p.f. 55-65° (verre). $[\alpha]_D^{25} = -33,8^\circ$; (c = 0,5, méthanol). CCM (gel de silice ; mélange 18:1:1 de chloroforme, de méthanol
- 15 et d'acide acétique) $R_f = 0,46$.
- Anal. - calc. pour $C_{22}H_{24}N_2O_6 \cdot 1 H_2O$:
- C, 62,43 ; H, 5,92 ; N, 6,33
- Trouvé : C, 62,49 ; H, 5,84 ; N, 5,89.

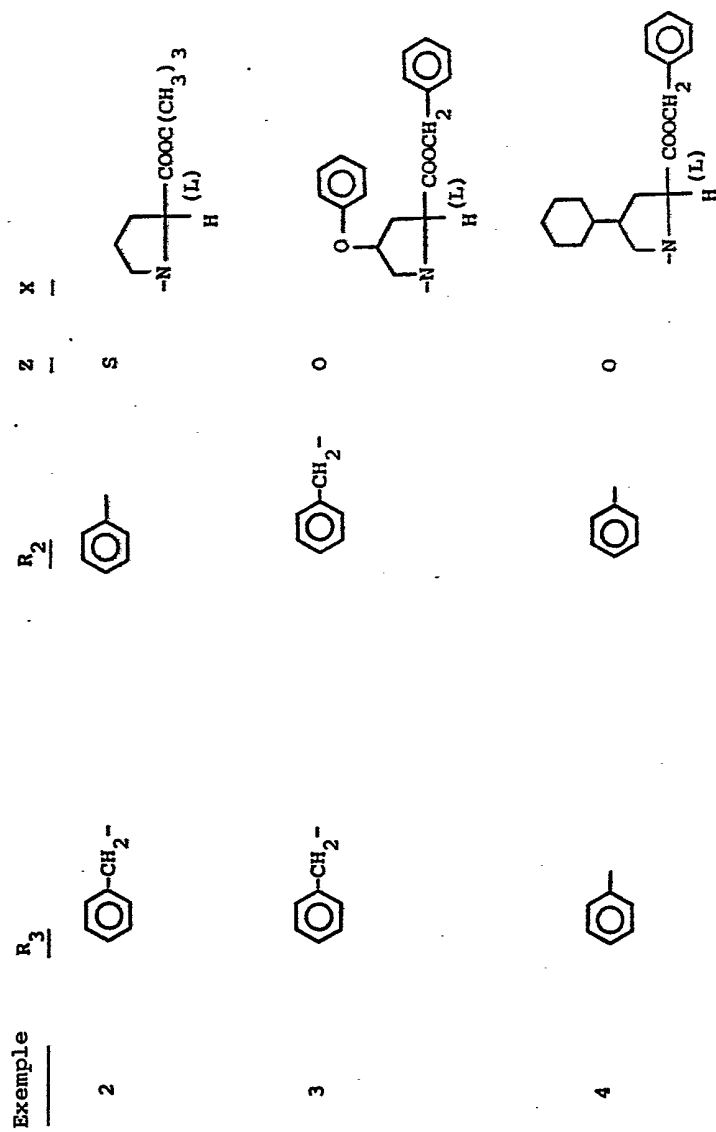
Exemples 2 à 27

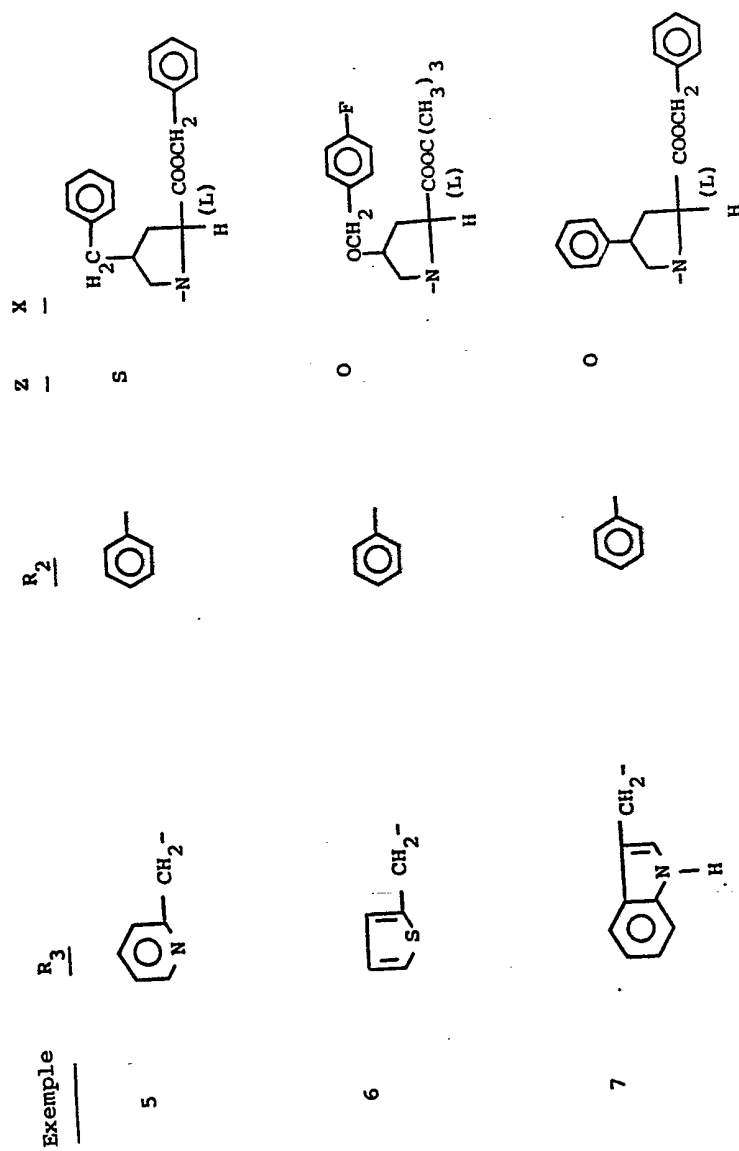
- 20 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, on traite l'alcool ou le mercaptan indiqué dans la colonne I ci-dessous par du phosgène, et on fait réagir le produit résultant avec l'ester d'amino ou d'imino acide indiqué dans la Colonne II, pour obtenir l'ester indiqué dans la Colonne
- 25 III. L'élimination du groupement ester R_6 donne les produits correspondants sous la forme acide, c'est-à-dire dans lesquels R_6 est un atome d'hydrogène.

