

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 483 411

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑯ N° 81 10073

⑤4 Mercaptoacyl propionamides N-substitués inhibant la collagénase chez les mammifères, et procédé pour les préparer.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl. 3): C 07 C 149/23; A 61 K 31/00; C 07 D 295/08, 317/18.

②2 Date de dépôt..... 20 mai 1981.

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée : EUA, 30 mai 1980, n° 154.748; 14 juillet 1980, n° 168.933; 3 novembre 1980, n° 202.998.

④1 Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 49 du 4-12-1981.

⑦1 Déposant : E. R. SQUIBB & SONS, INC., société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware, résidant aux EUA.

⑦2 Invention de : Joseph E. Sundeen et Tamara Dejneka.

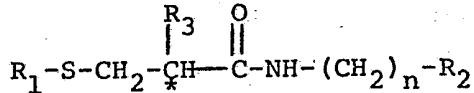
⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-Roosevelt, 75008 Paris.

Mercaptoacyl propionamides N-substitués inhibant la
collagénase chez les mammifères, et procédé
pour les préparer

La collagénase des mammifères est inhibée par les
 5 composés de formule :

I

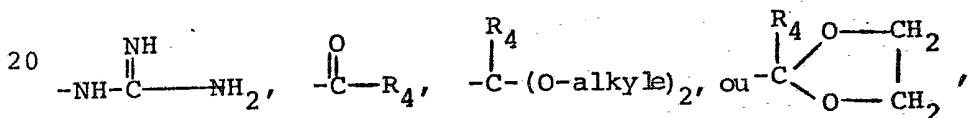


10

Dans la formule I et dans l'ensemble du mémoire descriptif,
 les symboles ont les définitions ci-dessous :

R₁ est un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle
 de 2 à 10 atomes de carbone (le radical acétyle a la
 15 préférence) ou arylcarbonyle (le radical benzoyle a la
 préférence) ;

R₂ est un groupement de formule



ou un radical 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 4-morpholinyle,
 1-pipérazinyle ou 4-alkyl-1-pipérazinyle, R₄ étant un atome
 25 d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle ;

R₃ est un radical alkyle de 3 à 8 atomes de
 carbone, cycloalkyle de 3 à 7 atomes de carbone, aryle ou
 arylalkyle ; et

n est un nombre entier de 1 à 20.

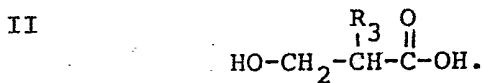
30 Le terme "aryle", tel qu'il est utilisé dans
 l'ensemble du mémoire descriptif, soit isolément soit en tant
 que partie d'un groupement plus important, désigne un radical
 phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois radicaux
 alkyle ou alcoxy, atomes d'halogène, groupements amine ou
 35 hydroxy, ou radicaux alcanoxyloxy. Les radicaux phényle et
 phényle monosubstitué sont les radicaux aryle préférés.

Les termes "alkyle" et "alcoxy", tels qu'ils sont
 utilisés dans l'ensemble du mémoire descriptif (sauf

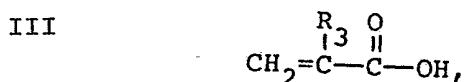
définition contraire), soit isolément soit en tant que partie d'un groupement plus important, désignent des radicaux ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

Le terme "halogène", tel qu'il est utilisé dans 5 l'ensemble du mémoire descriptif, soit isolément soit en tant que partie d'un groupement plus important, désigne un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On peut préparer les composés selon l'invention en utilisant comme produit de départ un acide carboxylique 10 ayant pour formule :



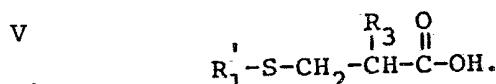
Le chauffage d'un acide carboxylique de formule II avec de 15 l'acide phosphorique donne un composé ayant pour formule :



que l'on peut à son tour faire réagir avec un thio-acide 20 ayant pour formule :



dans laquelle R_1 est un radical alcanoyle ou arylcarbonyle, 25 pour obtenir un produit ayant pour formule :



On peut condenser un acide de formule V, ou un ester 30 de cet acide, avec un composé ayant pour formule :

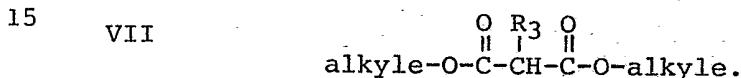


ou avec un sel de celui-ci, pour obtenir les composés de 35 formule I dans laquelle R_1 est autre que l'hydrogène. On peut effectuer la réaction de condensation en activant d'abord l'acide de formule V, en formant par exemple un anhydride mixte ou symétrique, un chlorure d'acide, ou un ester actif,

ou bien en utilisant le réactif K de Woodward, la EEDQ (N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroxyquinoléine), ou un moyen similaire. Un mode préféré d'activation consiste à traiter d'abord un acide de formule V par une base organique 5 (la triéthylamine par exemple), puis à ajouter du chloroformiate d'éthyle.

On peut préparer les produits de formule I dans laquelle R₁ est un atome d'hydrogène à partir des composés correspondants de formule I dans laquelle R₁ est un radical 10 alcanoyle ou arylcarbonyle, en traitant le composé acylthio par de l'ammoniaque concentrée.

