

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 8 avril 1983.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 41 du 12 octobre 1984.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : *ETABLISSEMENTS NATIVELLE, société
anonyme.* — FR.

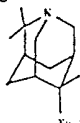
72 Inventeur(s) : François-Xavier Jarreau et Jean-Jacques
Koenig.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Picard.

54 Acylamino-4 aza-1 adamantanes, procédé pour leur préparation et application en thérapeutique.

57 L'invention concerne des acylamino-4 aza-1 adamantanes
représentés par la formule générale I :



dans laquelle R représente un groupe phényle, un groupe
phényle substitué, un groupe pyridyle, un groupe naphthyle, un
groupe tétrahydronaphtyle ou un groupe coumarinyle, et X
représente une liaison simple ou un groupe divalent saturé ou
insaturé de 1 à 3 atomes de carbone, substitué le cas échéant
par un groupe méthyle ou phényle, X n'étant pas une liaison
simple lorsque R est un groupe phényle.

Application en thérapeutique, notamment pour le traitement
des maladies cardiovasculaires.

La présente invention, réalisée dans les laboratoires du CERES - Centre Européen de Recherche Scientifique - concerne de nouveaux dérivés de l'adamantane, et plus particulièrement des dérivés de la série acylamino-4 aza-1 adamantane, leur application en thérapeutique, ainsi qu'un procédé
5 pour leur préparation.

On connaît divers composés comprenant dans leur molécule un noyau de type adamantyle, dont la structure à quatre cycles hexagonaux condensés peut entraîner diverses propriétés physiques et chimiques particulières en raison de sa rigidité stérique. Les dérivés de type aza-adamantane, ou
10 aza-tricyclo 3,3,1 décane, présentant un groupe adamantyle où un atome d'azote est substitué à un atome de carbone en tête de pont, à la jonction de trois des cycles condensés du noyau adamantyle tétracyclique, ont été très peu étudiés. Un exemple de méthode de préparation de tels dérivés du type aza-adamantane est décrit dans le brevet français 2.358.404.

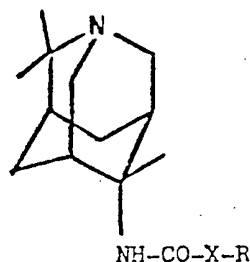
15 La demande de brevet français 81.18682, au nom de la demanderesse décrit des acylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantanes où le groupe carbonyle du groupement acylamino est substitué par un groupe alkyle, phényle, benzyle ou phénéthyle, présentant des propriétés pharmacologiques utiles pour leur application dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

20 L'invention a pour objet de nouveaux acylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantanes susceptibles d'être utilisés en thérapeutique pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de nouveaux dérivés du type acylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

25 L'objet de la présente invention s'étend aussi aux nouveaux médicaments constitués par des dérivés du type acylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane, ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques les contenant, pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

Les nouveaux acylamino-4 aza-1 adamantanes conformes à la présente inven-
30 tion peuvent être représentés par la formule générale (I) ci-dessous:



(I)

dans laquelle R représente un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un groupe pyridyle, un groupe naphthyle, un groupe tétrahydronaphtyle ou un groupe coumarinyle, et X représente une liaison simple ou un groupe divalent saturé ou insaturé de 1 à 3 atomes de carbone, substitué le cas échéant par un groupe méthyle ou phényle, X n'étant pas une liaison simple lorsque R est un groupe phényle.

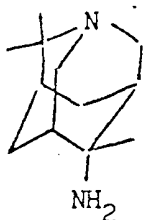
Lorsque R représente un groupe phényle, ce groupe peut porter un ou plusieurs substituants choisis parmi un ou plusieurs atomes d'halogène ou un ou plusieurs groupes alkyle (par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, etc.), hydroxy, alcoxy (par exemple méthoxy, éthoxy, isopropoxy, etc), amino, alkylamino (par exemple isopropylamino), dialkylamino (par exemple diméthylamino, diéthylamino, etc), nitro, cyano, acylamino (par exemple acétylamino), halogénoalkyle (par exemple trifluorométhyle, trichlorométhyle, etc.), pour former par exemple un groupe p-nitrophényle, p-aminophényle, p-diméthylaminophényle, p-acétylaminophényle, p-méthoxyphényle, diméthoxy-3,4 phényle, triméthoxy-2,3,4 phényle, p-hydroxyphényle, dihydroxy-3,4 phényle, p-chlorophényle, m-chlorophényle, dichloro-3,4 phényle, p-trichlorométhylphényle, m-trifluorométhylphényle, p-cyanophényle,

