

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑫

N° 82 06899

Se référant : au brevet d'invention n° 80 22438 du 21 octobre 1980.

⑤④ Acides aza bicyclo heptane carboxyliques substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 471/18; A 61 K 31/445.

⑫② Date de dépôt..... 22 avril 1982.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 43 du 28-10-1983.

⑦① Déposant : SCIENCE UNION & CIE, SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE. — FR.

⑦② Invention de : Michel Vincent, Georges Remond et Michel Laubie.

⑦③ Titulaire : SOCIETE ADIR. — FR.

⑦④ Mandataire : Jeannine Bregonzio,
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine.

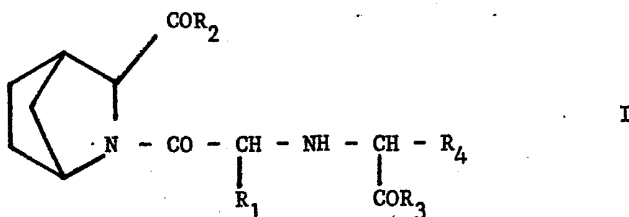
Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

- 1 -

La présente invention, qui est une première addition à la demande de brevet N° 80.22438, concerne des acides azabicycloheptane carboxyliques substitués, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Le brevet principal a pour objet des acides azabicycloalcane carboxyliques, en particulier aza-bicyclo-octane carboxyliques, pouvant porter des substituants variés. Or on a maintenant constaté que certains dérivés de l'aza-bicyclo-heptane ont des propriétés pharmacologiques excep-

10 Les composés selon l'invention répondent à la formule générale :



dans laquelle :

15 R_1 représente un groupe alkyle inférieur ;
 R_2 représente un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur ;
 R_3 représente un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur, et
 R_4 représente un groupe alkyle ou phénylalkyle ayant au plus et au total 8 atomes de carbone, ainsi que leurs sels obtenus avec
 20 sels d'addition à des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement compatibles.

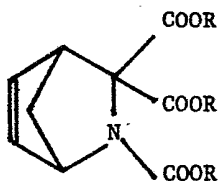
Les composés de formule (I) comportent au moins 5 atomes de carbone asymétrique. Les composés racémiques peuvent être dédoublés en leurs mélanges de diastéréoisomères ou d'épimères, ou dédoublés en

- 2 -

leurs énantiomères de manière connue. Ces divers isomères font partie de l'invention de même que les composés racémiques.

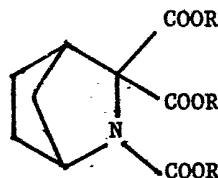
On peut préparer les composés de l'invention par hydrogénation d'un triester de formule :

5



II

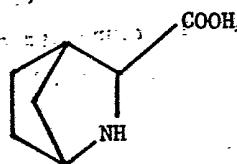
dans laquelle R représente un groupe alkyle inférieur, en particulier éthyle, de manière à obtenir le dérivé saturé correspondant de formule :



III

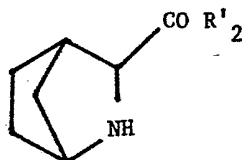
10

dans laquelle R a la même signification que dans la formule II, et que l'on hydrolyse et décarboxyle au moyen d'un acide fort pour obtenir l'acide aza-2 bicyclo [2,2,1] heptane carboxyliques-3 de formule :



IV

on estérifie cet acide par un alcool R'_2OH pour obtenir l'ester de formule :

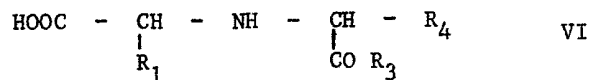


V

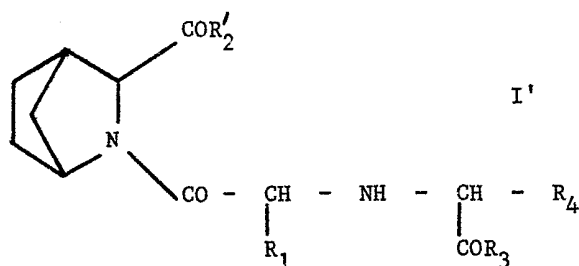
15

- 3 -

dans laquelle R'_2 représente un groupe alcoxy inférieur ou benzyloxy et l'on condense ce dernier avec un amino-acide de formule :



5 dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I, ou l'un de ses dérivés fonctionnels, de manière à obtenir un composé, de formule :



10 dans laquelle R_1 , R'_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que ci-dessus, que l'on peut hydrogénélyser et/ou saponifier pour obtenir respectivement le monoacide (formule I ; $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{alcoxy}$) ou le diacide correspondant (I ; $R_2=R_3=\text{OH}$).