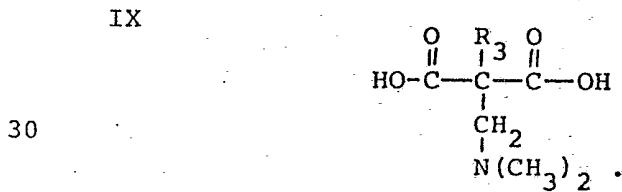
Ou bien, on peut préparer les composés selon l'invention en utilisant comme produit de départ un dérivé d'ester d'acide malonique ayant pour formule :



L'hydrolyse d'un dérivé d'ester d'acide malonique de formule VII donne le composé correspondant ayant pour formule :



La réaction successive d'un diacide de formule VIII avec une amine secondaire (telle que la diméthylamine) et avec le 25 formaldéhyde donne le composé correspondant ayant pour formule :



La transformation d'un composé de formule IX en le composé 35 correspondant ayant pour formule :



peut se faire par fusion du composé précurseur. On peut

préparer les composés selon cette invention à partir des composés de formule III en utilisant les modes opératoires décrits ci-dessus.

On peut encore préparer les composés de formule I

5

dans laquelle R_2 est un groupement de formule $-C-R_4$, à partir du produit correspondant de formule I dans laquelle R_2 est un

10 groupement de formule $-C-(O\text{-alkyle})_2$ ou $\begin{array}{c} R_4 \\ | \\ -C-O-CH_2 \\ | \\ O-CH_2 \end{array}$, par

hydrolyse acide.

Les composés de formule I ont au moins un atome de carbone asymétrique, celui qui est marqué d'un astérisque (*) dans la formule I. Par conséquent, les composés existent sous 15 des formes stéréoisomères ou sous forme de mélanges racémiques. Toutes ces formes entrent dans le champ d'application de l'invention. Le mode de synthèse décrit ci-dessus peut faire appel aux composés de départ sous la forme d'un mélange racémique ou sous la forme d'un stéréoisomère.

20 Chez les mammifères, la collagénase est l'une des enzymes clés impliquées dans la destruction des cartilages et des articulations de l'arthrite rhumatoïde ; voir par exemple, Arthritis and Rheumatism, 20 (6):1231 (1977). Il est par conséquent souhaitable d'inhiber l'action de la

25 collagénase.

Sans vouloir limiter le champ d'application de cette invention à une théorie ou un mécanisme précis de fonctionnement, il est néanmoins utile pour la bonne compréhension de l'invention de passer en revue les raisons 30 possibles de l'activité des composés de formule I. Les constituants principaux du cartilage sont les molécules de polypeptides du collagène. Ces polypeptides sont scindés par la collagénase des mammifères en un site unique. Les composés selon cette invention ressemblent à la séquence 35 supposée des molécules de collagène, et, en théorie, se fixent sur la collagénase des mammifères et inhibent son activité.

La collagénase des mammifères est une enzyme qui

contient du zinc, lequel favorise la coupure d'une liaison glycine-leucine ou d'une liaison glycine-isoleucine et contient une sorte de longue fissure qui interagit avec une partie allongée de la molécule de collagène. Cette molécule 5 contient elle-même de l'arginine en tant que dernier amino-acide homologue dans la séquence de substrat voisine du site de coupure, séquence présentant un haut degré d'homologie parmi les divers types de molécules de collagène. Les inhibiteurs selon cette invention font appel à ces 10 particularités de l'enzyme et opèrent des modifications en améliorant la fixation sur la molécule de collagénase des mammifères.

L'action de la collagénase des mammifères a également été rendue responsable de plusieurs autres maladies 15 des mammifères. Ces maladies comprennent la parodontite, l'ulcération cornéenne et l'épidermolyse bulleuse ; voir par exemple American Journal of Pathology, 92 (2):509 (1978) et The New England Journal of Medicine, 291 (13):652 (1974).

En vue de leur utilisation dans le traitement de 20 l'arthrite rhumatoïde, on peut administrer les composés selon l'invention à un mammifère atteint de la maladie, soit oralement soit par injection intra-articulaire dans l'articulation concernée. La posologie quotidienne pour un mammifère de 70 kilogrammes sera comprise entre 10 milligrammes 25 et 1 gramme environ.

Les composés selon l'invention peuvent être mis sous la forme de compositions telles que comprimés, capsules ou élixirs en vue de l'administration orale, ou bien sous la forme de solutions ou de suspensions stériles en vue de 30 l'administration parentérale. On peut formuler d'environ 10 à 500 mg d'un composé de formule I avec un véhicule, un porteur, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisateur, un agent de flaveur, etc., pharmaceutiquement acceptables, sous une forme posologique unitaire telle que 35 l'exige la pratique pharmaceutique acceptée. La quantité de principe actif contenu dans ces compositions ou préparations est telle que l'on obtient une posologie convenable dans l'intervalle indiqué.

