

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑭ Date de dépôt : 31.05.91.

⑮ Priorité :

⑰ Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA Société anonyme — FR.

⑱ Inventeur(s) : Bru-Magniez Nicole, Lacrampe Jean, Sartori Eric et Teulon Jean-Marie.

⑲ Date de la mise à disposition du public de la demande : 04.12.92 Bulletin 92/49.

⑳ Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

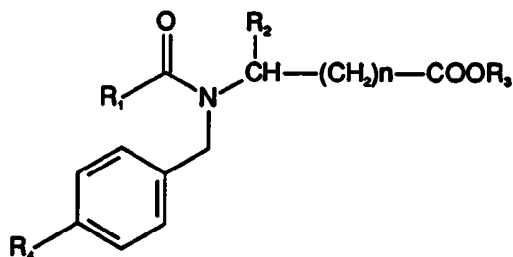
㉑ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

㉒ Titulaire(s) :

㉓ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

㉔ Nouveaux dérivés d'amide antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II; leurs procédés de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant.

㉕ La présente invention concerne les dérivés de formule (I):



ainsi que leurs sels d'addition et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaires, en particulier pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.



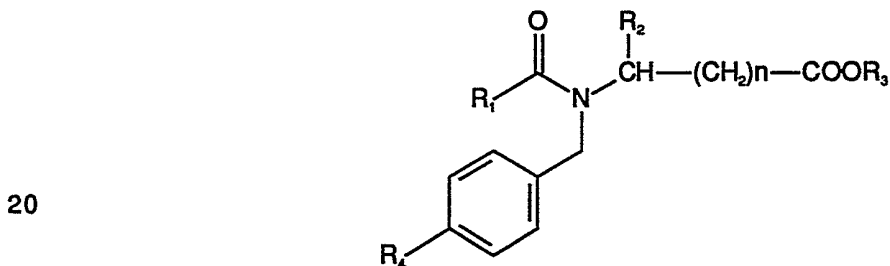
Nouveaux dérivés d'amide antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II : leurs procédés de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés d'amide
5 de formule générale (I) ci-dessous ainsi que leurs sels d'addition en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Les composés en question présentent un profil pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Ils sont donc particulièrement indiqués pour le traitement des maladies
10 cardiovasculaires, notamment pour le traitement de l'hypertension et pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Ces dérivés d'amide sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule
15 générale (I) :



Formule (I)

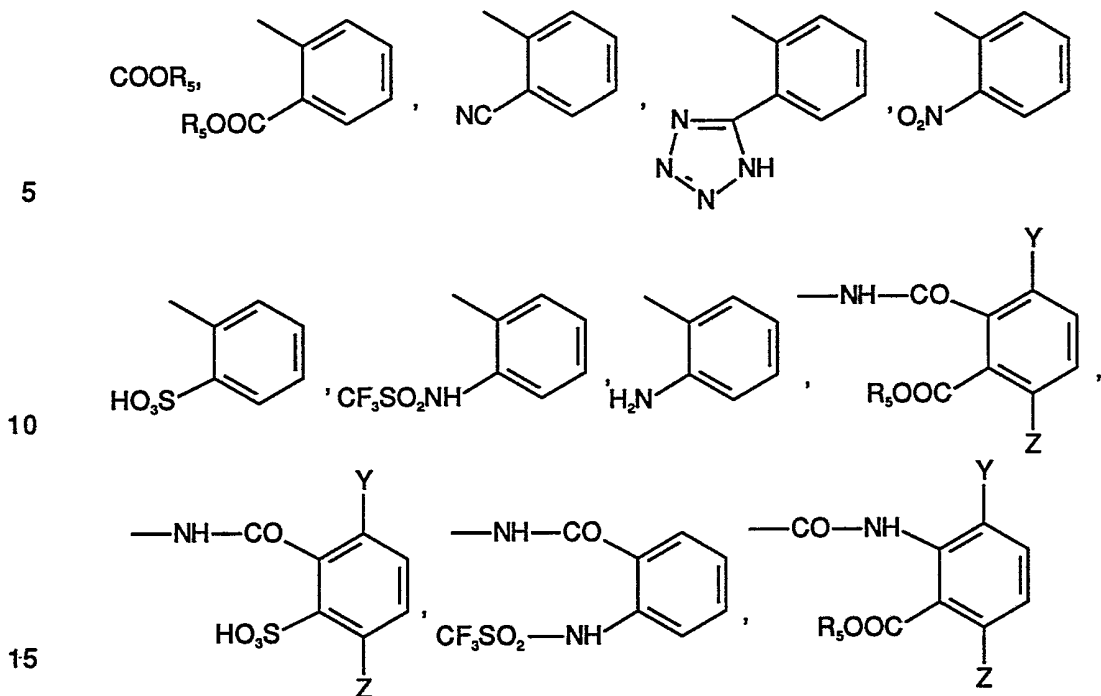
dans laquelle :

R₁ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical
alkényle inférieur de 2 à 6 atomes de carbone,

25 R₂ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement A-R, dans lequel A représente une liaison ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et R représente un radical phényle ou un hétérocycle éventuellement substitués par un radical alkyle inférieur, un halogène, un groupement O-alkyle inférieur, S-alkyle inférieur ou nitro.

30 R₃ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

R₄ représente un groupement nitro, amino, ou l'un des groupements suivants :



dans lesquels R_5 représente l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou encore un radical benzyle, Y et Z représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical O-alkyle inférieur ou un trifluorométhyle,

n est un nombre entier de 0 à 5.

Ces dérivés peuvent se présenter sous forme de sels d'addition, en particulier de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Dans la description et les revendications, on entend par radical alkyle inférieur une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un radical alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiobutyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle.

On entend par radical alkényle inférieur, une chaîne hydrocarbonée ayant de 2 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifiée et présentant une insaturation. Un radical alkényle inférieur est par exemple un radical éthène, propène, isopropène, butène, isobutène, pentène, isopentène, hexène, isohexène.

On entend par halogène, un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

On entend par hétérocycle un cycle formé de 5 à 7 chaînons comportant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Un hétérocycle est par exemple un furane, un thiophène, un pyrrole, un thiazole, un pyrazole, un imidazole, un isothiazole,

un isoxazole, une pyridine, une pyridazine ou une pyrimidine.

Les composés de formule (I) qui possèdent un C asymétrique pourront être sous forme racémique, R ou S.

Selon une variante de réalisation, R₁ est un groupement n-propyl ;

5 Selon une autre variante de réalisation, R₁ est un groupement n-butényl ;

Selon une variante de réalisation, R₂ est un radical méthyle ;

Selon une variante de réalisation, R₃ est un radical éthyle ;