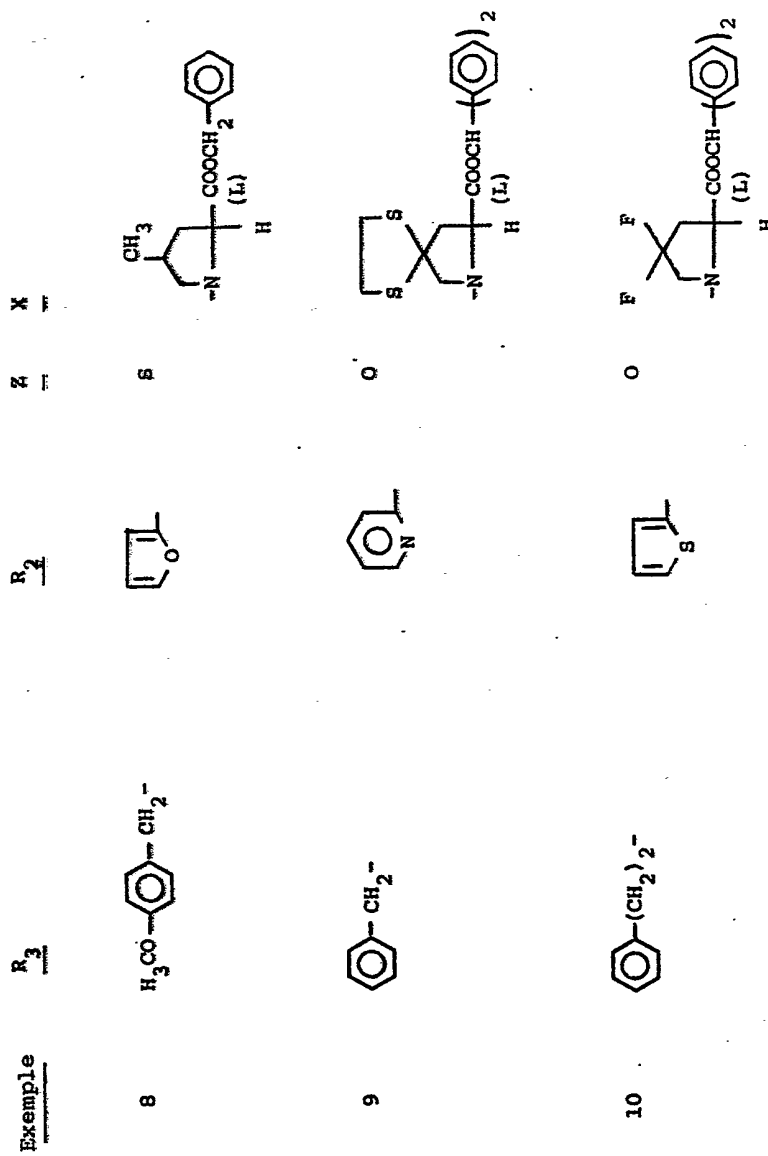
Col. ICol. II

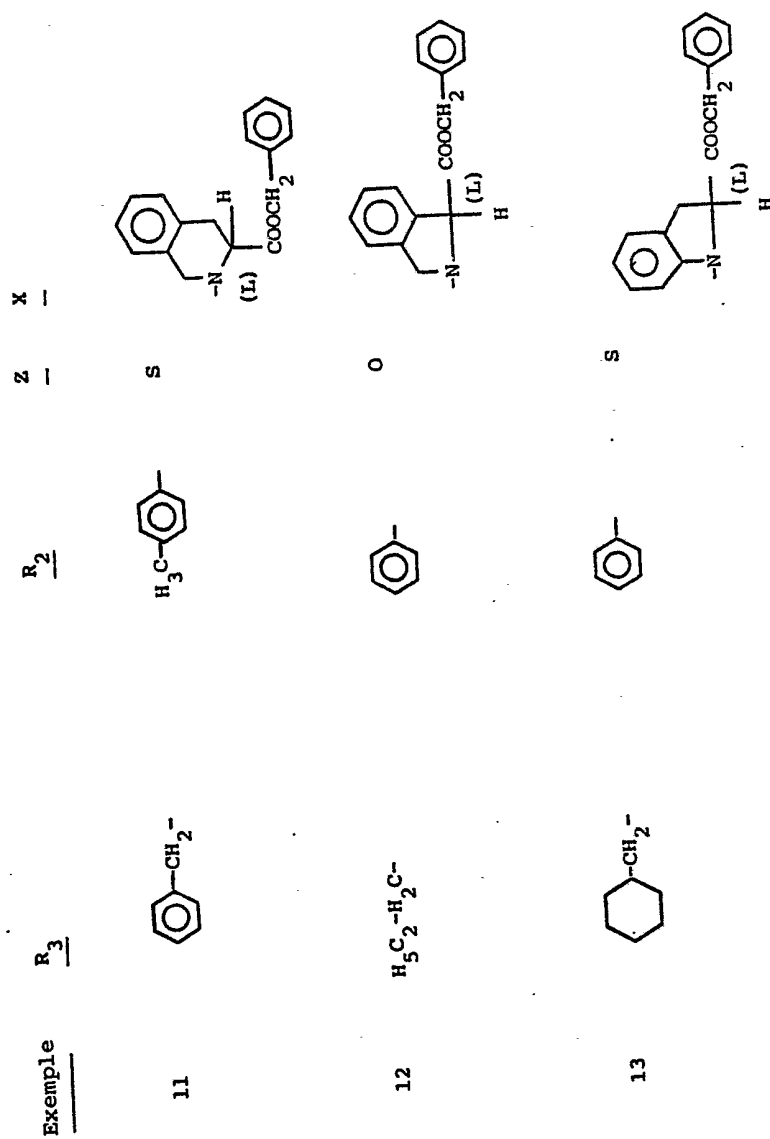
HX

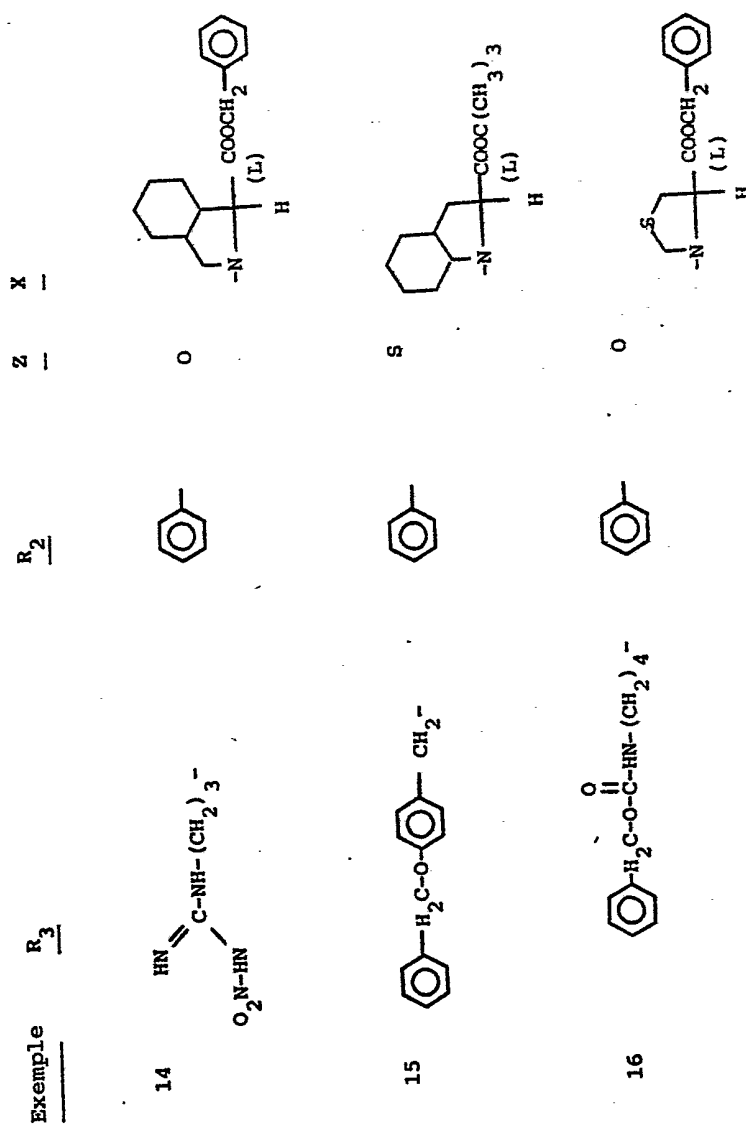
Col. III

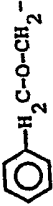
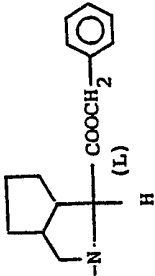
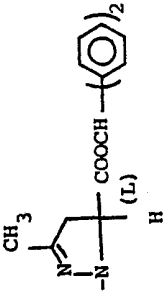
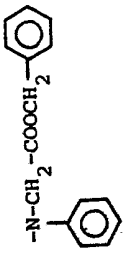


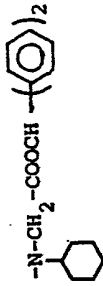
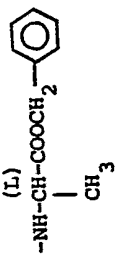
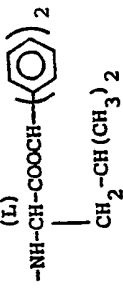
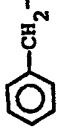
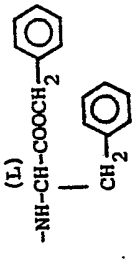