Les sels des composés de formule I dans laquelle R_2

est un groupement de formule $-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}_2$ sont également utilisables pour l'inhibition de la collagénase des 5 mammifères, et peuvent être utilisés et formulés suivant les modes opératoires décrits ci-dessus. Les composés de formule

I dans laquelle R_2 est un groupement de formule $-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}_2$ forment des sels d'addition d'acides avec les acides 10 organiques et minéraux. Ces sels d'addition d'acides sont non seulement utilisables comme inhibiteurs de la collagénase des mammifères, mais fournissent aussi souvent des moyens utiles pour isoler les produits de mélanges réactionnels en permettant de former le sel dans un milieu dans lequel il est 15 insoluble, d'isoler le sel puis de neutraliser le sel. Les sels des composés de formule I dans laquelle R_2 est un groupement

de formule $-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}_2$ peuvent également être formés à l'aide d'un sel d'un composé de formule VI comme produit de départ.

20

EXEMPLE 1

N-(2,2-Diméthoxyéthyl)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-pentanamide.

A) Acide isocaproïque

On dissout partiellement 28 g de cyanure de 25 potassium dans 125 ml d'éthanol et 30 ml d'eau. On ajoute 63,6 g de bromure d'amyle et on fait digérer le mélange réactionnel sur le cône de vapeur pendant 24 heures. On décante la solution du bromure de potassium sur 35 g de 30 potasse. On fait digérer le produit de la décantation sur le cône de vapeur pendant 20 heures, on dilue avec 50 ml d'eau et on concentre sous vide pour chasser l'éthanol. On ajoute au mélange réactionnel un mélange 1:1 d'acide sulfurique et d'eau et on extrait le produit à l'éther de pétrole pour obtenir 60,6 g de produit brut. Une distillation sous vide donne 35 43,4 g de produit bouillant à 90-98°C sous 9 mm de mercure.

B) Acide 4-méthyl-2-(hydroxyméthyl)pentanoïque

On dissout 20,6 g de diisopropylamine dans 80 ml de tétrahydrofurane sec. On refroidit cette solution à - 30°C. On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium (77 ml

d'une solution 2,6 M dans l'hexane), sous atmosphère d'azote, à une cadence qui maintient le mélange réactionnel entre - 30 et - 20°C, et on agite cette solution à - 20°C pendant 30 minutes. On ajoute goutte à goutte 11,6 g d'acide iso-5 caproïque dans 10 ml de tétrahydrofurane entre - 20 et - 10°C, puis on agite à - 10°C pendant 30 minutes. Dans un ballon séparé, on chauffe 28 g de paraformaldéhyde à 200°C environ et on entraîne les vapeurs dans un courant d'azote au-dessus de la surface de la solution du sel de dilithium de 10 l'acide isocaproïque dans le tétrahydrofurane. Pendant ce processus, on maintient la température entre - 10 et + 10°C. Après que la totalité du paraformaldéhyde s'est vaporisée, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à ce que le 15 mélange réactionnel devienne acide. On extrait le produit avec deux fractions d'éther de 400 ml chacune. On sèche les extraits éthérés avec du sulfate de magnésium, on filtre et on concentre sous vide pour obtenir 13,2 g de substance brute. On distille le produit sous vide pour obtenir 9,0 g de substance, 20 point d'ébullition 135-142°C sous 9 mm de mercure.

C) Acide 4-méthyl-2-méthylénepentanoïque

On chauffe 8,7 g d'acide 4-méthyl-2-(hydroxyméthyl)-pentanoïque avec 10 gouttes d'acide phosphorique à 85 % dans un bain métallique de Wood, à 220°C pendant 20 minutes. On 25 fixe une tête de distillation et on fait diminuer lentement la pression jusqu'à 60 mm tout en portant la température à 270°C. Le produit commence à distiller, et on fait encore diminuer la pression à 10 mm. La température de vapeur varie entre 180 et 190°C. Le rendement du composé du titre sous 30 forme de distillat est de 7,0 g.

D) Acide 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque

On agite 6,8 g d'acide 4-méthyl-2-méthylène-pentanoïque avec 5 ml d'acide thiolacétique, sous argon, pendant cinq jours, on concentre sous vide et on fait 35 distiller une fraction. Le produit bout à 117-120°C sous 9 mm de mercure.

E) N-(2,2-Diméthoxyéthyl)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-pentanamide

On refroidit à - 5°C une solution de 2,0 g d'acide

2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque et de 1,0 g de triéthylamine dans 50 ml de tétrahydrofurane (THF). On ajoute goutte à goutte 1,1 g de chloroformate d'éthyle dans 5 ml de THF et on agite le mélange réactionnel à - 5°C 5 pendant 30 minutes. On ajoute goutte à goutte à la solution d'anhydride mixte, à - 5°C, 1,1 g de diméthyl acétal d'aminooacétaldéhyde dans 20 ml de THF. Après cette addition, on agite à 10-20°C pendant deux heures et on conserve à 0°C pendant 16 heures environ. On sépare par filtration le 10 chlorhydrate de triéthylamine et on concentre le filtrat sous vide. On dissout le résidu (2,1 g) dans 3 ml d'éther. On ajoute 5 g de gel de silice et on fait évaporer l'éther. On place le reliquat sur 40 g de gel de silice sec et on le lave avec du pentane, un mélange 1:1 de pentane et d'éther et enfin 15 de l'éther. On élue le produit à l'éther pour obtenir 1,3 g de produit qui se solidifie en donnant un solide cireux à bas point de fusion.