Le triester de formule II a été obtenu selon la méthode décrite par D. VOR DER BRUCK, R. BUHLER et H. PLIENINGER, (Tetr. 28, p; 791-95 (1972)). Son hydrogénation en un composé (III) est avantageusement effectuée à température ambiante dans un solvant neutre en présence d'un catalyseur tel que Pd sur charbon à 10 %.

20 L'hydrolyse et la décarboxylation du composé (III) en acide (IV) peuvent être effectuées à l'aide de HBr aqueux dans l'acide acétique au reflux. L'esterification de l'acide (IV) est avantageusement réalisée à l'aide de chlorure de thionyle dans l'alcool $R'_2\text{OH}$ servant de réactif et de solvant.

25 La condensation des dérivés V et VI peut être réalisée au moyen d'hydroxybenzotriazole et de dicyclohexylcarbodiimide dans des solvants inertes (diméthylformamide ; chloroforme, etc.) L'étape facultative d'hydrogénation d'un diester (I') peut être effectuée comme celle du compo-

- 4 -

sé (III) (voir ci-dessus) et l'étape facultative de saponification est aussi effectuée de manière habituelle à l'aide d'une base forte.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés selon l'invention.

5 EXEMPLE 1 :

(1 RS, 3 RS, 4 RS) (2S) [(1S) ethoxy carbonyl-1 butylamino] -2 oxo-1 propyl} -2 aza-2 ethoxy-carbonyl-3 bicyclo [2,2,1] heptane.

- Stade A :
.....

10 3,4 g (0,0115 mol.) de (1RS, 4RS) aza-2 triethoxycarbonyl-2,3,3 bicyclo [2,2,1] heptène-6 préparé selon la méthode décrite par D. VOR DER BRUCK, R. BUHLER et H. PLIENINGER (Tetrahedron. 28 p. 791-795 (1972) sont hydrogénés sous 2 kg de pression en solution dans l'éthanol en présence de 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % pendant 3 heures. Après filtration du catalyseur et concentration à sec du filtrat, il reste 3,2 g (94 %) de
15 (1RS, 4RS) aza-2 triethoxycarbonyl-2,3,3 bicyclo [2,2,1] heptane.

Analyse RMN :

1 H (massif) 4,45 ppm
6 H(q) 3,95 - 4,45 ppm
1 H (massif) 3,1 ppm
20 6 H (massif) 1,3 à 2,2 ppm
9 H(t) 1,3 ppm

I.R. :

C = O (esters) 1740 cm⁻¹
C = O (uréthane) 1705 cm⁻¹

- 5 -

- Stade B :
.....

Un mélange comprenant 32,5 ml d'acide acétique, 16,2 ml d'acide bromhydrique aqueux à 48 % et 6,5g (0,020 mol) de composé préparé au stade A précédent est porté à reflux sous azote pendant 4 heures. Après évaporation à sec du mélange, le résidu est dissous dans l'eau et passé sur 100 ml de résine échangeuse d'ions (Dowex 50 H +). La résine est éluée par 125 ml d'ammoniaque 1,4 N et l'éluat concentré à sec fournit 2 g (68 %) de (1RS, 3RS, 4RS) aza-2 carboxy-3 bicyclo [2,2,1] heptane.

Analyse RMN :

10 2 H (massif) 4,1 ppm
1 H (massif) 3,9 ppm
6 H (m) 1,5-2,0 ppm
2 H -échangeable par D₂O

- Stade C :
.....

15 A une suspension de 1,8 g (0,0127mol) de composé préparé au stade précédent B dans 40 ml d'éthanol anhydre sont ajoutées goutte à goutte, sans dépasser + 5°, 1,9 ml de chlorure de thionyle. La solution obtenue est portée au reflux pendant 2 heures puis concentrée à sec sous vide de la trompe à eau. Après séchage, sous 0,1mm Hg en dessiccateur sur potasse, 2,6g (100 %) de (1RS, 3RS, 4RS) aza-2 ethoxycarbonyl-3 bicyclo [2,2,1] heptane, chlorhydrate, sont obtenus.

Analyse : C₉ H₁₆ Cl NO₂ pM = 205,687

	C	H	N	Cl
calculé %	52,55	7,84	6,80	17,23
25 trouvé	52,55	7,77	6,59	17,13

- 6 -

- Stade D :
.....