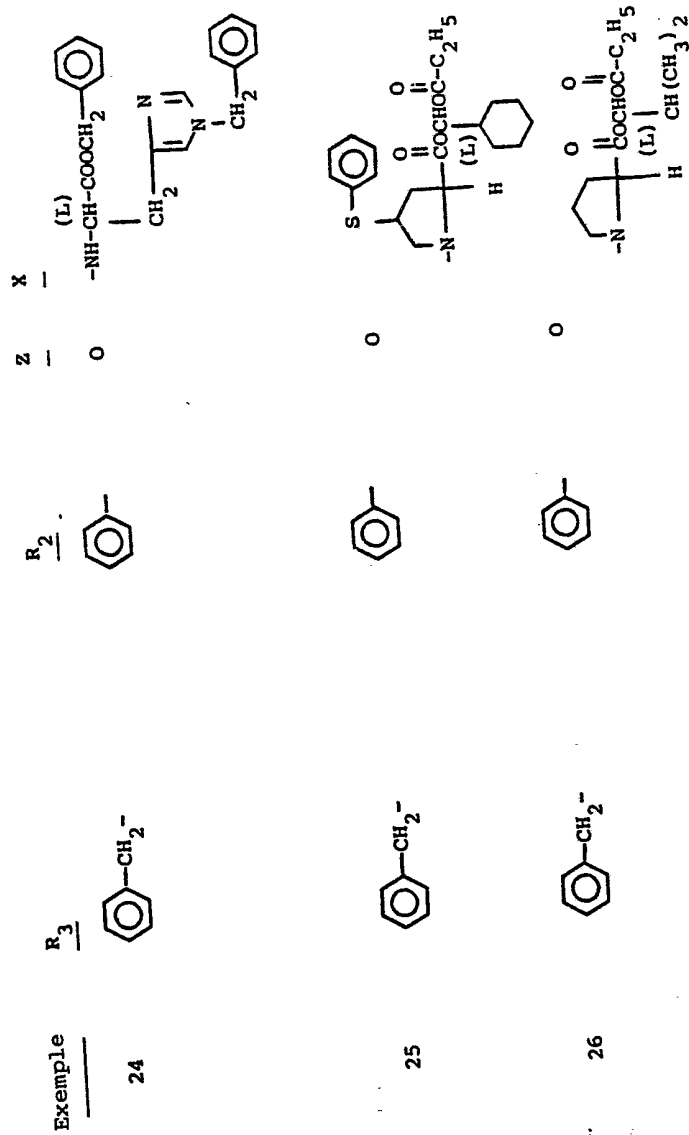


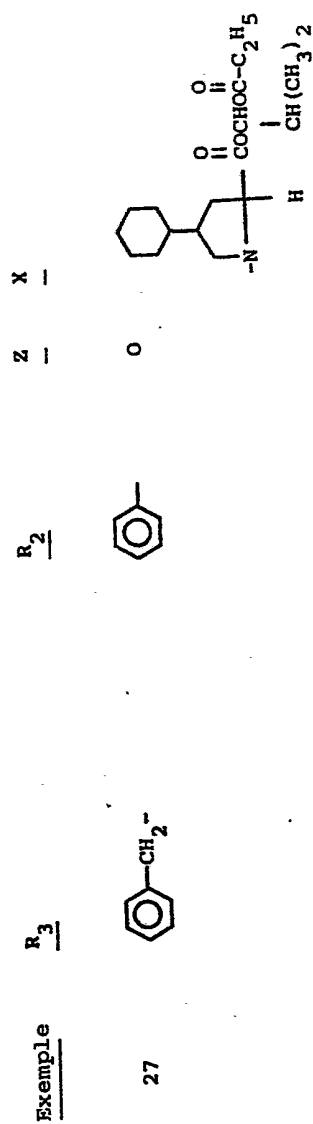




Example	R_3	R_2	Z	X
17			O	
18			S	
19			O	

<u>Exemple</u>	<u>R₃</u>	<u>R₂</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>
20			S	
21			O	
22			S	
23			O	





Les groupements protecteurs R₃ qui sont indiqués dans les Exemples 14 à 17, et le groupement protecteur R₅ qui est indiqué dans l'Exemple 24, sont éliminés dans la dernière étape de la synthèse. Les groupements ester R₆ qui sont indiqués dans les Exemples 25 à 27 ne sont pas éliminés.

Exemple 28

On prépare 1000 comprimés contenant chacun les ingrédients suivants :

5	1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-2-oxo-4-phényl-butyl]oxy]carbonyl]-L-proline	100	mg
	Amidon de maïs	50	mg
	Gélatine	7,5	mg
	"Avicel" (cellulose microcristalline)	25	mg
10	Stéarate de magnésium	2,5	mg
		185	mg

à partir de quantités totales suffisantes, en mélangeant la 1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]-
 15 carbonyl]-L-proline et l'amidon de maïs avec une solution aqueuse de la gélatine. On sèche le mélange et on le broie en poudre fine. On mélange, avec granulation, l'Avicel puis le stéarate de magnésium. On comprime ensuite ce mélange, dans une presse à comprimés, pour former 1000 comprimés
 20 contenant chacun 100 mg d'ingrédient actif.

De la même manière, on peut préparer des comprimés contenant 100 mg du produit selon l'un quelconque des Exemples 2 à 27.

On peut utiliser un mode opératoire semblable
 25 pour former des comprimés contenant 50 mg d'ingrédient actif.

Exemple 29

On garnit des gélules N° 1 en deux morceaux d'un mélange des ingrédients suivants :

30	1-[[[(S)-3-(Benzoylamino)-2-oxo-4-phényl-butyl]oxy]carbonyl]-L-proline	50	mg
	Stéarate de magnésium	7	mg
	Lactose	193	mg
		250	mg

35

De la même manière, on peut préparer des gélules. contenant 50 mg du produit selon l'un quelconque des Exemples 2 à 27.

Exemple 30

On prépare une solution injectable à partir des ingrédients suivants :

5	1-[[[(S)-3-(Benzoylamino)-2-oxo-4-phényl-butyl]oxy]carbonyl]-L-proline	500 g
	Méthyl paraben	5 g
	Propyl paraben	1 g
	Chlorure de sodium	25 g
10	Eau pour injection	5 l

On dissout le principe actif, les conservateurs et le chlorure de sodium dans 3 l d'eau pour injection, puis on porte le volume total à 5 litres. On filtre la solution sur un filtre stérile et on en remplit

- 15 aseptiquement des fioles préréstérilisées que l'on ferme avec des bouchons de caoutchouc préréstérilisés. Chaque fiole contient 5 ml de solution à une concentration de 100 mg de principe actif par ml de solution pour injection.

- De la même manière, on peut préparer une solution injectable contenant 100 mg de principe actif par ml de solution pour le produit selon l'un quelconque des Exemples 2 à 27.

Exemple 31

On prépare 1000 comprimés contenant chacun les

25	ingrédients suivants :	
	1-[[[(S)-3-(Benzoylamino)-2-oxo-4-phényl-butyl]oxy]carbonyl]-L-proline	100 mg
	Avicel	100 mg
	Hydrochlorothiazide	12,5 mg
30	Lactose	113 mg
	Amidon de maïs	17,5 mg
	Acide stéarique	7 mg
		350 mg

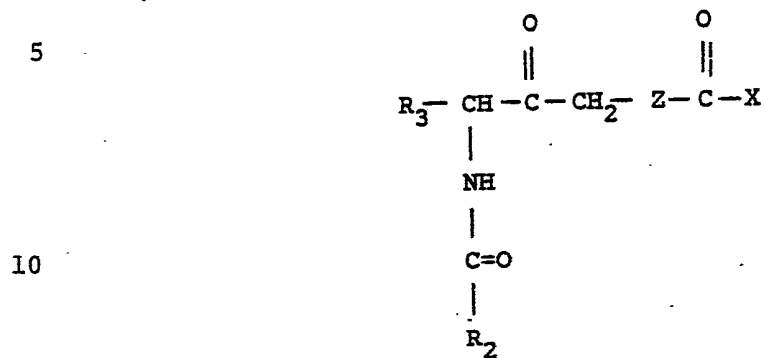
- à partir de quantités totales suffisantes, en formant des
- 35 disques de la 1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-2-oxo-4-phényl-butyl]oxy]carbonyl]-L-proline, de l'Avicel, et d'une partie de l'acide stéarique. On broie ces disques et on les fait passer à travers un tamis N° 2, puis on mélange avec l'hydrochlorothiazide, le lactose, l'amidon de maïs et le reste

de l'acide stéarique. On comprime le mélange en comprimés en forme de capsules de 350 mg, dans une presse à comprimés. On pratique une rainure dans les comprimés pour pouvoir
5 les partager en deux.