Anal. calc. pour $C_{13}H_{25}NO_4S \cdot 15H_2O$: C, 53,09 ; H, 8,67 ; N, 4,76 ; S, 10,90.

20 Trouvé : C, 53,09 ; H, 8,73 ; N, 4,67 ; S, 10,89.

EXEMPLE 2

N-(2,2-Diméthoxyéthyl)-2-(mercaptométhyl)-4-méthylpentanamide

On dissout dans 15 ml d'éthanol absolu le N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanamide obtenu dans l'Exemple 1, et on purge l'atmosphère avec de l'argon. On ajoute 2 ml d'ammoniaque concentrée et on agite cette solution à la température ambiante pendant trois heures, on concentre à siccité sous vide et on sèche à 50°C pendant 8 heures sur du pentoxyde de phosphore. Le composé du titre 30 (0,8 g) cristallise, point de fusion 34-37°C.

Anal. calc. pour $C_{11}H_{23}NO_3S \cdot 25H_2O$: C, 52,04 ; H, 9,33 ; N, 5,51 ; S, 12,63.

Trouvé : C, 52,09 ; H, 9,05 ; N, 5,64 ; S, 12,40.

EXEMPLE 3

35 N-[2-(Mercaptométhyl)-4-méthylpentanoyl]amino-acétaldéhyde

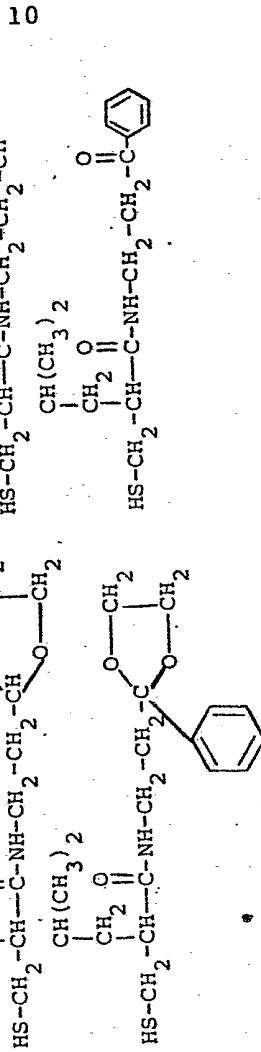
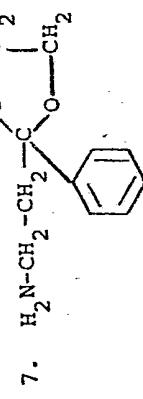
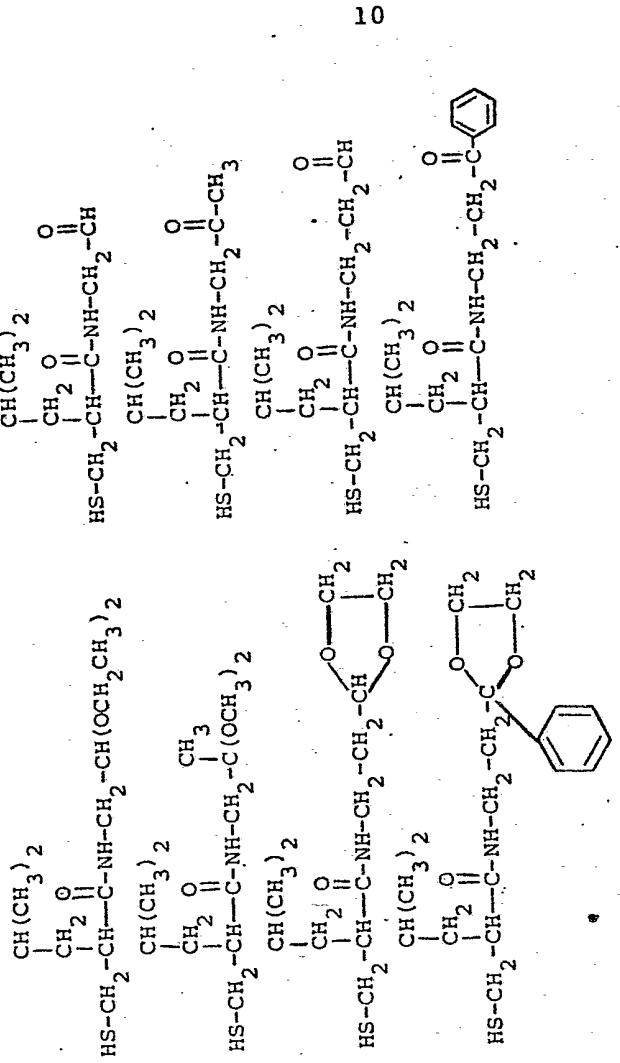
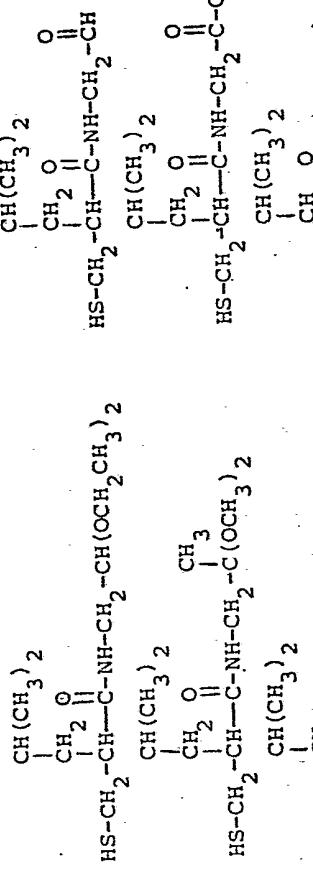
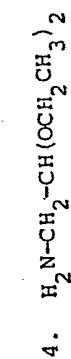
On dissout dans 10 ml d'eau le N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(mercaptométhyl)-4-méthylpentanamide obtenu dans l'Exemple 2 et on traite la solution par quelques gouttes