1,2 g (0,0058 mol) de dérivé préparé au stade précédent C sont dissous dans 30 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre et la solution additionnée successivement, à température ambiante, de 0,59 g (0,0058 mol) de triéthyl-
5 amine, 1,26 g (0,0058 mol) de N [(S) éthoxy carbonyl-1 butyl]-(S) alanine préparé selon (M. VINCENT, G. REMOND, B. PORTEVIN, B. SERKIZ et M. LAUBIE, Tetrahedron Letters (1982)-Vol. 23 N°16, p. 1677-80), puis de

0,788 g (0,058 mol) d'hydroxy-1 benzotriazole (HOBT) dissous au préalable dans 40 ml de chloroforme. Le mélange est agité pendant 24 heures à tem-
10 pérature ambiante puis concentré à sec sous vide de la trompe à eau.

Le résidu est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle, et après filtration de la dicyclohexylurée formée, lavé successivement par 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium dans l'eau, 50 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium, et de nouveau par des fractions successives de
15 solution saturée de chlorure de sodium jusqu'à neutralité. La phase or-
ganique est séchée sur sulfate de calcium, filtrée et concentrée à sec.

On obtient 1,9 g (89 %) de (1RS, 3RS, 4RS) { (2S) [(1S) éthoxycarbonyl-1 butylamino] -2 oxo-1 propyl } -2 aza-2 éthoxycarbonyl-3 bicyclo [2,2,1]
20 heptane qui est purifié par chromatographie sur silice "Merck SiO_2 F254" en éluant avec de l'acétate d'éthyle.

Analyse $\text{C}_{19} \text{H}_{32} \text{N}_2 \text{O}_5$ pM = 368,477 :

	C	H	N
calculé %	61,93	8,75	7,60
trouvé %	61,80	8,58	7,66

25 Spectres I.R. :

- CO (ester) 1740-1720 cm^{-1}
- CO (amide tertiaire) 1630 cm^{-1}

- 7 -

- C-O-C- 1100 cm^{-1}
 - C-O-C- 1025 cm^{-1}

EXEMPLE 2 :

5 (1RS, 3RS, 4RS) $\left\{ (2S) \left[(1S) \text{ carboxy-1 butylamino} \right] -2 \text{ oxo-1 propyl} \right\} -2$
 aza-2 carboxy-3 bicyclo $[2,2,1]$ heptane.

0,2 g (0,00054 mol) de diester préparé à l'exemple 1 sont
 dissous dans un mélange comprenant 10 ml de soude décinormale (0,001 mol)
 et 10 ml d'éthanol. La solution obtenue est chauffée à 40° sur un bain
 marie pendant 6 heures. Après concentration à sec, le résidu est redissous
 10 dans 25 ml d'eau distillée et extrait par trois fois 10 ml d'éther pour
 éliminer l'excès d'ester non saponifié. La phase aqueuse est lyophilisée
 et fournit 0,18 g de produit attendu.

Analyses spectre I.R. :

15 - disparition des bandes CO (ester.) 1720-1740 cm^{-1}
 - apparition des bandes COO-(carboxylate) à 1610 cm^{-1}

EXEMPLE 3 :

(1RS, 3RS, 4RS) $\left\{ (2S) \left[(1S) \text{ éthoxycarbonyl-1 phenyl-3 propylamino} \right] -2 \right.$
 oxo-1 propyl $\left. \right\} -2 \text{ aza-2 éthoxycarbonyl-3 bicyclo } [2,2,1] \text{ heptane.}$

20 En opérant à partir de 1,2 g (0,0058 mol) de (1RS, 3RS, 4RS)
 aza-2 éthoxycarbonyl-3 bicyclo $[2,2,1]$ heptane, chlorhydrate, et de 1,83 g
 (0,0058 mol) de N-[(S) éthoxycarbonyl-1 phenyl-3 propyl]-(S) alanine,
 selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade D, on obtient 2,02 (75 %)
 de produit attendu après purification par chromatographie.

Analyses spectre I.R.

- 8 -

- CO (ester) 1730 cm⁻¹
- CO (amide tertiaire) 1630 cm⁻¹

EXEMPLE 4 :

5 (1RS, 3RS, 4RS) { (2S) [(1S) éthoxycarbonyl-1 phenyl-3 propylamino] -2
oxo-1 propyl } -2 aza-2 carboxy-3 bicyclo [2,2,1] heptane.