De la même manière, on peut préparer des comprimés contenant 100 mg du produit selon l'un quelconque des Exemples 2 à 27.

REVENDICATIONS

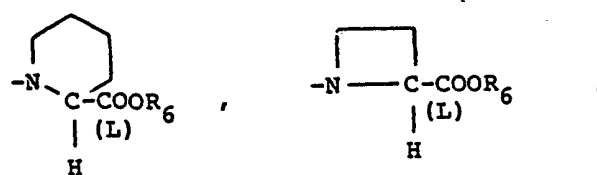
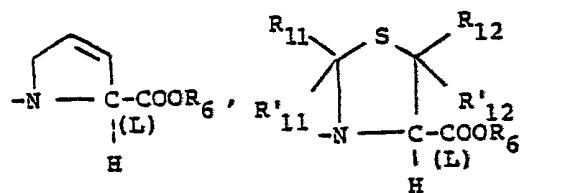
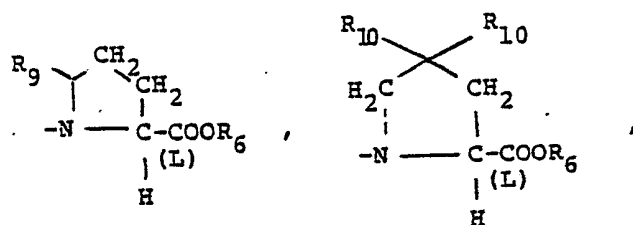
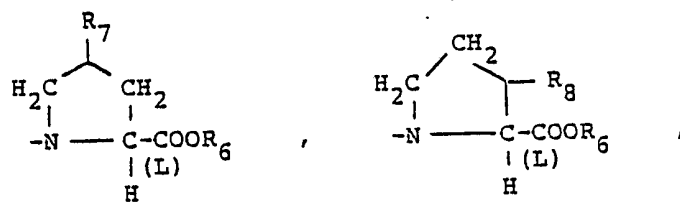
1. Composé de formule

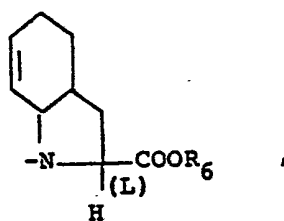
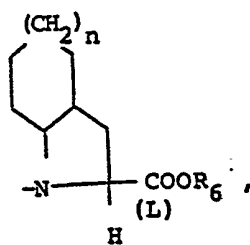
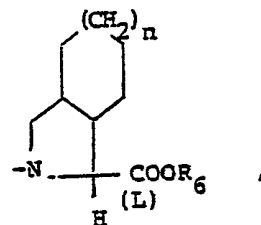
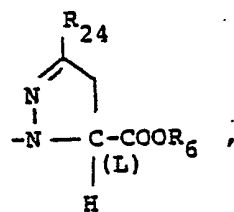
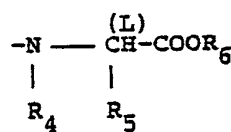
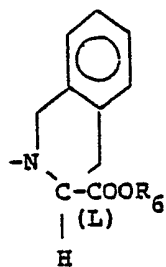
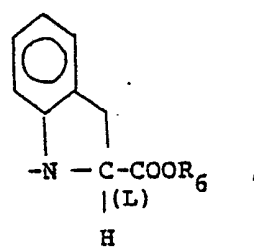
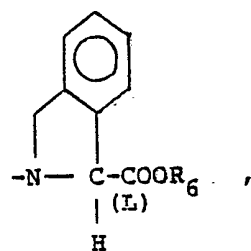


éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement
 15 acceptable, formule dans laquelle :

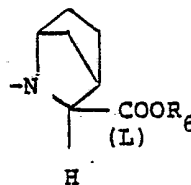
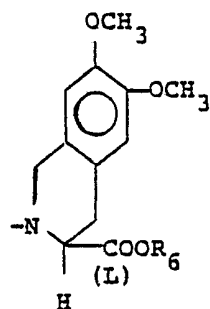
Z est un atome d'oxygène ou de soufre ;

X est un reste d'amino ou d'imino acide ou ester
 de formule

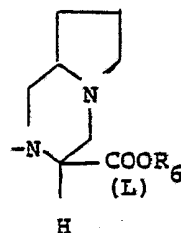
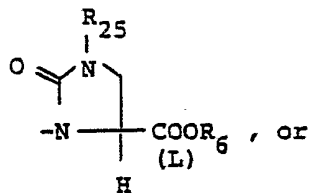




5



10



15

n est égal à zéro, un ou deux.