d'acide chlorhydrique à 10 %. Après une heure de repos à 25°C, on chasse l'eau sous vide et on obtient le produit sous la forme d'une poudre en trituant avec de l'acéto-nitrile.

5

EXEMPLES 4 à 7

En suivant les modes opératoires des Exemples 1 et 2 (dans l'ordre), mais en remplaçant le diméthylacétal d'amino-acétaldéhyde par le composé indiqué dans la colonne I ci-dessous, on obtient le composé indiqué dans la colonne II ci-dessous, et, par hydrolyse comme dans l'Exemple 3, le composé indiqué dans la colonne III ci-dessous.

Colonne IColonne IIColonne III

EXEMPLE 8

Acétate (1:1) de 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[4-[(amino-iminométhyl)amino]butyl]pentanamide

A) Ester para-nitrophénylique dé l'acide 2-[(acétylthio)-5-méthyl]-4-méthylpentanoïque

On refroidit à 5°C de l'acide 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque (5,1 g, voir l'Exemple 1D) dans 100 ml d'acétate d'éthyle, et on traite par 3,5 g de para-nitrophénol puis par 5,1 g de dicyclohexylcarbodiimide, par 10 fractions. Après avoir agité pendant 4 heures à 5°C, on filtre la dicyclohexylurée et on chasse sous vide l'acétate d'éthyle. On lave le solide résultant avec de l'hexane pour obtenir le composé du titre, 8,0 g, sous la forme d'une huile.

B) Acétate (1:1) de la 4-[(amino-iminométhyl)amino]butylamine

15 On concentre sous vide une solution de 1,4 g de sulfate d'agmatine et de 1,0 g d'acétate de sodium dans 10 ml d'eau, et on délaie le résidu avec de l'éthanol absolu chaud, puis on filtre. On fait évaporer le filtrat et on le lave avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 1,5 g du composé du titre, 20 point de fusion 132-136°C.

C) Acétate (1:1) du 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[4-[(amino-iminométhyl)amino]butyl]pentanamide

On dissout dans 75 ml de diméthylformamide 3,5 g de l'ester para-nitrophénylique de l'acide 2-[(acétylthio)-25 méthyl]-4-méthylpentanoïque, on refroidit à 5°C, et on traite par une solution de 1,6 g du monoacétate de la 4-[(amino-iminométhyl)amino]butylamine dans 10 ml d'eau. On agite le mélange pendant 16 heures environ à 25°C, on le fait évaporer sous vide, ce qui laisse subsister une solution aqueuse, et on 30 l'extrait soigneusement à l'acétate d'éthyle. On lyophilise la couche aqueuse en un solide que l'on lave avec de l'acéto-nitrile et que l'on sèche sous vide pour obtenir 2,8 g du composé du titre.

EXEMPLE 9

35 Acétate (1:1) du 2-(mercaptométhyl)-4-méthyl-N-[4-[(amino-iminométhyl)amino]butyl]pentanamide

On dissout 1 g d'acétate (1:1) de 2-[(acétylthio)-méthyl]-4-méthyl-N-[4-[(amino-iminométhyl)amino]butyl]-

pentanamide dans 30 ml d'eau, on refroidit dans la glace, et on purge à l'argon. On ajoute 4 ml d'ammoniaque concentrée et on laisse le mélange se réchauffer à 25°C pendant deux heures. On lyophilise la solution, et on triture le solide 5 résultant avec de l'acétonitrile. Un séchage sous vide à 40°C donne 0,8 g du composé du titre.

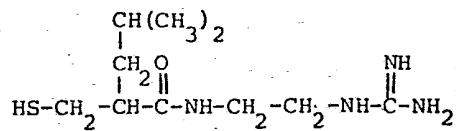
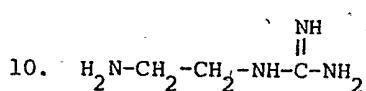
EXEMPLES 10 et 11

En suivant les modes opératoires des Exemples 8 et 9 (dans l'ordre), mais en remplaçant le monoacétate de la 10 4-[(amino-iminométhyl)amino]butylamine par le composé indiqué dans la colonne I ci-dessous, on obtient l'acétate du composé indiqué dans la colonne II ci-dessous.