En opérant selon le procédé de l'exemple 1, à partir de
(1RS, 3RS, 4RS) aza-2 carboxy-3 bicyclo [2,2,1] heptane, on obtient :

10 - par estérification à l'aide d'alcool benzylique, l'ester corres-
pondant ou (1RS, 3RS, 4RS) aza-2 benzyloxycarbonyl-3 bicyclo [2,2,1]
heptane, chlorhydrate

- par couplage de l'ester benzylique précédent avec la N [(S) etho-
xycarbonyl-1 phenyl-3 propyl] (S) alanine, 1e (1RS, 3RS, 4RS) { (2S) [(1S)
éthoxycarbonyl-1 phenyl-3 propylamino] -2 oxo-1 propyl } -2 aza-2 benzy-
loxy carbonyl-3 bicyclo [2,2,1] heptane.

15 Ce dernier composé est soumis à une hydrogénolyse cata-
lysée par le charbon palladié à 10 % sous 2 Kg de pression et fournit
quantitativement le produit attendu.

Analyse spectre I.R. :

20 - CO (ester) 1730 cm⁻¹
- CO (acide) 1720 cm⁻¹
- CO (amide tertiaire) 1600-1650 cm⁻¹

Etude pharmacologique des composés de l'invention.

Les composés selon l'invention ont été testés par l'admi-
nistration i.v. ou p.o. sur le chien éveillé.

La pression artérielle des chiens a été mesurée par un capteur de pression ("Statham P 23 Db") après cathétérisation de l'aorte par l'intermédiaire de l'artère fémorale. L'enregistrement est réalisée par un appareil enregistreur ("Brush 400").

5 L'angiotensine I et l'angiotensine II sont injectées aux animaux par voie intra-veineuse à la dose de 0,3 μ /kg. On établit une courbe dose/activité pour chacune de ces hormones. On administre ensuite les composés selon l'invention par voie orale ou intra-veineuse à la dose de 1 à 10 mg/kg. On établit ensuite une deuxième courbe dose/activité pour l'angiotensine I et pour l'angiotensine II après administration du produit essayé.

15 On constate une inhibition de l'activité hypertensive allant de 50 à 100 % après 30 à 90 minutes et se maintenant de 40 à 80 % à plus de 6 H après l'administration. Certains composés restent actifs après 24 H, ce qui n'est le cas d'aucun composé de ce type connu jusqu'à présent. Par ailleurs, les composés de l'invention sont dépourvus de toxicité aiguë (DL₀ 500 m/kg i.p. souris.)

20 Les composés selon l'invention ainsi que leurs sels sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II par une inhibition de l'enzyme de conversion.

25 Les composés selon l'invention ont une action inhibitrice sur les enzymes comme les carboxypolypeptidases ou les enképhalinases. Leur emploi en thérapeutique permet donc de réduire ou même de supprimer l'action de ces enzymes, en agissant sur un des mécanismes directement responsables de l'hypertension ou de l'insuffisance cardiaque.

L'invention se rapporte donc à l'emploi en thérapeutique des composés de formule générale (I) et de leurs sels, notamment pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

- 10 -

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale I ou un de ses sels d'addition, avec un excipient inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

5 En vue de l'emploi en thérapeutique, les composés de formule générale (I) ou leurs sels sont présentés sous des formes pharmaceutiques convenant pour l'administration par voie intraveineuse ou orale. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment, outre le principe actif, un ou plusieurs excipients inertes, non-toxiques
10 convenant pour l'usage pharmaceutique et/ou un agent liant, un agent aromatisant, un agent de délitement, un agent édulcorant, un agent lubrifiant ou bien encore un véhicule liquide adapté à l'administration par voie intraveineuse.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir un autre principe actif d'action synergique ou complémentaire. Parmi ces derniers principes actifs, on pourra citer un diurétique et, notamment, un salurétique, comme par exemple un thiazide, un dihydrothiazide, un chloro sulfamide, un acide dihydrobenzofuran 2-carboxylique ou un dérivé de l'acide phénoxy acétique. Des
20 exemples de tels composés sont la N (3'-chloro 4'- sulfamyl benzamido)2-méthyl indoline, l'acide éthacrynique, le furosémide.

On pourra également ajouter une substance- α -adrénolylique, un β -bloqueur, un antagoniste calcique ou un agoniste des récepteurs dopaminergiques vasculaires.

25 La posologie utile peut varier largement en fonction de l'âge, du poids du patient de la sévérité de l'indication thérapeutique ainsi que la voie d'administration. La voie d'administration préférée est la voie orale mais la voie intraveineuses est également parfaitement appropriée au traitement de l'hypertension.