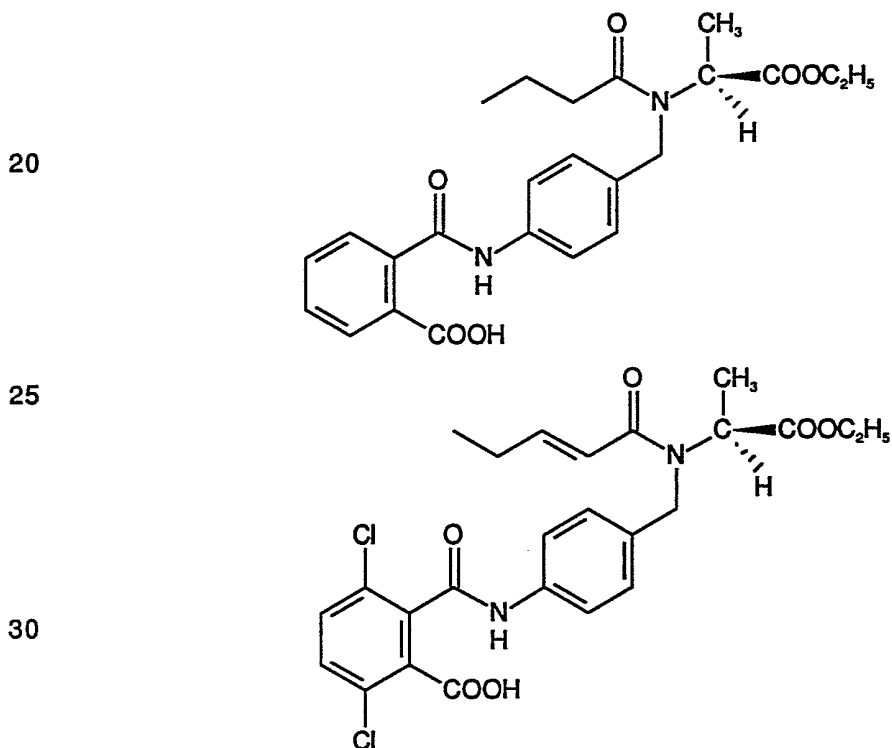
Selon une variante de réalisation, R₄ est un groupement carboxy-2 benzoyl amino ;

10 Selon une autre variante de réalisation, R₄ est un groupement carboxy-2 dichloro-3,6 benzoyl amino ;

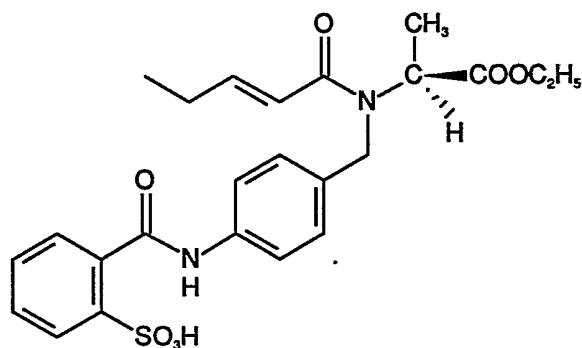
Selon une autre variante de réalisation, R₄ est un groupement sulfoxy-2 benzoyl amino ;

Selon une variante de réalisation les composés seront de configuration S.

15 Les composés de l'invention particulièrement préférés sont ceux qui sont choisis parmi les produits de formule :



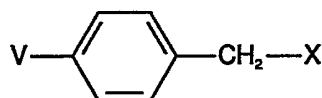
5



10

Selon l'invention, les composés de formule (I) pourront être préparés selon le schéma suivant :

Par action d'un dérivé halogéné de formule (II) :



15

Formule (II)

dans laquelle X représente un atome d'halogène optimalement chlore ou brome et V peut représenter :

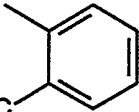
20

-un groupement nitro ; le dérivé de formule II étant alors commercial

-un groupement COOR_6 , R_6 étant un radical alkyle inférieur ou benzyle ; les composés de formule (II) étant alors préparés par chloration ou bromation à l'aide de N-chloro succinimide ou du N-bromo succinimide dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone ou du brome dans le dibromométhane d'un ester de l'acide p-méthyl benzoïque qui est commercial selon la référence

25

- JULIA, M. ; CHASTRETTE, F. ; Bull. Soc. Chim. France 1962 (2) 2247

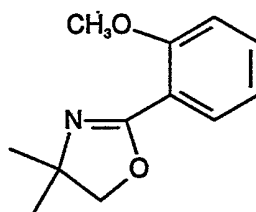
- un groupement , R_6 étant un radical alkyle inférieur

30

ou benzyle ; les composés de formule (II) étant alors préparés par réaction d'un magnésien du p-bromo toluène sur un composé de formule :

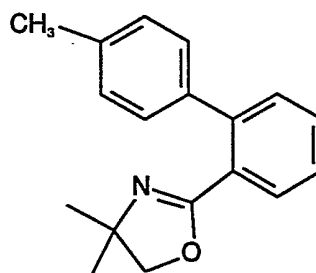
35

5



5

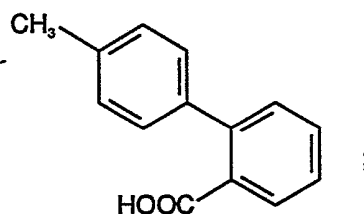
pour obtenir un composé de formule :



10

15

qui est hydrolysé pour conduire à l'acide de formule :



20

(On trouvera des modes opératoires pour les trois étapes décrites ci-dessus dans la référence :

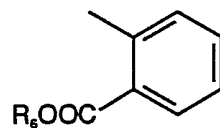
- MEYERS. A.I ; MIHELICH. E.D ; J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 7383.)

25

l'acide est ensuite estérifié par un alcool de formule R_6OH , R_6 étant défini comme ci-dessus ;

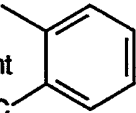
et les dérivés obtenus sont alors bromés ou chlorés par exemple par le N-bromo succinimide ou le N-chloro succinimide dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone ou le dibromoéthane pour conduire aux composés de formule (II) où V est le groupement

30

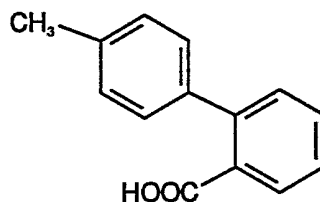


35

6

- un groupement  , dans ce cas le composé :

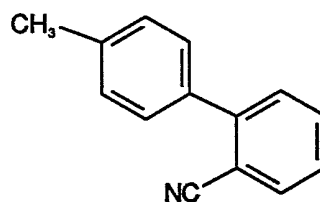
5



10

précédemment préparé sera transformé en amide primaire par action du chlorure d'acide, obtenu avec le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore, sur l'ammoniac et cet amide sera transformé en nitrile par action de l'oxychlorure de phosphore dans le diméthylformamide ou du chlorure de thionyle ; le nitrile obtenu :

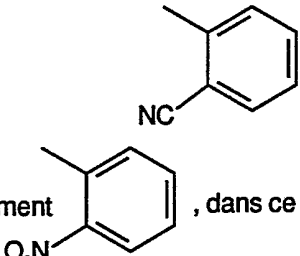
15



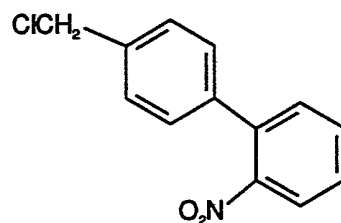
20

sera ensuite bromé ou chloré dans les mêmes conditions que l'ester précédent pour conduire aux composés de formule (II) où V est le groupement

25

- un groupement  , dans ce cas le composé :

30



35

sera préparé par chlorométhylation du 2-nitrobiphényl commercial, selon les

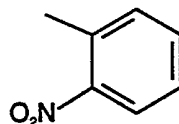
références :

-CA : 70 (25) : 114837 d

-CA : 69 (2) : 3704 t

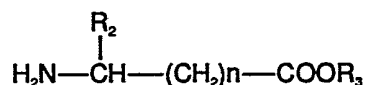
pour conduire aux composés de formule (II) où V est le groupement

5



10

sur un amino ester de formule (III)

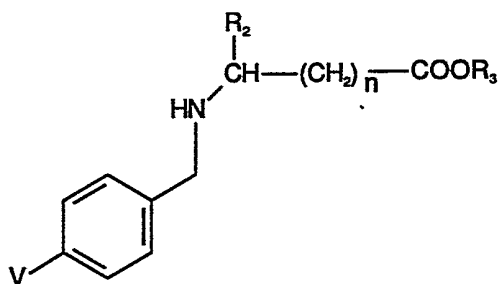


15

Formule (III)

dans laquelle R_2, R_3 et n sont définis comme ci-dessus, par chauffage dans un solvant comme une cétone, un alcool ou le toluène en présence d'une amine tertiaire comme la triéthylamine ou en présence de pyridine à une température comprise entre 50 et 150°C, on obtiendra les dérivés de formule (IV) :

20



25

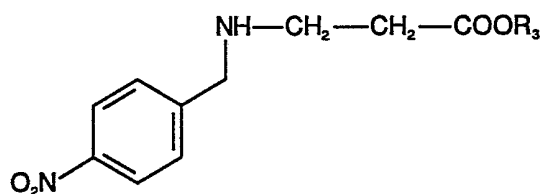
Formule (IV)

dans laquelle R_2, R_3 , n et V sont définis comme ci-dessus..

