

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 15884

-
- (54) Nouveaux composés de méthylène-4 mercaptoacyl-1 proline et d'acide méthylène-4 mercaptoacyl-1 pipécolique utiles comme médicaments hypotenseurs.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 207/22; A 61 K 31/40, 31/445; C 07 D 211/78.
- (22) Date de dépôt..... 21 septembre 1982.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée : US, 21 septembre 1981, n° 304,148.

- (41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 12 du 25-3-1983.

-
- (71) Déposant : Société dite : E.R. SQUIBB & SONS, INC. — US.

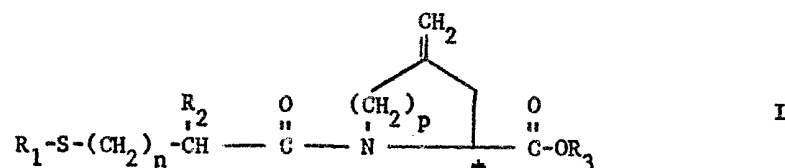
- (72) Invention de : Sesha I. Natarajan et Miguel A. Ondetti.

- (73) Titulaire : *Idem* (71)

- (74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux composés de méthylène-4 mercaptoacyl-1 proline et d'acide méthylène-4 mercaptoacyl-1 pipécolique utiles comme médicaments hypotenseurs.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule



et leurs sels, où R_1 représente un groupe facilement hydrolysable protégeant le radical acyle (tel qu'alcanoyle ou arylcarbonyle) ;
 10 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou arylalkyle ;
 n est 1 ou 2 ; et p est 1 ou 2. Ces nouveaux composés inhibent l'action de l'enzyme transformant l'angiotensine et sont donc
 15 utiles pour le traitement de l'hypertension.

Dans la présente description, les symboles ont la même définition que dans la formule I ci-dessus.

Le terme "aryle" utilisé dans la description, qu'il soit isolé ou fasse partie d'un radical plus important, est un
 20 radical phényle ou phényle substitué par des radicaux halogéno, alkyle, alcoxy, alkylthio, hydroxy, alcanoyle, nitro, amino, dialkylamino ou trifluorométhyle. Les radicaux aryles sont de préférence le radical phényle ou un radical phényl monosubstitué ; on préfère tout particulièrement le radical phényle.

Le terme "alkyle" utilisé dans la description, qu'il soit isolé ou fasse partie d'un radical plus important, désigne des radicaux ayant 1 à 8 atomes de carbone. On préfère les radicaux alkyles ayant 1 à 3 atomes de carbone.

Le terme "alcoxy" utilisé dans la description, qu'il soit isolé ou fasse partie d'un radical plus important, désigne des radicaux ayant 1 à 8 atomes de carbone. On préfère les radicaux alcoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone.

Le terme "halogéno" utilisé dans la description, qu'il soit isolé ou fasse partie d'un radical plus important,

désigne les radicaux fluoro, chloro, bromo et iodo. Les radicaux halogéno préférés sont les radicaux fluoro et chloro.

Le terme "alcanoylo" utilisé dans la description, qu'il soit isolé ou fasse partie d'un radical plus important, désigne
5 des radicaux ayant 2 à 9 atomes de carbone.

L'astérisque dans la formule I indique un centre d'asymétrie du cycle. Dans le cas où le cycle correspond à la proline (p est 1), le centre d'asymétrie a la configuration L. Dans le cas où le cycle correspond à l'acide pipécolique (p est 2),
10 ce centre d'asymétrie a la configuration L ou est un mélange racémique des configurations D et L.

Selon la définition de R_2 , la chaîne latérale soufrée peut également comporter un centre d'asymétrie. Les produits de formule I existent donc sous des formes stéréo-isomères ainsi
15 que sous forme des mélanges racémiques ou diastéréo-isomères. Toutes ces formes entrent dans le cadre de l'invention. La synthèse décrite ci-dessous peut utiliser le racémate ou un des énantiomères comme matières de départ. Lorsqu'on utilise la matière de départ racémique, on peut séparer les stéréo-isomères obtenus dans
20 le produit final selon des méthodes classiques de chromatographie ou de cristallisation fractionnée. De préférence, s'il existe un centre d'asymétrie dans la chaîne latérale soufrée, il a la configuration D.