- 11 -

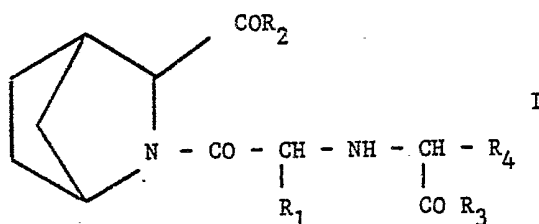
D'une manière générale, la posologie quotidienne sera de préférence entre 5 et 100 mg en une seule prise.

Exemple de Formulation :

5	(1RS, 3RS,4RS) { (2S) [(1S) ethoxycarbonyl-1 phenyl-3 propylamino] -2 oxo-1 propyl } -2 aza-2 carboxy-3 bicyclo [2,2,1] heptane.....	20 g
	amidon de blé.....	105 g
	amidon de maïs.....	90 g
	caséine formolé.....	20 g
	stéarate de magnésium.....	15 g
10	talc.....	20 g
	pour 1000 comprimés.	

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

- 1) Acides azabicycloheptane carboxyliques substitués selon la revendication 1 du brevet principal et répondant à la formule générale :



5 dans laquelle :

- R_1 représente un groupe alkyle inférieur ;
 R_2 représente un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur ;
 R_3 représente un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur, et
 R_4 représente un groupe alkyle ou phénylalkyle ayant au
 10 plus et au total 8 atomes de carbone,

sous forme racémique ou d'isomères optiques,

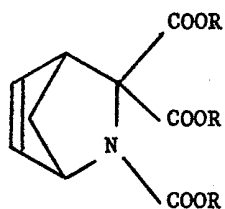
ainsi que leurs sels obtenus avec des bases minérales ou organiques thérapeutiquement compatibles, ou leurs sels d'addition à des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement compatibles.

- 15 2) (1RS, 3RS, 4RS) { (2S) [(1S) carboxy-1 butylamino] -2 oxo-1 propyl } -2 aza -2 carboxy-3 bicyclo [2,2,1] heptane, ses esters mono- et diéthyliques et leurs isomères (S).

- 20 3) (1RS, 3RS, 4RS) { (2S) [(1S) carboxy-1 phényl-3 propylamino] -2 oxo-1 propyl } -2 aza-2 carboxy - 3 bicyclo [2,2,1] heptane, ses esters mono- et diéthyliques et leurs isomères (S).

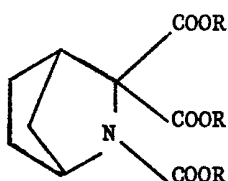
- 4) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on hydrogène un triester de formule :

- 13 -



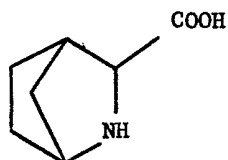
II

dans laquelle R représente un groupe alkyle inférieur, en particulier éthyle, de manière à obtenir le dérivé saturé correspondant de formule :



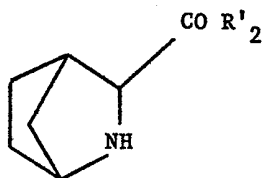
III

- 5 dans laquelle R a la même signification que dans la formule II, et que l'on hydrolyse et décarboxyle au moyen d'un acide fort pour obtenir l'acide aza-2 bicyclo [2,2,1] heptane carboxylique -3 de formule :



IV

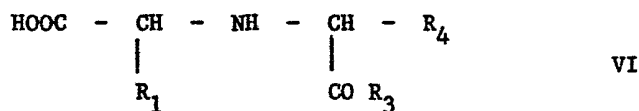
- 10 on estérifie cet acide par un alcool R'_2OH pour obtenir l'ester de formule :



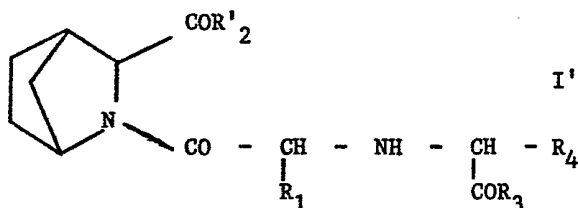
V

dans laquelle R'_2 représente un groupe alcoxy inférieur ou benzyloxy et l'on condense ce dernier avec un amino-acide de formule :

- 14 -



dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I, ou l'un de ses dérivés fonctionnels, de manière à obtenir un composé, de formule :



dans laquelle R_1 , R'_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que ci-dessus, que l'on peut hydrogénélyser et/ou saponifier pour obtenir respectivement le monoacide (formule I ; $\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\text{alcoxy}$) ou le diacide correspondant (I ; $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OH}$).

- 10 5) Composition pharmaceutique renfermant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ainsi qu'un excipient ou un véhicule inerte pharmaceutiquement acceptable.