30

Cette méthode peut être utilisée de façon générale mais dans certains cas d'autres méthodes de synthèse peuvent être utilisées pour la synthèse des dérivés de formule (IV). Par exemple la préparation du dérivé de formule :

35



5

pourra être réalisé par action d'un acrylate d'alkyle inférieur sur la para nitro benzyl amine commerciale dans les conditions classiques de la réaction d'addition de Michael.

Ces dérivés de formule (IV) seront mis en réaction avec des chlorures d'acide de formule (V) préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art à partir d'acides commerciaux : action du chlorure de thionyle, de l'oxychlorure de phosphore ou le chlorure d'oxalyle par exemple,

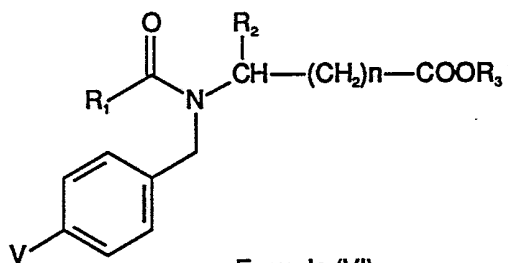


15

Formule (V)

dans la formule (V), R_1 est défini comme ci-dessus, dans un solvant organique comme le chloroforme, le dichlorométhane, le toluène, en présence de triéthylamine ou de pyridine, à une température comprise entre 20 et 100°C, pour obtenir les dérivés (VI) :

20



25

Formule (VI)

dans la formule (VI), R_1 , R_2 , R_3 , n et V sont définis comme ci-dessus.

Les dérivés de formule (VI) dans lesquels :

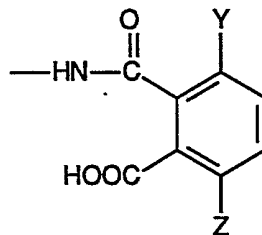
30

- V est un groupement nitro pourront être hydrogénés pour conduire aux composés de formule (I) dans lesquels R_4 est un groupement amino. Cette hydrogénation pourra être réalisée dans le cas où R_1 est un alkyle inférieur sous pression ou à pression atmosphérique en présence d'un catalyseur comme le Ni de Raney dans un alcool ; lorsque R_1 est un alkényle inférieur, on préférera utiliser la méthode au Fe/HCl ou une méthode analogue, connue de l'homme de l'art.

35

Par action sur ces dérivés d'un anhydride phtalique convenablement substitué on obtiendra les composés de formule générale (I) où R_4 représente le groupement

5

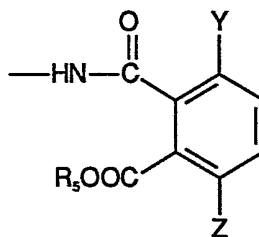


dans lequel Y et Z sont définis comme ci-dessus,

10

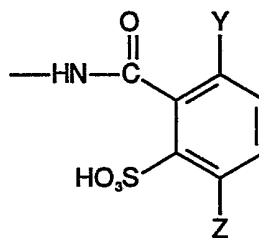
l'acide obtenu pouvant être ensuite estérifié pour obtenir le groupement

15



De même par action de l'anhydride cyclique d'un acide orthosulfobenzoïque convenablement substitué sur ces composés aminés on obtiendra les composés de formule générale (I) où R_4 représente le groupement

20



25

Y et Z étant définis comme ci-dessus.

De même par action du chlorure de l'acide N-(trifluorométhyl sulfonyl) anthranilique dont on peut trouver la préparation dans les références :

30

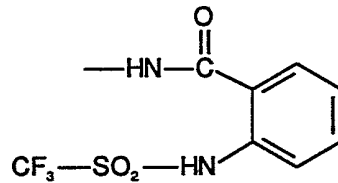
CA 96 (13) : 103651 z

CA 97 (7) : 55500 w

sur ces composés aminés on obtiendra les composés de formule générale (I) où R_4 représente le groupement

35

10



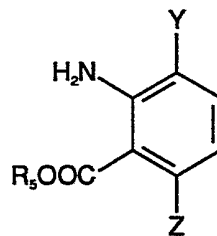
5

- V est un groupement -COOR_6 pourront être hydrolysés en milieu acide ou basique ou hydrogénés dans le cas où R_6 est un benzyle afin de respecter les autres fonctions esters présentes, pour conduire aux composés de formule (I) où R_4 est un groupement -COOH .

10

Ces dérivés acides pourront conduire, après avoir été transformés en chlorure d'acide avec le chlorure de thionyle ou en anhydride mixte avec le chloroformiate d'éthyle, par réaction sur des dérivés anthraniliques de formule :

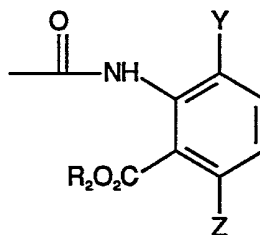
15



20

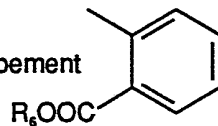
dans lesquels Y, Z et R_5 sont définis comme ci-dessus, aux composés de formule générale (I) où R_4 représente le groupement :

25



30

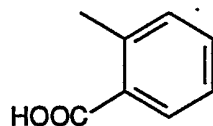
- V est un groupement



selon la même manière seront hydrolysés ou

hydrogénés en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon dans le cas où R_6 est un benzyle, pour conduire aux composés de formule (I) où R_4 est un groupement :

35

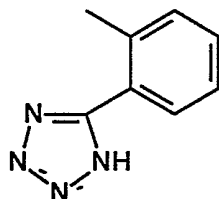


5



de sodium dans un solvant tel que le diméthyl formamide en présence d'un sel
d'ammonium comme le chlorure d'ammonium ou avec un azoture de trialkyl étain au reflux
du toluène puis avec l'acide chlorhydrique gazeux dans le tétrahydrofurane pour conduire
aux composés de formule générale (I) où R_4 représente un groupement :

15

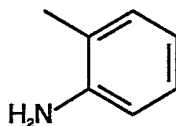


20



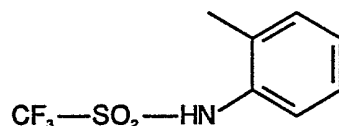
par exemple en présence de Nickel de Raney, dans un alcool à pression atmosphérique
ou sous pression dans le cas où R_1 est un alkyle inférieur, ou par exemple par le fer, acide
chlorhydrique dans le cas où R_1 est un alkényle inférieur pour conduire aux composés de
formule (I) où R_4 représente un groupement :

30



Par action du chlorure de l'acide trifluorométhane sulfonique sur ces derniers dans
un solvant tel que le chloroforme ou dans un solvant aromatique comme le toluène en
présence d'une base comme la triéthylamine ou la pyridine ou dans la pyridine, on
obtiendra les composés de formule générale (I) où R_4 représente un groupement :

35



5 Des sels d'addition de certains composés de formule (I) peuvent s'obtenir, en particulier des sels d'addition pharmaceutiquement acceptables. On peut citer en particulier lorsque R_3 représente l'hydrogène ou R_4 une fonction acide ou tétrazole, les sels de sodium, potassium, calcium, d'amine comme le dicyclohexylamine ou d'acide comme la lysine. Lorsque R_4 présente une fonction amine, un sel d'acide minéral ou
10 organique comme chlorhydrate, méthane sulfonate, acétate, maléate, succinate, fumarate, sulfate, lactate ou citrate, par exemple.