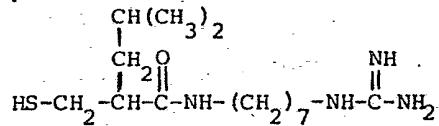
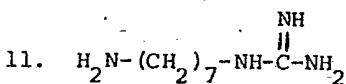
Colonne I

Colonne II

15



20



EXAMPLE 12

25 (+)-2-[(Acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)-éthyl]pentanamide

On peut préparer l'acide 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl pentanoïque comme décrit dans l'Exemple 1 ou bien de la façon suivante :

30 i) Acide 2-carboxy-4-méthylpentanoïque

On traite pendant 6 heures à 80°C, avec 400 ml de soude à 10 %, une solution de 91,1 g d'ester éthylique d'acide 2-(éthyloxycarbonyl)-4-méthylpentanoïque dans 300 ml de méthanol. On concentre la solution sous vide à 400 ml et on 35 l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. On extrait le produit à l'acétate d'éthyle pour obtenir 67,6 g du composé du titre, qui cristallise au repos. La recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane donne le composé du

titre, point de fusion 102-105°C.

ii) Acide 2-carboxy-4-méthyl-2-[(diméthylamino)-méthyl]pentanoïque

On met 67 g d'acide 2-carboxy-4-méthylpentanoïque en suspension dans 400 ml d'eau et on refroidit la suspension à 5°C. On ajoute à la suspension 50 g de diméthylamine aqueuse à 40 %, puis 35,7 g de formaldéhyde aqueux à 37 %. On agite la solution résultante pendant 16 heures environ et on filtre le produit solide puis on le séche sous vide pour obtenir 57,3 g du composé du titre, point de fusion 134-137°C, avec dégagement de gaz carbonique et de diméthylamine.

iii) Acide 4-méthyl-2-méthylènepentanoïque

On met en suspension 57,3 g d'acide 2-carboxy-4-méthyl-2-[(diméthylamino)méthyl]pentanoïque, fondu à 140-145°C, dans un bain d'huile, et on maintient à cette température jusqu'à ce que le bouillonnement cesse. On refroidit le produit fondu, on le reprend dans de l'eau et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. L'extraction à l'hexane, le séchage et l'évaporation donnent 30,5 g du composé du titre.

B) Acide 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque

On agite 6,8 g d'acide 4-méthyl-2-méthylène-pentanoïque avec 5 ml d'acide thiolacétique pendant 16 heures environ. On concentre le mélange réactionnel sous vide jusqu'à ce que la cristallisation se produise, ce qui donne 3,6 g du composé du titre, point de fusion 42-47°C.

C) (+)-2-[(Acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(4-morpholiny)-éthyl]pentanamide

On dissout 2,0 g d'acide 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque dans 40 ml de tétrahydrofurane (THF) et 1,0 g de triéthylamine. On refroidit cette solution à - 5°C et on ajoute goutte à goutte du chloroformiate d'éthyle dans 5 ml de THF. On agite le mélange réactionnel à - 5°C pendant 20 minutes puis on ajoute goutte à goutte 1,3 g de N-(2-aminoéthyl)morpholine dans 20 ml de THF. On agite à 20°C pendant quatre heures et on conserve à 0°C pendant 16 heures environ. On sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine et on concentre le filtrat sous vide. On dissout

ce résidu dans de l'éther et on le lave une fois avec du bicarbonate de sodium aqueux et deux fois avec de l'eau. On sèche l'éther avec du sulfate de magnésium, on filtre et on concentre sous vide pour obtenir 1,6 g de substance. On 5 purifie cette substance en en dissolvant 0,6 g dans 2 ml d'éther et en plaçant la solution sur un tampon d'alumine (activité II, 10 g). On lave la colonne avec 250 ml d'éther et on concentre sous vide. Le produit cristallise, et on le lave avec un mélange 1:5 d'éther et de pentane. On ensemence 10 le reste du produit brut avec un petit cristal puis on lave avec un mélange 1:5 d'éther et de pentane. Le rendement total est de 1,0 g du composé du titre, point de fusion 54-59°C.

Anal. calc. pour $C_{15}H_{28}N_2O_3S$: C, 56,93 ; H, 8,92 ; N, 8,85 ;
S, 10,13.

15 Trouvé : C, 56, 76.; H, 8, 91.; N, 9, 10.; S, 10, 01.

EXEMPLE. 13

(+)-2-[(Acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(1-pipéridinyl)-éthyl]pentanamide

On refroidit à 5°C une solution d'acide (+)-2-
 20 [(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque dans 40 ml de THF,
 puis on ajoute goutte à goutte 1,0 g de triéthylamine dans
 5 ml de THF. On refroidit cette solution à - 5°C et on ajoute
 goutte à goutte, entre - 5 et 0°C, du chloroformiate d'éthyle
 dans 4 ml de THF. On agite pendant 30 minutes et on ajoute
 25 goutte à goutte de la N-(2-aminoéthyl)pipéridine dans 30 ml
 de THF. On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant quatre
 heures et on le conserve à 0°C pendant 16 heures environ.
 On sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine et
 on concentre le filtrat sous vide. On dissout le résidu dans
 30 de l'éther et on le lave avec du bicarbonate de sodium
 aqueux. On sèche l'éther avec du sulfate de magnésium, on
 filtre et on concentre sous vide pour obtenir 2,1 g de produit
 brut. On absorbe ce produit brut sur un tampon de 20 g
 d'alumine d'activité II, et on lave à l'éther pour obtenir
 35 1,4 g de produit qui cristallise dans le pentane, point de
 fusion 47-50°C.