La littérature récente décrit divers mercaptoacyl-amino-
25 acides qui sont utiles pour inhiber la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II chez les mammifères et, par conséquent, sont utiles dans le traitement de l'hypertension. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 105 776 décrit des mercaptoacyl-aminoacides dont l'aminoacide est entre autres la proline, l'hydroxy-4 proline, ou
30 une alkyl-4 proline.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de formule I et leurs sels sont utiles comme agents hypotenseurs. Ils inhibent la conversion du décapeptide angiotensine I en angiotensine II et, par conséquent, sont utiles pour réduire ou soulager l'hypertension
35 liée à l'angiotensine. L'action de l'enzyme rénine sur l'angiotensinogène, qui est une pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme

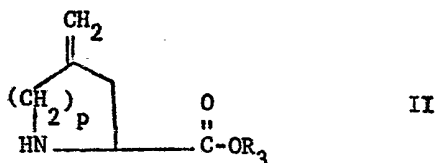
transformant l'angiotensine en angiotensine II. Cette dernière est une substance pressive qui a été impliquée comme agent causal dans diverses formes d'hypertension de diverses espèces de mammifères, par exemple l'homme. Les composés de l'invention interviennent dans la séquence angiotensine \rightarrow (rénine) \rightarrow angiotensine I \rightarrow (enzyme transformant l'angiotensine) \rightarrow angiotensine II par inhibition de l'enzyme transformant l'angiotensine et diminution ou élimination de la formation de la substance pressive qu'est l'angiotensine II. Donc, l'administration d'une composition contenant un ou plusieurs des composés de l'invention soulage l'hypertension liée à l'angiotensine chez les mammifères (par exemple l'homme) qui en souffrent. Une dose unique ou, de préférence, deux à quatre doses journalières divisées correspondant à environ 0,1 à 10 mg par kg de poids corporel et par jour, de préférence environ 1 à 15 mg par kg de poids corporel et par jour, conviennent pour réduire la pression sanguine. La substance est de préférence administrée par voie orale, mais on peut également employer des voies parentérales, telles que les voies sous-cutanées, intramusculaire, intraveineuse ou intrapéritonéale.

On peut également combiner les composés de l'invention à un diurétique pour le traitement de l'hypertension. Un produit combiné constitué d'un composé de l'invention et d'un diurétique peut être administré en une quantité efficace correspondant à une dose journalière totale d'environ 30 à 600 mg et, de préférence, d'environ 30 à 300 mg d'un composé de l'invention et d'environ 15 à 300 mg, de préférence d'environ 15 à 200 mg, de diurétique à une espèce de mammifère à qui elle est nécessaire. Des exemples des diurétiques dont on peut envisager l'emploi en combinaison avec un composé de l'invention sont des diurétiques de type thiazide, par exemple le chlorthiazide, l'hydrochlorthiazide, le fluméthiazide, l'hydrofluméthiazide, le bendrofluméthiazide, le méthylchlothiazide, le trichlorméthiazide, le polythiazide ou le benzthiazide ainsi que l'acide ethacrynique, le ticrynafen, la chlorthalidone, le furosémide, la musolimine, le bumétanide, le triamterène, l'amiloride et la spironolactone ainsi que les sels de ces composés.

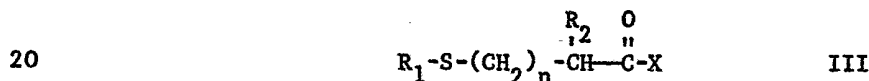
Les composés de formule I peuvent être présentés pour réduire la pression sanguine sous forme de compositions, telles que des comprimés, des capsules ou des élixirs pour l'administration orale ou des solutions, ou suspensions stériles pour l'administration parentérale. On combine environ 10 à 500 mg d'un composé ou d'un mélange de composés de formule I avec un véhicule, support, excipient, liant, conservateur, stabilisant, arôme, etc., convenant en physiologie sous forme d'une dose unitaire correspondant à la pratique pharmaceutique admise. La quantité de substance active contenue dans ces compositions et préparations est telle que l'on obtienne une posologie appropriée dans la gamme indiquée.