Les nouveaux composés selon l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques remarquables comme antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement de maladies cardiovasculaires en
15 particulier pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, l'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif les médicaments constitués par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I), tel que précédemment défini, ou éventuellement un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable.

20 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique ou par voie oculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les
25 préparations injectables, les systèmes transdermiques et les collyres : elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini comme ci-dessus ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides
30 semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

35 L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité antagoniste

des récepteurs à l'angiotensine II permettant notamment de traiter favorablement les maladies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension et l'insuffisance cardiaque caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précité ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable pouvant être incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte de poids moyen 60 à 70 kg, elle peut varier entre 1 et 400 mg de principe actif en une ou plusieurs doses journalières par voie orale, ou de 0,01 à 50 mg en une ou plusieurs doses journalières par voie parentérale.

L'invention couvre encore un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini précédemment, ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable. Selon une caractéristique particulière, cette composition pharmaceutique est formulée sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 à 400 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,01 à 50 mg.

L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable.

En thérapeutique animale, la dose journalière utilisable devrait habituellement se situer de 1 à 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

30

35

Exemple 1 Ester éthylique de la N-(nitro-4 benzyl) alanine (S)

Formule (IV) : $V = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$, $n = \text{O}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$

5 55,6 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de la (L) alanine sont dissous dans 400 ml d'éthanol et l'on additionne 72,2 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est laissé 1 h à température ambiante, puis l'on ajoute rapidement 38,9 g de bromure de para nitrobenzyle. Le mélange réactionnel est porté 5 h à reflux. L'éthanol est ensuite évaporé et le résidu repris dans l'eau et l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation de la
10 phase organique sont obtenus 39 g d'une huile utilisée telle quelle ou qui peut être purifiée par passage sur une colonne de silicagel (éluant dichlorométhane).

Exemple 2 Ester éthylique de la N-(nitro-4 benzyl) β alanine

15 **Formule (IV) :** $V = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$

18 g de para nitro benzylamine et 11,8 g d'acrylate d'éthyle sont agités pendant 12 h dans l'éthanol à température ambiante. L'éthanol est évaporé et l'on obtient 27 g d'une huile qui est reprise dans de l'isopropanol. Après addition d'éther chlorhydrique, le
20 chlorhydrate du produit attendu précipite (27,5 g, $F = 230^\circ\text{C}$).

Exemple 3 Ester éthylique de la N-butanoyl, N-(nitro-4 benzyl) alanine (S)

25 **Formule (I) :** $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NO}_2$, $n = \text{O}$

A 25,2 g du produit de l'exemple 1 et 14 ml de triéthylamine dans 300 ml de toluène sont ajoutés goutte à goutte 10,4 ml de chlorure de butanoyl dans 100 ml de toluène. Après 12 heures à température ambiante, la phase toluénique est lavée à l'acide
30 chlorhydrique dilué, puis séchée. Après purification sur une colonne de silice (éluant dichlorométhane puis acétate d'éthyle), on obtient 26,4 g d'une huile utilisée telle quelle.

Exemple 4 Ester éthylique de la N-(pentèn-2-oyl), N-(nitro-4 benzyl) alanine (S) (trans)

35

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH (trans)}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,
 $R_4 = \text{NO}_2$, $n = 0$

5 Préparé comme dans l'exemple 3 à partir du chlorure de l'acide penténoïque 2 et du produit de l'exemple 1.

Exemple 5 Ester éthylique de la N-butanoyl, N-(nitro-4 benzyl) β alanine

10 **Formule (I) :** $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NO}_2$, $n = 1$

3,4 g de produit de l'exemple 2 sont mis en suspension dans 50 ml de toluène puis l'on ajoute goutte à goutte 3,3 ml de triéthylamine et ensuite 1,3 ml de chlorure de butanoyl. Après 12 heures de réaction à température ambiante, le toluène est évaporé, le résidu repris dans l'eau à 3 % d'HCl et extrait au chlorure de méthylène. On obtient 3,7 g
 15 d'une huile utilisée telle quelle.

Exemple 6 Ester éthylique de la N-(butèn-2 oyl), N-(nitro-4 benzyl) β alanine

20 **Formule (I) :** $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH (trans)}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NO}_2$,
 $n = 1$

Préparé comme dans l'exemple 5 à partir du chlorure de l'acide crotonique (trans) et du produit de l'exemple 2.

25

Exemple 7 Ester éthylique de la N-(diméthyl-2.2 pentanoyl), N-(nitro-4 benzyl) β alanine

30 **Formule (I) :** $R_1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NO}_2$,
 $n = 1$

Préparé comme dans l'exemple 5 à partir du chlorure de l'acide diméthyl 2,2 valérique et du produit de l'exemple 2.

35 **Exemple 8 Préparation de l'ester éthylique de la N-butanoyl, N-(amino-4**

benzyl) β alanine

Formule (I) : $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NH}_2$, $n = 1$

5 3.7 g du produit de l'exemple 5 sont dissous dans 100 ml de méthanol ; après
addition du catalyseur (nickel de Raney), le mélange est placé dans un appareil
d'hydrogénation à pression atmosphérique. Lorsque la quantité théorique d'hydrogène
est absorbée, le catalyseur est filtré et le méthanol évaporé. Le résidu est repris dans
l'acide chlorhydrique dilué et extrait au chlorure de méthylène. La phase aqueuse est
10 basifiée par le carbonate de sodium puis extraite par le dichlorométhane. Après
évaporation, on obtient 2,4 g d'une huile utilisée telle quelle.

**Exemple 9 Ester éthylique de la N-(diméthyl-2.2 pentanoyl). N-(amino-4
benzyl) β alanine**

15

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-C(CH}_3)_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NH}_2$, $n = 1$

20

Préparé comme dans l'exemple 8 à partir du produit de l'exemple 7.

**Exemple 10 Ester éthylique de la N-butanoyl. N-(amino-4 benzyl)
alanine (S)**

25

Formule (I) : $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NH}_2$, $n = 0$

Préparé comme l'exemple 8 à partir du produit de l'exemple 3.

**Exemple 11 Ester éthylique de la N-(butèn-2-oyl) N-(amino-4 benzyl)
 β alanine (trans)**

30

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH (trans)}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NH}_2$, $n = 1$

Une suspension de 4,2 g de fer dans 45 ml d'eau est portée à 60°C puis l'on ajoute
35 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré en une fois et immédiatement 5 ml d'une solution

éthanolique du produit de l'exemple 6 (4,5 g dans 20 ml d'éthanol). Après 10 mn, le reste de la solution éthanolique du produit de l'exemple 6 est ajouté par un goutte à goutte rapide. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 h 30 à 75-80°C. Il est ensuite refroidi et l'on ajoute 100 ml de toluène puis l'on porte à reflux 1 heure.