R₂₅ est un radical alkyle inférieur de 1 à 4

20

atomes de carbone ou un radical de formule $-(CH_2)_F-\text{C}_6\text{H}_5$

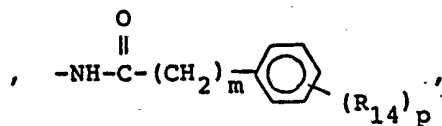
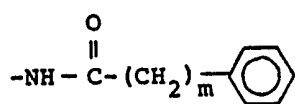
R₇ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un groupement hydroxy, un

25

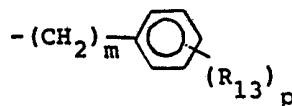
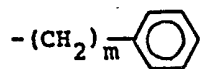
radical $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{alkyle}$ inférieur, un groupement amine, un

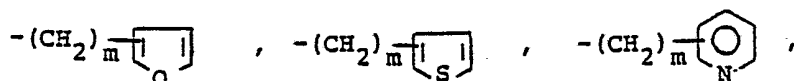
radical de formule $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_{19} \\ \searrow \text{R}_{20} \end{matrix}$,

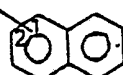
30



35



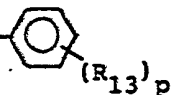
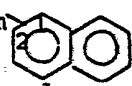
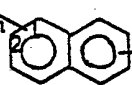


un radical 1- ou 2-naphtyle de formule $-(\text{CH}_2)_m$ -

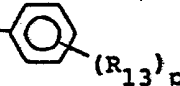
un radical 1- ou 2-naphtyle substitué de formule



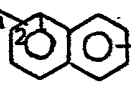
alkyle, un radical de formule $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_{15} \\ \text{R}_{15} \end{matrix}$, un radical
-O-alkyle inférieur, un radical de formule $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ - $-(\text{R}_{13})_p$, un radical 1- ou 2-naphtyloxy
de formule $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ - , un radical 1- ou 2-naphtyl-
oxy substitué de formule $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ - $-(\text{R}_{14})_p$

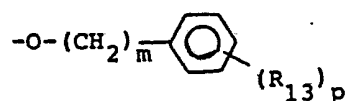
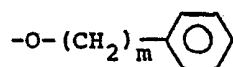
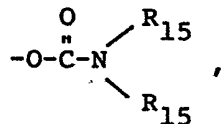
un radical -S-alkyle inférieur, un radical de formule $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m$ -

$-\text{S}-(\text{CH}_2)_m$ - $-(\text{R}_{13})_p$, un radical 1- ou 2-naphtylthio

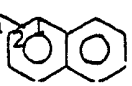
de formule $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m$ - ou un radical 1- ou 2-

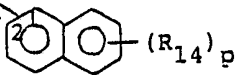
naphtylthio substitué de formule $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m$ - $-(\text{R}_{14})_p$

R_8 est un atome d'halogène, un radical de formule

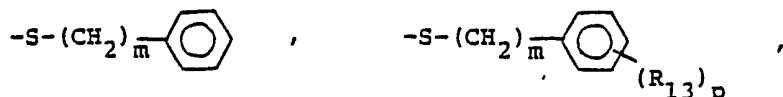


un radical -O-alkyle inférieur, un radical 1- ou 2-naphtyl-

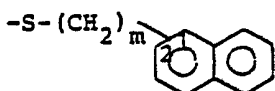
oxy de formule $-O-(CH_2)_m$  , un radical 1- ou 2-

naphtyloxy substitué de formule $-O-(CH_2)_m$  ,

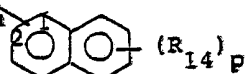
un radical -S-alkyle inférieur, un radical de formule



un radical 1- ou 2-naphtylthio de formule



ou un radical 1- ou 2-naphtylthio

substitué de formule $-S-(CH_2)_m$ 

R_9 est une fonction cétone ou un radical de

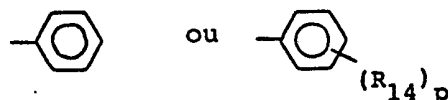
formule $-(CH_2)_m$  ou $-(CH_2)_m$  .

R_{10} est un atome d'halogène ou un radical $-Y-R_{16}$.

R_{11} , R'_{11} , R_{12} et R'_{12} sont choisis indépendamment entre les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle

inférieur, ou bien R'_{11} , R_{12} et R'_{12} sont des atomes

d'hydrogène et R_{11} est un radical de formule



R_{13} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, un radical trifluorométhyle,

hydroxy, phényle, phénoxy, phénylthio ou phénylméthyle.

R_{14} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, ou alkylthio inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore, de brome ou de fluor, un radical trifluorométhyle ou un groupement hydroxy.

m est égal à zéro, un, deux, trois, ou quatre.

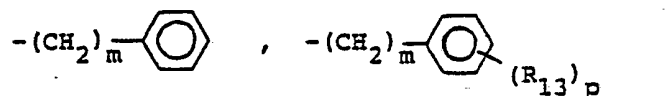
p est égal à un, deux ou trois, à condition que

10 p ne soit plus grand que un que si R_{13} ou R_{14} est un radical méthyle ou méthoxy ou un atome de chlore ou de fluor.

R_{15} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone.

Y est un atome d'oxygène ou de soufre.

15 R_{16} est un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, un radical de formule



20

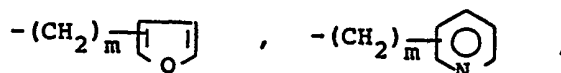
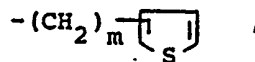
ou bien les groupements R_{16} forment ensemble un cycle à 5 ou 6 chaînons dont un ou plusieurs des atomes de carbone sont éventuellement substitués par un radical alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical di(alkyle

25 inférieur de 1 à 4 atomes de carbone).

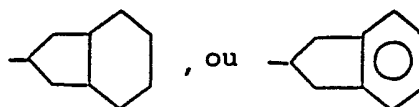
R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, un radical de formule $-(CH_2)_m-\text{C}_6\text{H}_4$ un radical

30 $-(CH_2)_m$ -cycloalkyle, ou un radical de formule



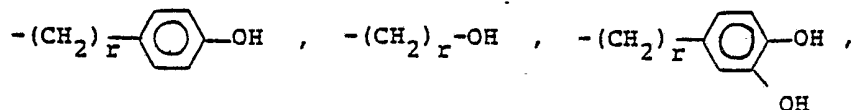
35



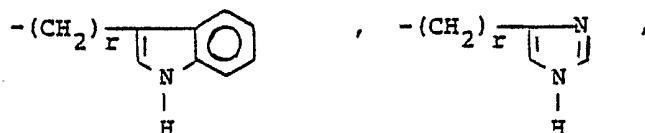
R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, ou un radical de formule $-(CH_2)_F$ -, ,

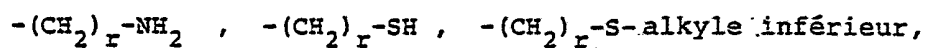
5



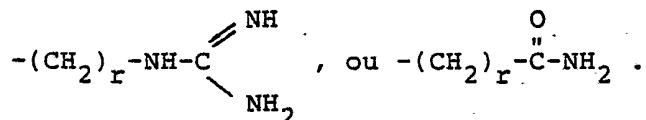
10



15



20



r est un nombre entier de 1 à 4.