Comme indiqué ci-dessus, X peut représenter une liaison simple, sauf lorsque R est un groupe phényle, ou un groupe divalent. Ce groupe divalent comporte 1 à 3 atomes de carbone et peut être saturé ou insaturé. Il peut être constitué par exemple par un groupe méthylène, éthylène, triméthylène, ou une chaîne carbonée comportant une liaison éthylénique ou acétylénique, et par exemple un groupe vinylène ou éthynylène. Le groupe divalent peut être substitué par un groupe méthyle ou phényle pour former par exemple un groupe divalent propylène ou phényl-éthylène.

L'invention concerne de préférence les composés de formule générale (I) dans laquelle R est un groupe pyridyl-4, pyridyl-3, ou phényle substitué et X est une liaison simple ou un groupe divalent $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$, et les composés où X est une liaison simple et R est un groupe naphthyle, 5 tétrahydronaphtyle ou coumarinyle.

L'invention concerne également les sels des dérivés du type acylamino-4 aza-1 adamantane, représentés par la formule générale (I) ci-dessus, et en particulier les sels pharmaceutiquement acceptables, obtenus en faisant réagir un acide minéral ou organique sur le dérivé de formule (I) comme 10 base. Cette réaction de salification peut s'effectuer suivant les méthodes usuelles de la technique, en faisant réagir l'acide et le dérivé du type acylamino-4 aza-1 adamantane de formule (I) en proportions sensiblement stoechiométriques, dans un solvant approprié tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le chlorure de 15 méthylène, l'éther éthylique, l'acétate d'éthyle, etc. L'acide peut être par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide phosphorique, l'acide oxalique, l'acide formique, l'acide sulfurique, l'acide maléique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, etc.

Les nouveaux acylamino-4 aza-1 triméthyl-4,8,8 adamantanes suivant l'in- 20 vention peuvent être obtenus à partir de l' amino-4 aza-1 triméthyl-4,8,8 adamantane de formule générale (II) ci-dessous:



par réaction d'acylation, dans un solvant approprié, au moyen d'un acide, un chlorure d'acide, un ester ou un anhydride de structure appropriée.

Dans la réaction d'acylation de l'amine de formule générale (II), on peut 25 utiliser notamment l'acide isonicotinique, l'acide p-chlorocinnamique, l'acide m-trifluorométhylcinnamique, l'acide naphthalène carboxylique, l'acide coumarine carboxylique, l'anhydride phénylpropionique, l'anhydride

p-chloro-phénylpropionique, le chlorure d'acide cinnamique.

Tous les solvants utilisés couramment dans les réactions d'acylation peuvent convenir pour la préparation des dérivés conformes à l'invention, notamment un éther tel que l'éther diéthylique, la tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré tel que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le chlorure de méthylène, ou un ester tel que l'acétate d'éthyle. Suivant l'invention on utilise de préférence le chlorure de méthylène et le chloroforme.

La réaction d'acylation de l'amino-4 aza-1 triméthyl-4,8,8 adamantane de formule (II) s'effectue à froid, et il peut être avantageux de dissoudre les produits de départ dans un solvant refroidi sur bain de glace ou sur bain d'eau froide, et de laisser la température s'élever lentement au cours de la réaction.

Afin de faciliter la réaction d'acylation, notamment lorsque l'agent d'acylation est un acide tel que l'acide p-chlorocinnamique, l'acide naphthalène carboxylique, etc., il est avantageux d'ajouter au milieu réactionnel du N-hydroxysuccinimide et du dicyclohexylcarbodiimide. Les quantités utilisées peuvent être par exemple de l'ordre de 1 à 2 moles de N-hydroxysuccinimide et de 1 à 3 moles de dicyclohexylcarbodiimide pour 1 à 2 moles d'acide et 1 mole d'amino-4 aza-1 triméthyl-4,8,8 adamantane de formule (II).