5 On laisse ensuite revenir à température ambiante, puis l'on filtre sur célite et décante la phase organique. Après séchage et évaporation, on obtient 3,7 g d'une huile épaisse. Un passage acide base (acide dilué/ammoniaque) permet d'obtenir 2,7 g d'une huile de pureté satisfaisante.

10 **Exemple 12 Ester éthylique de N-(pentèn-2 oyl), N-(amino-4 benzyl) alanine (S, trans)**

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH (trans)}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,
 $R_4 = \text{NH}_2$, $n = 0$

15

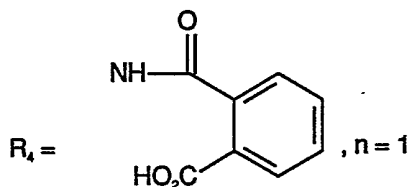
Préparé comme dans l'exemple 11 à partir du produit de l'exemple 4.

Exemple 13 Ester éthylique de N-butanoyl, N-(carboxy-2 phényl carbonyl amino-4 benzyl) β alanine

20

Formule (I) : $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$

25



30

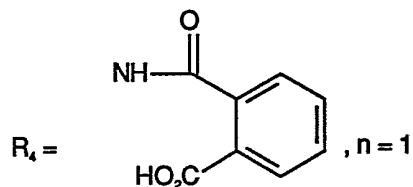
A 2,8 g du produit de l'exemple 8 dissous dans 25 ml d'acétonitrile sont ajoutés goutte à goutte 1,4 g d'anhydride phtalique dissous dans 10 ml d'acétonitrile, le mélange réactionnel est ensuite laissé 8 heures à température ambiante. Le précipité formé est essoré et séché ($M = 2,0$ g, $pF = 169^\circ\text{C}$).

Exemple 14 Ester éthylique de N-(diméthyl-2.2 pentanoyl), N-(carboxy-2 phényl carbonyl amino-4 benzyl) β alanine

35

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

5

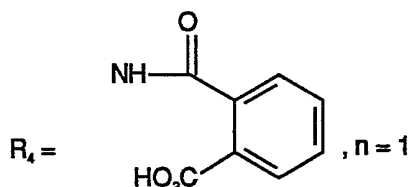


Préparation identique à celle de l'exemple 13 en utilisant le produit de l'exemple 9 comme produit de départ. (pF = 172°C).

10 **Exemple 15 Ester éthylique de la N-(butèn-2-oyl), N-(carboxy-2 phényl carbonyl amino-4 benzyl) β alanine (trans)**

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH (trans)}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

15



20

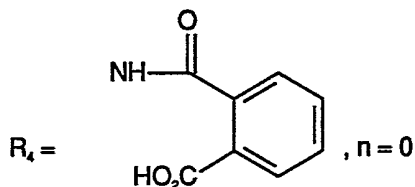
Préparation identique à celle de l'exemple 13 en utilisant le produit de l'exemple 11 comme produit de départ (pF = 127°C).

Exemple 16 Ester éthylique de la N-butanoyl, N-(carboxy-2 phényl carbonyl amino-4 benzyl) alanine (S)

25

Formule (I) : $R_1 = n\text{C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

30



Préparation identique à celle de l'exemple 13 en utilisant le produit de l'exemple 10 comme produit de départ. Obtenu sous forme semi cristallisé fondant vers 80°C.

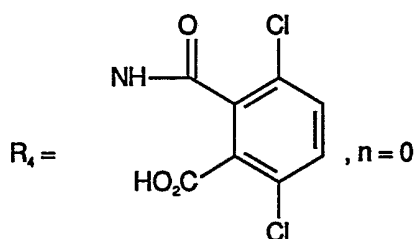
35

Exemple 17 Ester éthylique de la N-(pentèn-2-oyl). N-(carboxy-2 dichloro-3,6 phényl carbonyl amino-4 benzyl) alanine (S) (trans)

5

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH (trans)}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

10



15

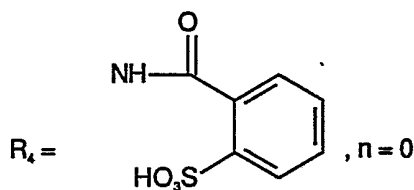
Le mode opératoire est similaire à celui de l'exemple 13 mais en utilisant comme produit de départ de l'anhydride 3,6 dichlorophthalique et le produit de l'exemple 12. Le produit final est purifié sur une colonne de silicagel (éluant acétate d'éthyle 90 %, méthanol 10 %) (pF = 185°C).

Exemple 18 Ester éthylique de la N-(pentèn-2-oyl). N-(sulfo-2 phényl carbonyl amino-4 benzyl) alanine (S)

20

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH- (trans)}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

25

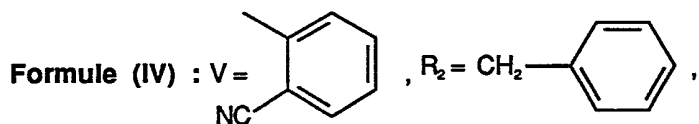


30

Le mode opératoire est similaire à celui de l'exemple 13 en utilisant comme produit de départ le produit de l'exemple 12 et de l'anhydride sulfobenzoïque. Le produit final est purifié sur colonne de silicagel (éluant dichlorométhane puis dichloro méthane / méthanol 70/30), pF = 195°C.

Exemple 19 Ester éthylique de la N-[(cyano-2' biphenyl-yl-4) méthyl] phényl alanine (S)

35



5

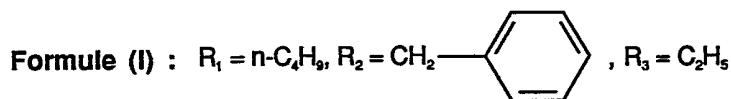
 $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5, n = 0$ Préparation du bromométhyl-4' cyano-2 biphenyl :

- L'acide (méthyl-4' biphenyl-yl-2) carboxylique est préparé selon MEYERS A.IK ;
 10 MIHELICH E.D., J. Am.Chem.Soc., 1975, 97 (25), 7383 à partir du bromure de (méthyl-4
 phényl) magnésium sur la (méthoxy-2 phényl)-2 diméthyl-4,4-oxazolidine.
 - 18,5 g d'acide (méthyl-4' biphenyl-yl-2) carboxylique sont chauffés au reflux dans 60 ml
 de chlorure de thionyle durant deux heures. Le chlorure de thionyle est concentré sous
 vide et le résidu versé sur une solution à 28 % d'hydroxyde d'ammonium, le mélange est
 15 agité durant 30 minutes et les cristaux obtenus sont essorés et lavés à l'éther puis séchés
 pour donner 14,5 g de (méthyl-4' biphenyl-yl-2) carboxamide sous forme de cristaux de
 point de fusion 128°C. Ces cristaux sont repris dans 50 ml de chlorure de thionyle et le
 mélange est chauffé 3 heures au reflux, puis concentré sous vide pour donner 9 g de
 méthyl-4' cyano-2 biphenyl sous forme de cristaux de point de fusion 45-41°C.
 20 - 7,9 g de méthyl-4' cyano-2 biphenyl sont dissous dans 100 ml de tétrachlorure en
 présence de 7,3 g de N-bromo succinimide et de 0,3 g de peroxyde du benzoyle. Le
 mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures et les cristaux sont filtrés. Le filtrat est
 concentré sous vide et le résidu obtenu cristallise dans l'isopropanol. Les cristaux sont
 essorés et lavés à l'isopropanol puis séchés. On récupère ainsi 6,6 g de bromométhyl-4'
 25 cyano-2 biphenyl sous forme de cristaux de point de fusion 117-118°C.