Anal. calc. pour $C_{16}H_{30}N_2O_2S$: C, 61,11 ; H, 9,62 ;
N, 8,91 ; S, 10,19.

Trouvé : C, 61,04 ; H, 9,82 ; N, 8,93 ; S, 9,91.

EXAMPLE 142-(Mercaptométhyl)-4-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-pentanamide

On dissout dans 20 ml d'un mélange 1:1 d'éthanol et 5 d'eau 0,6 g de (+)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]pentanamide. On sature la solution d'argon et on ajoute 2 ml d'ammoniaque à 47 %. On agite sous argon pendant deux heures à la température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous vide et on le lyophilise pendant 10 16 heures environ. On dissout le résidu dans de l'éther et on l'agit avec du charbon pour décolorer le produit, que l'on filtre ensuite sur de la terre de diatomées et que l'on concentre sous vide.

On sèche l'huile résultante à 45°C sous vide 15 pendant 16 heures environ pour obtenir le produit analytique.

Anal. calc. pour $C_{13}H_{26}N_2O_2S \cdot 1/4 H_2O$: C, 55,98 ; H, 9,58 ; N, 10,04 ; S, 11,49.

Trouvé : C, 55,78 ; H, 9,48 ; N, 10,33 ; S, 11,41.

EXAMPLE 1520 2-(Mercaptométhyl)-4-méthyl-N-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-pentanamide

On dissout dans 3 ml d'eau et 5 ml d'éthanol absolu 0,8 g de (+)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]pentanamide. Après avoir purgé cette 25 solution à l'argon, on ajoute 2 ml d'ammoniaque à 56 % et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 2,5 heures. On concentre d'abord sous vide pour se débarrasser de l'excès d'ammoniac et d'éthanol, puis on lyophilise pendant 16 heures environ. On dissout l'huile brun 30 foncé résultante dans de l'éther et on agite avec une petite pelletée de charbon pendant 20 minutes. On filtre sur "Celite" et on concentre sous vide pour obtenir une huile. Le séchage sous vide pendant 4 heures à 40°C donne le produit analytique.

Anal. calc. pour $C_{14}H_{28}N_2OS \cdot 0,25 H_2O$: C, 60,72 ; H, 10,37 ; N, 10,12 ; S, 11,58.

Trouvé : C, 60,52 ; H, 10,38 ; N, 10,51 ; S, 11,20.

EXEMPLES 16 à 18

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 13, mais en remplaçant la N-(2-aminoéthyl)pipéridine par le composé indiqué dans la colonne I ci-dessous, on obtient le composé indiqué dans la colonne II ci-dessous.

	<u>Colonne I</u>	<u>Colonne II</u>
5	5 N-(3-aminopropyl)- pipérazine	(+)-2-[(acétylthio) méthyl]-4- méthyl-N-[3-(1-pipérazinyl)- propyl]pentanamide
6	6 1-(4-aminobutyl)-4- méthyl-pipérazine	(+)-2-[(acétylthio) méthyl]-4- méthyl-N-[4-(4-méthyl-1- pipérazinyl)butyl]pentanamide
10	7 N-(2-aminoéthyl)- pyrrolidine	(+)-2-[(acétylthio) méthyl]-4- méthyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)- éthyl]pentanamide

EXEMPLE 19

15 3-(Acétylthio)-N-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-2-(phénylméthyl)-
propionamide

A) Acide 2-carboxy-3-(diméthylamino)-2-(phénylméthyl)-
propionique

On mélange 13 g d'acide benzylmalonique avec 7,6 g
20 de diméthylamine aqueuse à 40 % et 5,4 g de formaline à 37 %
dans 150 ml d'eau. Au bout de deux heures, on filtre le solide
résultant, on le lave à l'eau et on le sèche partiellement
dans l'air pour obtenir 20,8 g de substance.

B) Acide benzylacrylique

25 On fait fondre la substance ci-dessus dans un bain
d'huile à 170°C et on chauffe pendant 10 minutes, jusqu'à ce
que le dégagement d'amine s'arrête et que le bouillonnement
cesse virtuellement. On acidifie le produit refroidi, un
liquide mobile, avec du bisulfate de potassium à 10 %, on
30 extrait à l'hexane, on sèche sur sulfate de sodium et on fait
évaporer pour obtenir 6,3 g de solide. On laisse reposer
pendant 16 heures environ les filtrats aqueux provenant de la
réaction de Mannich de la partie A, puis on chauffe à 100°C sur un cône
de vapeur jusqu'à ce que le bouillonnement cesse. Un
35 refroidissement, une acidification et une extraction comme
ci-dessus donnent 1,2 g supplémentaire de solide pour un
rendement total de 7,5 g d'acide benzylacrylique.

C) Acide 3-(acétylthio)-2-(phénylméthyl)propionique

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1B, mais

en remplaçant l'acide 4-méthyl-2-méthylènepentanoïque par l'acide benzylacrylique, on obtient le composé du titre.

D) Acide 3-(acétylthio)-N-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-2-(phénylméthyl)propionique

5 En suivant le mode opératoire de l'Exemple 1C, mais en remplaçant l'acide 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanoïque par l'acide 3-(acétylthio)-2-(phénylméthyl)-propionique et la N-(2-aminoéthyl)morpholine par la N-(2-aminoéthyl)pipéridine, on obtient le composé du titre.