On peut préparer les composés de l'invention par réaction d'un dérivé de type méthylène-4 proline ou acide méthylène-4 pipécolique répondant à la formule

15



avec un halogénure d'acyle répondant à la formule



où X est un radical halogéno, de préférence chloro. On effectue de préférence la réaction dans un système solvant à deux phases, tel que l'eau/éther ou eau/acétate d'éthyle, en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin ou un carbonate de métal alcalin.

On peut préparer les dérivés de proline et d'acide pipécolique de formule II à partir des aminoacides correspondants ayant un atome d'azote protégé, de préférence un groupe protecteur benzyloxy-carbonylamino. Le traitement du composé protégé avec un acide organique, tel que l'acide méthanesulfonique, fournit l'acide aminé désiré.

Les composés de formule I où R₃ représente un atome d'hydrogène forment des sels basiques (avec diverses bases minérales et organiques) qui entrent également dans le cadre de l'invention. Ces

sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins, tels que les sels de sodium et de potassium (que l'on préfère), les sels de métaux alcalino-terreux, tels que les sels de calcium et de magnésium, les sels de bases organiques, par exemple les sels de dicyclohexylamine, de benzathine, de N-méthyl-D-glucamine et d'hydrabamine et les sels d'acides aminés, tels que l'arginine, la lysine et similaires. On préfère les sels non toxiques acceptables en physiologie bien que d'autres sels soient également utiles, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

On forme les sels de façon classique par réaction de la forme acide libre du produit avec un ou plusieurs équivalents de la base appropriée apportant le cation désiré dans un solvant ou milieu, dans lequel le sel est insoluble, ou dans l'eau et élimination de l'eau par lyophilisation. Par neutralisation du sel avec un acide insoluble, tel qu'une résine échangeuse de cations sous la forme hydrogène (par exemple une résine de polystyrène-acide sulfonique, telle que le Dowex 50) ou avec un acide aqueux et extraction avec un solvant organique, par exemple l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et similaires, on peut obtenir la forme acide libre et, si on le désire, former un autre sel.

On préfère les produits de formule I où n est 1, p est 1 et R_2 représente un radical méthyle. On préfère également les composés de formule I où R_3 représente un atome d'hydrogène.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1

(S)-(acétylthio-3 méthyl-2 oxo-1 propyl)-1 méthylène-4 L-proline

On dissout 4,5 g de benzyloxycarbonyl-méthylène-4 L-proline (J. Chem. Soc., 3850 (1965)) dans 10 ml de chlorure de méthylène.

On ajoute 12 ml d'acide méthanesulfonique et 2,5 ml d'anisole et on évapore la solution pour chasser le chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel à la température ordinaire pendant 45 min puis on ajoute de l'éther au mélange réactionnel ; une huile se dépose au fond. On évapore les matières solubles dans l'éther, on dissout dans l'eau et on applique à une colonne échangeuse d'ions (H^+) (volume du lit : 75 ml). On dissout ensuite dans de l'eau l'huile insoluble dans l'éther et on l'applique à la même

colonne. On lave à fond la colonne avec de l'eau jusqu'à ce que les liquides de lavage soient neutres. On lave ensuite la colonne avec de l'hydroxyde d'ammonium 1 N jusqu'à ce que le composé soit totalement élué. On combine les éluats dans l'hydroxyde d'ammonium, on évapore et on réévapore dans l'éthanol absolu (rendement 2,5 g), (chromatographie en couche mince, $R_f = 0,29$ (gel de silice), n-butanol/acide acétique/eau = 4/1/1). La résonance magnétique nucléaire du carbone confirme que la structure de l'acide est celle de l'hexométhylène-proline désirée (173,69, 139,79, 110,17, 61,27, 48,89, 34,19 ppm).