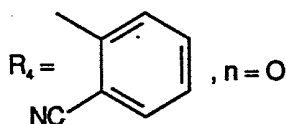
Selon le mode opératoire de l'exemple 1, mais en utilisant 60 g du chlorhydrate de
 l'ester éthylique de la (L) phényl alanine, 40 ml de triéthylamine et 35,5 g de bromométhyl-
 4' cyano-2 biphenyl, on obtient après chromatographie sur gel de silice, à l'éluant
 dichlorométhane - éther 8-2, 32 g d'ester éthylique de la N-[(cyano-2' biphenyl-yl-4)
 30 méthyl] phényl alanine (S) sous forme d'une huile.

Exemple 20 Ester éthylique de la N-pentanoyl, N-[(cyano-2' biphenyl-yl-4) méthyl] phényl alanine (S)

35



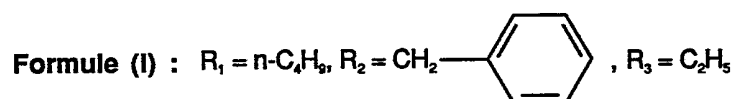
5



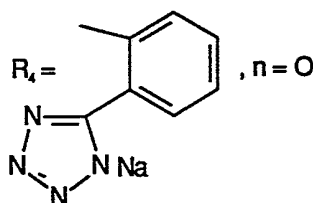
10 A 15 g d'ester éthylique de la N-[(cyano-2' biphenyl-yl-4) méthyl] phényl alanine (S)
et 8 ml de triéthylamine en solution dans 200 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à
goutte 5 ml de chlorure de pentanoyl en solution dans 50 ml de dichlorométhane. Après
la fin de l'addition le mélange réactionnel est porté trois heures au reflux puis refroidi, lavé
avec une solution d'acide chlorhydrique dilué, avec une solution de bicarbonate de
sodium puis à l'eau et séché. Après évaporation du dichlorométhane, on obtient 17,7 g
15 d'ester éthylique de la N-pentanoyl, N-[(cyano-2' biphenyl-yl-4) méthyl] phényl alanine (S)
sous forme d'une huile.

**Exemple 21 Ester éthylique de la N-pentanoyl, N[(tétrazol-yl-5)-2'
biphenyl-yl-4] méthyl] phényl alanine (S) sel de sodium**

20



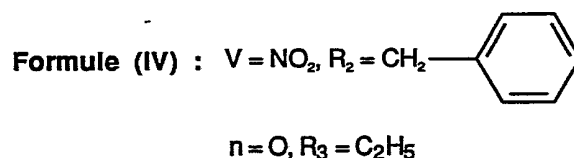
25



17,5 g d'ester éthylique de la N-pentanoyl, N-[(cyano-2' biphenyl-yl-4) méthyl]
30 phényl alanine (S) et 10,4 g d'azoture de triméthyl étain sont chauffés au reflux dans 300
ml de toluène durant 38 h. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec, le résidu
repris par du chloroforme est filtré sur silicagel (éluant chloroforme éthanol 96-4). L'huile
obtenue après cette filtration est dissoute dans l'éther qui est extrait avec une solution
d'ammoniaque. La phase basique est passée au noir animal, filtrée puis acidifiée avec une
35 solution d'acide chlorhydrique diluée puis extrait à l'éther. La phase étherée, lavée à l'eau

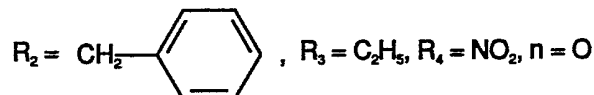
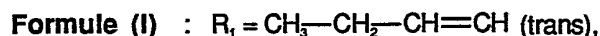
est séchée puis évaporée sous vide pour conduire à 4,7 g d'ester éthylique de la N-pentanoyl, N-[[[tétrazoly-yl-5)-2' biphenyl-yl-4] méthyl] phényl alanine sous forme d'une poudre blanche amorphe. Cette poudre est dissoute dans 10 ml d'éthanol et additionnée d'une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,2 g de sodium dans 10 ml d'éthanol. Par addition d'éther, le sel de sodium précipite ; après essorage, lavage à l'éther et séchage, on obtient 4 g du sel de sodium sous forme d'une poudre blanche hydratée avec une molécule d'eau (décomposition à partir de 135°C).

Exemple 22 Ester éthylique de la N-(nitro-4 benzyl) phényl alanine (S)



25 g de bromure de para nitrobenzyle, 44,4 g d'ester éthylique de la phénylalanine sont dissous dans 300 ml d'éthanol et l'on ajoute 16 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est porté 6 h à reflux, puis l'éthanol est évaporé. Le résidu est repris dans l'eau. Après extraction par le chlorure de méthylène et évaporation, on obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silicagel (éluant dichlorométhane).

Exemple 23 Ester éthylique de la N-(pentèn-2-oyl). N-(nitro-4 benzyl) phényl alanine (S) (trans)

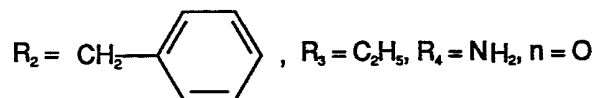


Préparé comme dans l'exemple 3 à partir du chlorure de l'acide penténoïque-2 et du produit de l'exemple 22.

Exemple 24 Ester éthylique de la N-(pentèn-2-oyl), N-(amino-4 benzyl) phényl alanine (S) (trans)

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH=CH}$ (trans),

5

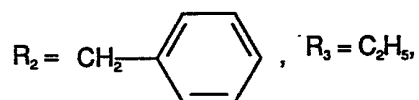


10 5,2 g du produit de l'exemple 23 sont dissous dans de l'éthanol. Après addition de nickel de Raney, le mélange est placé dans un appareil d'hydrogénation à pression atmosphérique. Lorsque la quantité théorique d'hydrogène est absorbée (0,85 l), le catalyseur est filtré et l'éthanol évaporé. Le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle puis extrait par une solution diluée d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est basifiée par de
15 l'ammoniaque, puis extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation, on obtient 3 g d'une huile utilisée telle quelle.

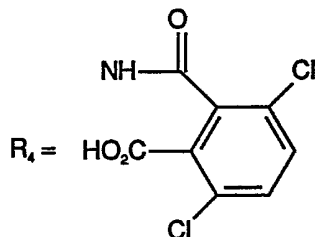
Exemple 25 Ester éthylique de la N-(pentèn-2-oyl), N-[(carboxy-2 dichloro-3,6 phényl) carbonyl amino-4 benzyl] phényl alanine (S) (trans)

20

Formule (I) : $R_1 = \text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH=CH}$ (trans),



25



30

Préparé comme dans l'exemple 13 à partir du produit de l'exemple 24 et d'anhydride 3,6-dichloro phtalique. Le produit final est cristallisé dans l'acétate d'éthyle à chaud (pF = 182°C).

35

Exemple 26 Ester éthylique de la N-pentanoyl, N-(nitro-4 benzyl) alanine (S)

5 **Formule (I) :** $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NO}_2$, $n = 0$

Obtenu comme dans l'exemple 3 par action du chlorure de l'acide valérique sur le produit de l'exemple 1.