10

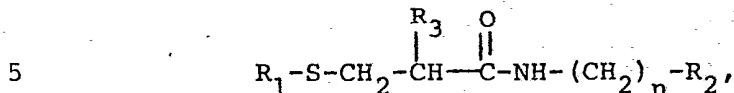
EXEMPLES 20 à 22

En suivant le mode opératoire de l'Exemple 19, mais en remplaçant l'acide benzylmalonique par le composé indiqué dans la colonne I ci-dessous et la N-(2-aminoéthyl)-morpholine par le composé indiqué dans la colonne II ci-dessous, on obtient le composé indiqué dans la colonne III ci-dessous.

<u>Colonne I</u>	<u>Colonne II</u>	<u>Colonne III</u>
20 Acide phénylmalonique	N- (20-amino-eicosyl) - pipéridine	3- (acétylthio) -N-[20- (1- pipéridinyl) eicosyl]-2- phénylpropionamide
21 Acide cyclopropyl- malonique	N- (aminométhyl) pyrrolidine	3- (acétylthio) -N-[(1- pyrrolidinyl) méthyl]-2- (cyclopropyl) propionamide
22 Acide cyclohexyl- malonique	N- (10-aminodécy1) - morpholine	3- (acétylthio) -N-[10- (4- morpholiny1) décy1]-2- (cyclohexyl) propionamide

REVENDICATIONS

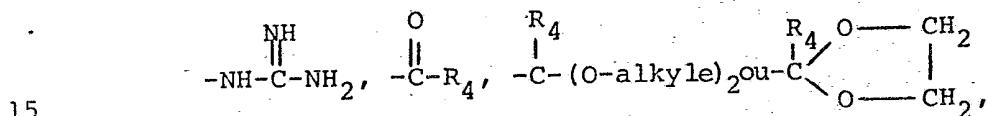
1. Composé de formule :



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

R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle
10 de 2 à 10 atomes de carbone ou arylcarbonyle ;

R_2 est un groupement de formule



ou un radical 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 4-morpholinyle,
1-pipérazinyle ou 4-alkyl-1-pipérazinyle, R_4 étant un atome
d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle ;

20 R_3 est un radical alkyle de 3 à 8 atomes de
carbone, cycloalkyle de 3 à 7 atomes de carbone, aryle ou
arylalkyle ; et

n est un nombre entier de 1 à 20.

25 2. Composé selon la revendication 1, dans lequel
 R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou benzoyle.

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel
 R_1 est un radical alcanoyle de 2 à 10 atomes de carbone.

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel
 R_1 est un radical arylcarbonyle.

30 5. Composé selon la revendication 1, dans lequel

R_2 est un groupement de formule $- NH - \overset{NH}{\underset{\parallel}{C}} - NH_2$.

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel

35 R_2 est un groupement de formule $- C - \overset{O}{\underset{\parallel}{R_4}}$.

7. Composé selon la revendication 1, dans lequel

R_2 est un groupement de formule $- C - (O-alkyle)_2$.

8. Composé selon la revendication 6, dans lequel R₄ est un atome d'hydrogène.

9. Composé selon la revendication 7, dans lequel R₄ est un atome d'hydrogène.

5 10. Composé selon la revendication 1, dans lequel n est égal à 2, 3 ou 4.

11. Composé selon la revendication 1, dans lequel R₃ est un radical 2-méthylpropyle.

12. Composé selon la revendication 1, qui est le 10 N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthylpentanamide.

13. Composé selon la revendication 1, qui est le N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(mercaptop méthyl)-4-méthylpentanamide.

14. Composé selon la revendication 1, qui est 15 l'acétate (1:1) du 2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[4-[(amino-iminométhyl)amino]butyl]pentanamide.

15. Composé selon la revendication 1, qui est l'acétate (1:1) du 2-(mercaptop méthyl)-4-méthyl-N-[4-[(amino-iminométhyl)amino]butyl]pentanamide.

20 16. Composé selon la revendication 1, qui est le (+)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(4-morpholiny)-éthyl]pentanamide.

17. Composé selon la revendication 1, qui est le (+)-2-[(acétylthio)méthyl]-4-méthyl-N-[2-(1-pipéridinyl)-éthyl]pentanamide.

25 18. Composé selon la revendication 1, qui est le 2-(mercaptop méthyl)-4-méthyl-N-[2-(4-morpholiny)éthyl]-pentanamide.

19. Composé selon la revendication 1, qui est le 30 2-(mercaptop méthyl)-4-méthyl-N-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-pentanamide.

20. Procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce qu'il consiste, lorsque R₁ est autre qu'un atome d'hydrogène, à faire réagir un composé de 35 formule V, ou bien un ester de celui-ci, avec un composé de formule VI, et, lorsque R₁ est un atome d'hydrogène, à faire réagir un composé de formule I dans laquelle R₁ est un radical alcanoyle ou arylcarbonyle, avec de l'ammoniaque pour former

un composé de formule I dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène.

21. Composition à action thérapeutique, caractérisée en ce que son principe actif est un composé 5 selon la revendication 1.