On dissout 2,3 g de méthylène-4 proline dans 9 ml de carbonate de sodium aqueux 2 N et on refroidit la solution avec un bain glacé. On ajoute à la solution aqueuse 7,25 g de chlorure de D-acétylthio-3 méthyl-2 propionyle dans 5 ml d'éther et on agite énergiquement la solution. On maintient le pH de la solution à 8,5 par addition de 10 ml de solution 4 N de carbonate de sodium. Après agitation de la solution pendant 90 min, on extrait par de l'éther (rejeté). On acidifie la solution aqueuse à pH 2,0, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et on concentre (3,5 g). On chromatographie le concentré sur du gel de silice 150 g, Baker, 0,250-0,074 mm) en utilisant le système solvant benzène/acide acétique (10/2). On recueille des fractions de 20 ml et les fractions 26 à 45 contiennent 3,1 g de la matière désirée.

On prépare un sel de dicyclohexylamine à partir de 3,0 g du produit dans 30 ml d'acétate d'éthyle avec 2,4 ml de dicyclohexylamine. Le rendement est de 3,8 g $[\alpha]_D -60^\circ$. La rotation est la même après recristallisation avec de l'acétonitrile comme solvant.

Analyse théorique pour $C_{24}H_{20}N_2SO_4$ (sel de dicyclohexylamine)

	C	63,68	H	8,91	N	6,19	S	7,08
trouvée	C	63,40	H	9,18	N	5,98	S	6,87

EXEMPLE 2

Acide (S)-(acétylthio-3 méthyl-2 oxo-1 propyl)-1 méthylène-4 L-pipécolique

A) Acide benzyloxycarbonyl-méthylène-4 L-pipécolique

A 170 ml d'ammoniac fraîchement condensé, on ajoute 1,29 g de sodium et une trace de chlorure ferrique. Lorsque la coloration

bleue a disparu, on ajoute en agitant 20 g de bromure triphényl-
phosphonium. Après élimination de l'ammoniac, on ajoute 75 ml d'éther
et 75 ml de tétrahydrofuranne. On chauffe le mélange réactionnel
pendant 5 min à 50°C. Après refroidissement, à la température ordi-
5 naire, on ajoute en 10 min en agitant 2,77 g d'acide benzyloxy-
carbonyl-céto-4-L-pipécolique (Bull. Soc. Chem., 1965 (8) p. 2253-
2259) dissous dans 20 ml de tétrahydrofuranne. On porte le mélange
réactionnel à reflux pendant une nuit, on refroidit et on dilue
avec de l'éther. De plus, on purifie deux fois la matière précipitée
10 par extraction avec du bicarbonate de sodium aqueux, acidification
et extraction par l'éther.

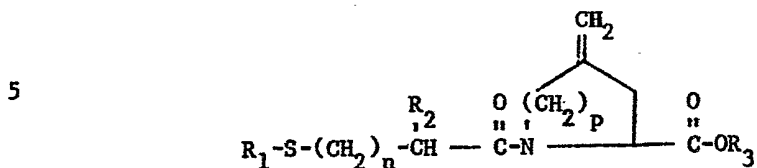
B) Acide (S)-(acétylthio-3 méthyl-2 oxo-1 propyl)-1 méthylène-4
L-pipécolique

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en remplaçant
15 la benzyloxycarbonyl-méthylène-4 L-proline par l'acide benzyloxy-
carbonyl-méthylène-4 L-pipécolique, on obtient le composé désiré.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées
par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être
décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir
20 du cadre de l'invention.

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

1. Nouveaux composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule



- et leurs sels, où R_1 représente un groupe facilement hydrolysable protégeant le radical acyle ; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou arylalkyle ; n est 1 ou 2 ; et p est 1 ou 2.
- 10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène.
3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_2 représente un radical alkyle.
- 15 4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_2 représente un radical méthyle.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que n est 1.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que p est 1.
- 20 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que p est 2.
8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène.
- 25 9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la (S)-(acétylthio-3 méthyl-2 oxo-1 propyl)-1 méthylène-4 L-proline.
10. Nouveaux médicaments utiles notamment comme antihypertenseurs, caractérisés en ce qu'ils contiennent comme produit actif au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou leurs sels acceptables en pharmacie.
- 30

11. Médicaments selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils sont conditionnés en vue de l'administration de quantités correspondant à environ 10 à 500 mg du produit actif par voie orale ou parantérale.
5. 12. Médicaments selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisés en ce qu'ils contiennent de plus un diurétique.