10 **Exemple 27 Ester éthylique de la N-pentanoyl, N-(amino-4 benzyl) alanine (S)**

Formule (I) : $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{NH}_2$, $n = 0$

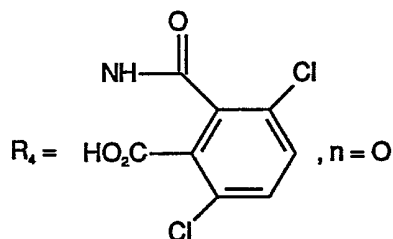
15 Obtenu par réduction à l'hydrogène sous pression atmosphérique en présence de nickel de Raney, à partir du produit de l'exemple 26.

Exemple 28 Ester éthylique de la N-pentanoyl, N-[(carboxy-2 dichloro-3.6 phényl) carbonyl amino-4 benzyl] alanine (S)

20

Formule (I) : $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

25

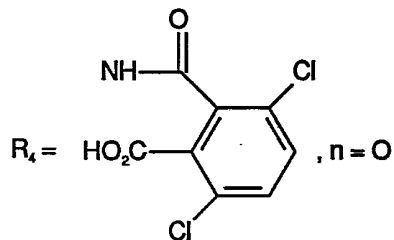


30 Préparé comme dans l'exemple 13 à partir du produit de l'exemple 27 et d'anhydride 3,6-dichlorophthalique. Après évaporation de l'acétonitrile, le produit est obtenu sous forme d'huile, utilisée telle quelle.

Exemple 29 N-pentanoyl, N-[(carboxy-2 dichloro-3.6 phényl) carbonyl amino-4 benzyl] alanine (S)

35 **Formule (I) :** $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$,

5



10

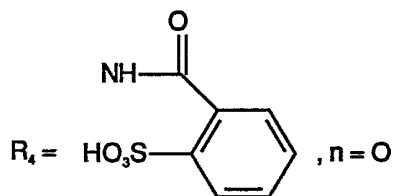
2,4 g du produit de l'exemple 28 sont dissous dans 25 ml d'une solution de soude 0,1N. Après agitation pendant 4 heures à température ambiante, la solution est acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré puis extraite par le chloroforme. Après évaporation et cristallisation dans l'éther isopropylique on obtient 0,5 g de produit de point de fusion 145°C.

15

Exemple 30 Ester éthylique de la N-pentanoyl, N-[sulfo-2 phényl carbonyl amino-4 benzyl] alanine (S)

Formule (I) : $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$,

20



25

Obtenu comme dans l'exemple 13 en utilisant comme produit de départ le produit de l'exemple 27 et l'anhydride sulfobenzoïque (Pf = 171°C).

30

35

PHARMACOLOGIE

I. Principe

5

L'affinité des produits des exemples pour les récepteurs de l'angiotensine II est évaluée par technique de déplacement d'un radioligand spécifiquement fixé sur les récepteurs surrénaliens de l'angiotensine II, chez le rat.

10

II. Mode opératoire

15

Une aliquote d'un homogénat de surrénales de rat incube en présence d'une concentration unique de [^{125}I] - SIAll (Sar¹, Tyr⁴, Ile⁸ - angiotensine II), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et de deux concentrations d'agents compétiteurs (10^{-5} M, 10^{-7} M) durant 60 min à 25°C.

20

La réaction est achevée par ajout de tampon, puis rapide filtration à travers des filtres de papier de verre. La liaison non spécifique est déterminée en présence d'angiotensine II.

III. Expression des résultats

25

Les résultats sont exprimés, pour les concentrations testées, en pourcentage de déplacement du radioligand spécifiquement fixé sur les récepteurs surrénaliens de l'angiotensine II.

30

35

IV. Résultats

5

10

Produit de l'exemple	% de déplacement du ligand marqué	
	1E-5 M	1E-7 M
13	49	0
14	66	3
15	62	0
16	85	11
17	97	55
18	93	30

15

TOXICOLOGIE

Les produits des exemples décrits présentent, après administration par voie orale une excellente tolérance.

20

Leur dose létale 50 chez le rat a été évaluée supérieure à 300 mg/kg.

CONCLUSION

25

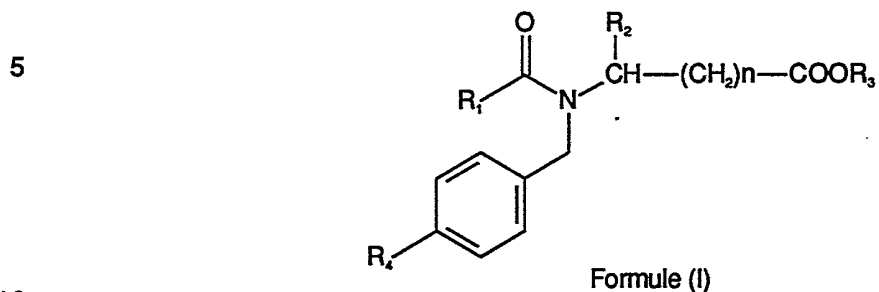
Les produits des exemples décrits présentent une bonne affinité pour les récepteurs à l'angiotensine II. A ce titre, ils pourront être utilisés avec bénéfice dans les diverses pathologies où l'angiotensine II est impliquée, en particulier dans les traitements de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, à des posologies de 1 à 400 mg par voie orale et 0.01 à 50 mg par voie intraveineuse, en une ou plusieurs prises par jour.

30

35

REVENDICATIONS

1. Dérivés d'amide caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :



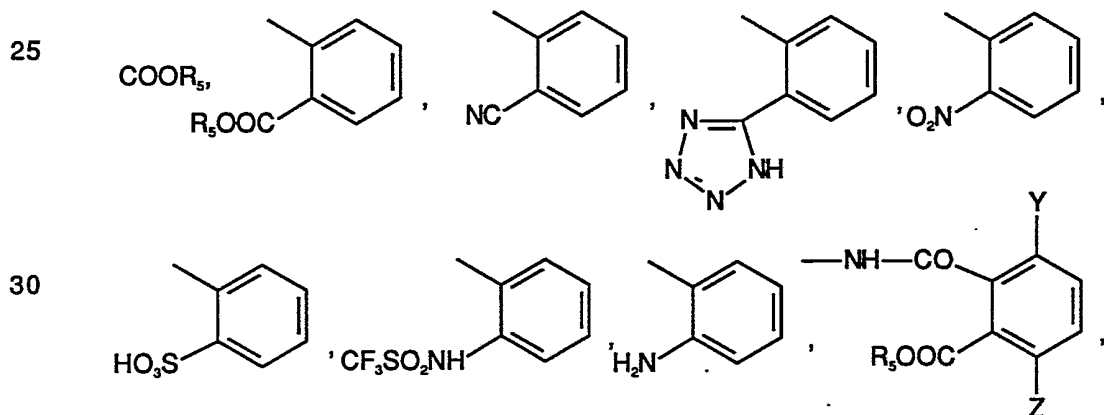
dans laquelle :

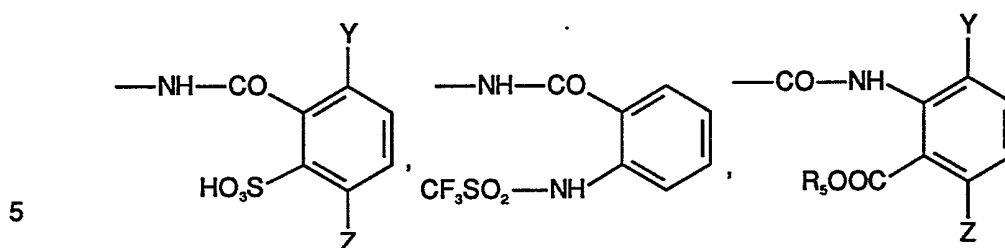
R_1 représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alkényle inférieur de 2 à 6 atomes de carbone,

15 R_2 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, ou un groupement A-R, dans lequel A représente une liaison ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et R représente un radical phényle ou un hétérocycle éventuellement substitués par un radical alkyle inférieur, un halogène, un groupement O-alkyle inférieur, S-alkyle inférieur ou nitro.