R_{19} est un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle.

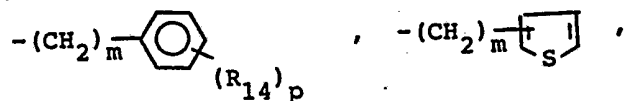
R_{20} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, benzyle ou phénéthyle.

25

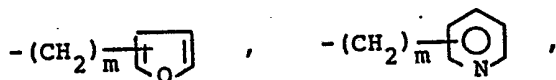
R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle

inférieur, un radical de formule $-(CH_2)_m$ -, ,

30

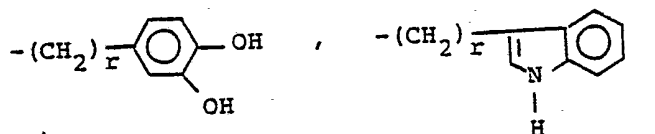


35

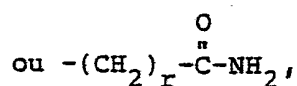
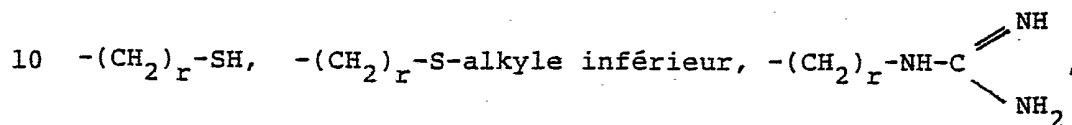
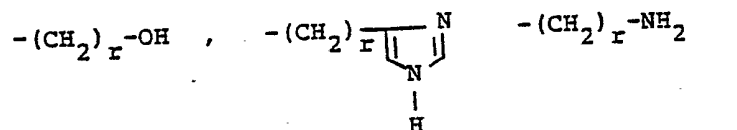


un radical alkyle inférieur substitué par halogène, un radical $-(CH_2)_m$ -cycloalkyle, ou un radical de formule

46

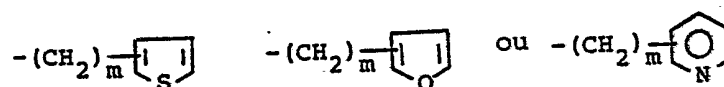
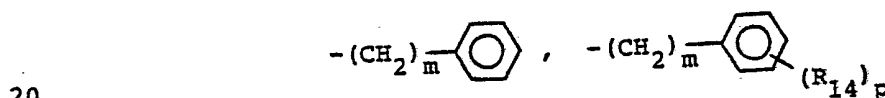


5



15 m, R_{14}, p et r ayant les mêmes définitions que ci-dessus.

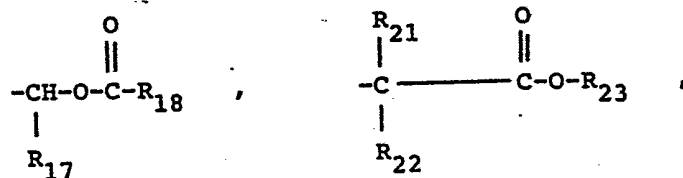
R_2 est un radical de formule



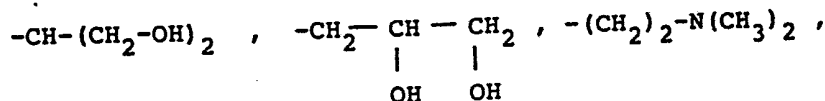
25 dans lesquelles m, R_{14} et p ont les mêmes définitions que ci-dessus.

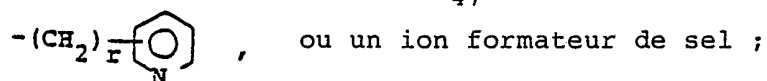
R_6 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, benzyle ou benzhydryle, un radical de formule

30



35





R_{17} est un atome d'hydrogène ou un radical
5 alkyle inférieur, cycloalkyle ou phényle ;

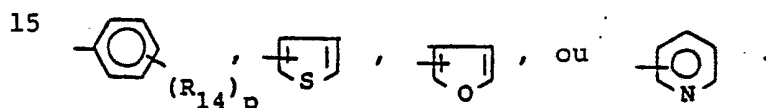
R_{18} est un atome d'hydrogène ou un radical
alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou phényle ;

R_{21} et R_{22} sont choisis indépendamment entre
les atomes d'hydrogène et les radicaux alkyle inférieur ;

10 R_{23} est un radical alkyle inférieur ;

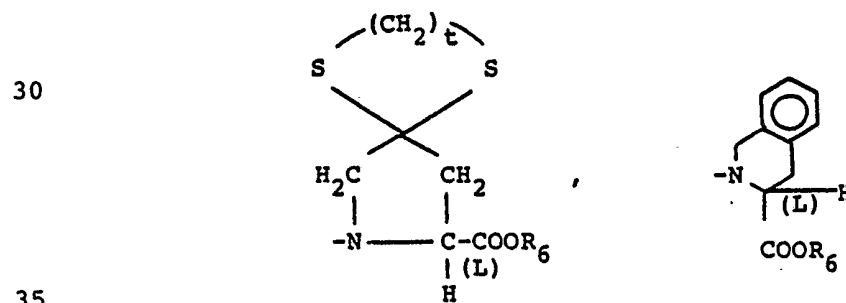
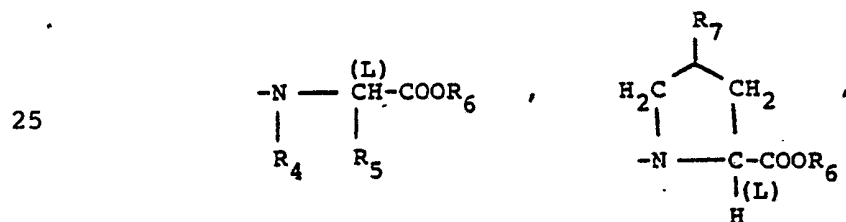
R_{24} est un atome d'hydrogène, un radical