20 R_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

R_4 représente un groupement nitro, amino, ou l'un des groupements suivants :





dans lesquels R_5 représente l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou encore un radical benzyle, Y et Z représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical O-alkyle inférieur ou un trifluorométhyle,

n est un nombre entier de 0 à 5,

ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 est un groupement n-propyl ou un groupement n-butényl.

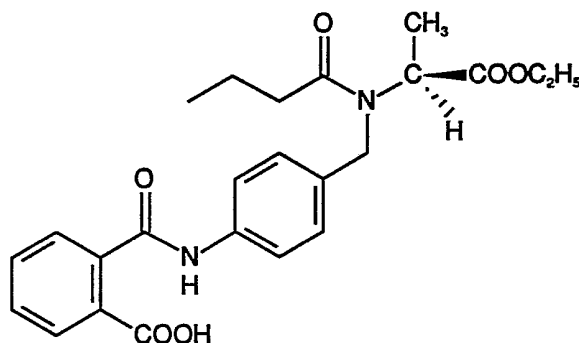
3. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisés en ce que R_2 est un radical méthyl.

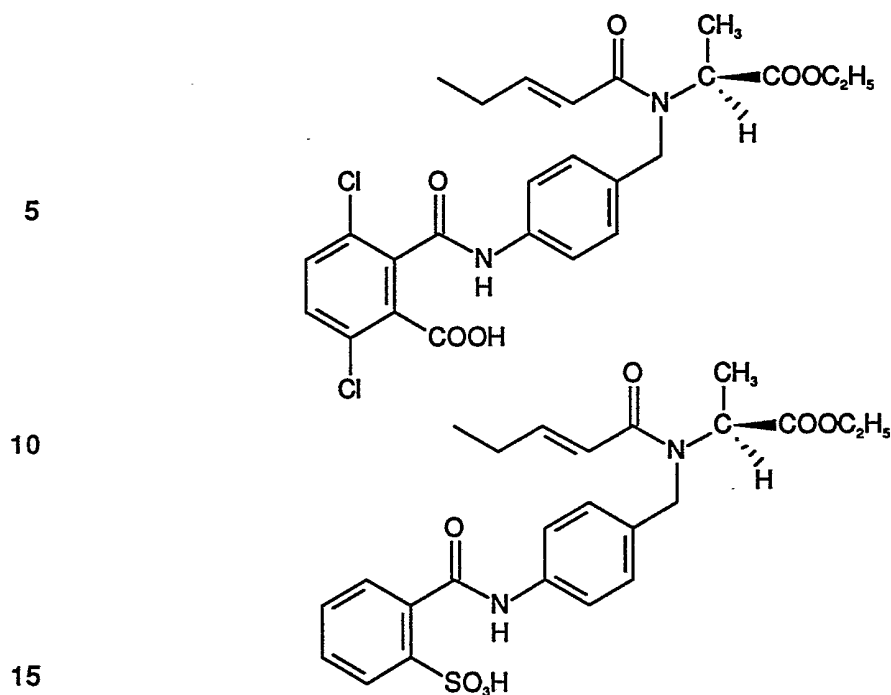
4. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que R_3 est un radical éthyl.

5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R_4 est un groupement carboxy-2 benzoyl amino, un groupement carboxy-2 dichloro-3,6 benzoyl amino ou un groupement sulfoxy-2 benzoyl amino.

6. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce qu'ils sont de configuration S.

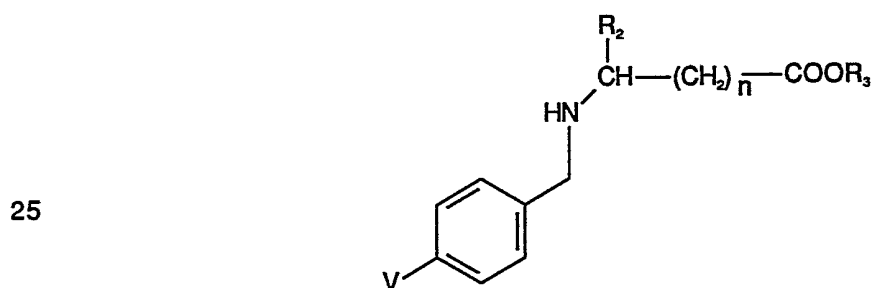
7. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les dérivés de formule :





8. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'on fait réagir un chlorure d'acide de formule

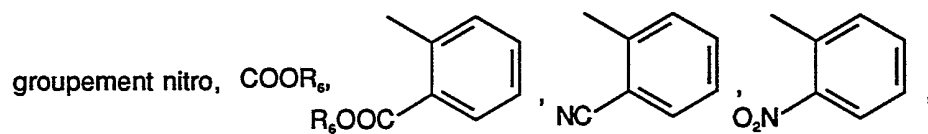
20 $R_1\text{COCl}$, R_1 étant défini comme ci-dessus sur une amine de formule (IV)



Formule (IV)

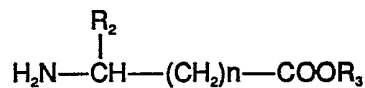
dans laquelle R_2 , R_3 et n sont définis comme ci-dessus et V peut représenter un

30

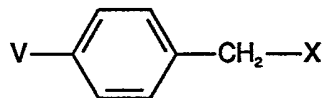


35 9. Procédé de préparation selon la revendication 8, caractérisé en ce que, pour préparer

les amines de formule (IV) on fait réagir une amine de formule (III)

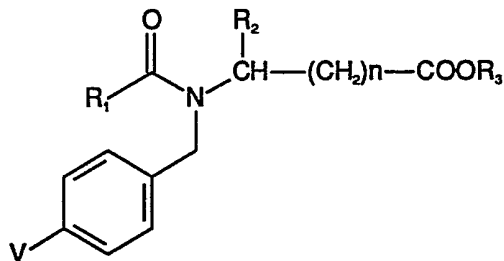


5 sur un dérivé halogéné de formule II



10 dans lesquelles R_2 , R_3 , n et V sont définis comme ci-dessus et X représente un atome d'halogène, optimalement chlore ou brome, par chauffage dans un solvant comme une cétone, un alcool ou le toluène en présence d'une amine tertiaire comme la triéthylamine ou en présence de pyridine à une température comprise entre 50 et 150°C.

15 10. Intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VI) :



20

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n et V sont définis comme ci-dessus.

25 11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7, ou l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable, en association avec un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

30 12. Composition pharmaceutique à activité antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable, en association avec un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

35 13. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule

(I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la composition pharmaceutique est formulée sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 à 400 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,01 à 50 mg.

10

15

20

25

30

35

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE

**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche**

FR 9106596
FA 460471

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 148 752 (G.D. SEARLE & CO.) * Page 27, exemples 17,18; revendication 1 * ---	1-7,10
A	EP-A-0 262 399 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) * Page 19, exemple 3j * -----	1-7,10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C15) C 07 C 233/00 C 07 C 255/00 C 07 C 309/00 C 07 D 257/00
Date d'achèvement de la recherche 21-01-1992		Examinateur ZAROKOSTAS K.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite D : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		