alkyle inférieur, ou un radical de formule 



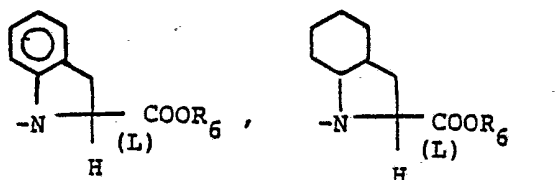
2. Composé selon la revendication 1, dans la
formule duquel :

20 X est un radical de formule

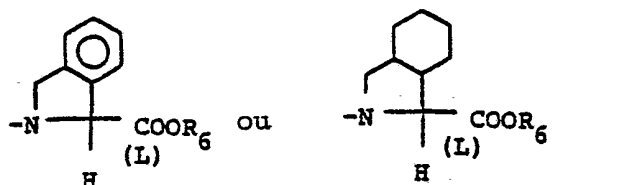


35

5



10



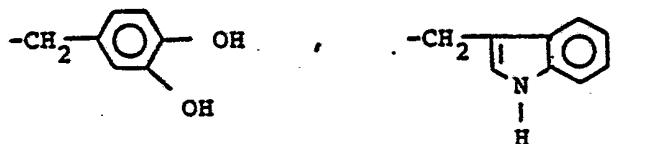
15

R_6 est un atome d'hydrogène ou un ion de métal alcalin ;

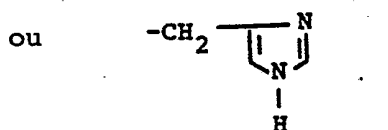
R_4 est un radical cyclohexyle ou phényle et R_5 est un atome d'hydrogène, ou bien R_4 est un atome d'hydrogène et R_5 est un radical méthyle ou un radical de

formule $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$,

25



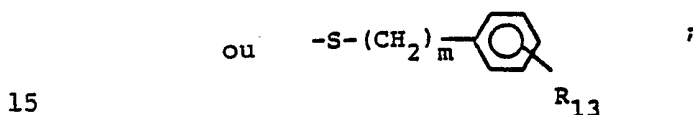
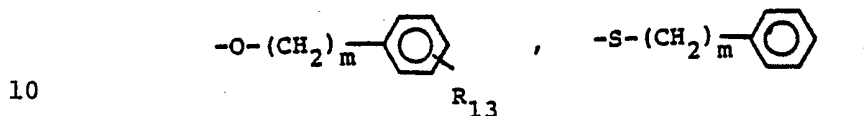
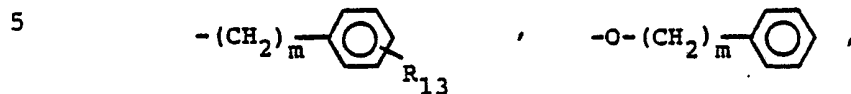
30



35

R_7 est un atome d'hydrogène, un radical cyclohexyle, un radical alcoxy inférieur de 1 à 4 atomes de

carbone, ou un radical de formule $-(CH_2)_m-$  ;

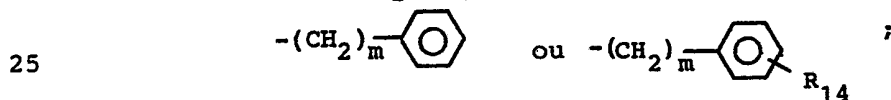


m est égal à zéro, un ou deux ;

R_{13} est un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un
20 groupement hydroxy ; et

t est égal à 2 ou 3.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans la formule duquel R_2 est un radical de formule



R_3 est un radical alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical de formule



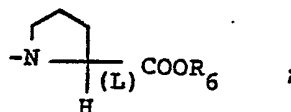
m est égal à zéro, un ou deux ; et

R_{14} est un radical méthyle, méthoxy ou méthylthio, un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un
35 groupement hydroxy.

4. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3, dans la formule duquel Z est un atome de soufre.

5. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3, dans la formule duquel Z est un atome d'oxygène.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans la formule duquel X est un radical de formule



10 R_6 est un atome d'hydrogène ou un ion de métal alcalin ;

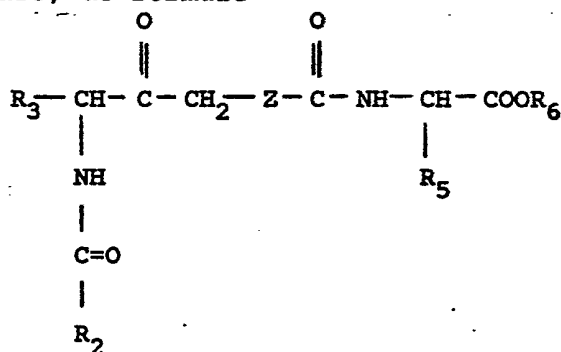
R_2 est un radical phényle ; et

R_3 est un radical phénylméthyle.

7. Composé selon la revendication 1, qui est la 15 1-[[[(S)-3-(benzoylamino)-2-oxo-4-phénylbutyl]oxy]-carbonyl]-L-proline.

8. Composition pharmaceutique utilisable pour le traitement de l'hypertension, caractérisée en ce qu'elle contient un porteur pharmaceutiquement acceptable et un 20 composé antihypertenseur selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

9. Composition pharmaceutique utilisable comme analgésique, caractérisée en ce qu'elle comprend un porteur pharmaceutiquement acceptable et un composé d'inhibition de 25 l'encéphalinase, de formule



35 dans laquelle Z, R_2 , R_3 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1.