Le cas échéant, la base obtenue peut être salifiée, comme indiqué ci-dessus, ou transformée par modification d'un substituant. Par exemple le dérivé de formule (I) où R est un groupe pyridyle et X est $-\text{CH}=\text{CH}-$, obtenu par action de l'acide pyridyl acrylique sur l'amine de formule (II), peut être réduit par hydrogénation catalytique pour le transformer en dérivé correspondant où R est un groupe pyridyle et X est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

L'amino-4 aza-1 triméthyl-4,8,8 adamantane de formule générale (II) est un produit connu, décrit dans le brevet français 2.358.404, que l'on peut préparer à partir d'un pinène traité par un sel mercurique et un nitrile en milieu anhydre pour obtenir une imine bicyclique qui est réduite en amine, puis cyclisée par action d'un aldéhyde pour procurer l'azaadamantane de formule (II).

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention plus en détail sans en limiter la portée.

EXEMPLE 1

N-cinnamoylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

- 5 On dissout 4,0g d' amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane dans 40ml de chlorure de méthylène, et on ajoute successivement 3,4g, puis 0,5g de chlorure d'acide cinnamique, le mélange réactionnel étant maintenu sous agitation sur bain de glace.

Après filtration du précipité formé, redissolution dans l'eau, puis alcali-
10 nisation, on filtre, on sèche, suivant les techniques usuelles, et on purifie le précipité par recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau.

On obtient ainsi des cristaux de N-cinnamoylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane dont le point de fusion est $F = 153-154^{\circ}\text{C}$.

- 15 Spectre IR (Nujol) $\nu = 3290, 1660, 1620, 1540, 1345, 1215, 985 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 2

N-(p-hydroxyphényl-3 propionyl) amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane.

- A une solution de 7,0g d'acide p-hydroxyphényl-3 propionique dans 70ml
20 d'éthanol à 95° , on ajoute 12ml de lessive de potasse, puis 12ml de chlorure de benzyle, goutte à goutte, en agitant. On chauffe à reflux pendant une heure, puis on ajoute 30ml d'eau et 4,5ml de lessive de potasse, et on maintient à reflux pendant 30 minutes.

- On élimine l'éthanol par évaporation sous vide, on noie avec de l'eau, on
25 acidifie et on extrait par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol. Après cristallisation dans l'acétone, on obtient 9,8g d'acide

p-benzyloxyphényl-3 propionique (rendement: 90%) dont le point de fusion est $F = 123-125^{\circ}\text{C}$.

On fait réagir 7,9g de l'acide obtenu ci-dessus avec 5,0g d'amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane en présence de 3,6g de N-hydroxysuccinimide et 8,0g de dicycloxylcarbodiimide, ajoutés progressivement dans 90ml de chlorure de méthylène. La réaction est effectuée sur bain de glace.

Après réaction, on ajoute 50ml de lessive de soude diluée, on décante et on lave à l'eau. La fraction basique est cristallisée dans l'acétate d'éthyle pour procurer 9,2g de N-(p-benzyloxyphényl-3 propionyl) amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane (rendement 82%) dont le point de fusion est $F = 130-135^{\circ}\text{C}$.

L'hydrogénation catalytique de 8,5g du composé ci-dessus dans 100ml de méthanol en présence de 850mg de palladium sur carbone (10%) fournit, après cristallisation dans l'éthanol, 5,7g de N-(p-hydroxyphényl-3 propionyl)amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

Point de fusion $F = 242-244^{\circ}\text{C}$.

Le produit ci-dessus est transformé en son chlorhydrate par les techniques usuelles, par action de l'acide chlorhydrique concentré dans l'éthanol.

Point de fusion $F = 254-258^{\circ}\text{C}$.

Spectre I.R. (Nujol) $\nu =$ 3290, 2730, 2660, 2570, 1830, 1640, 1615, 1590, 1530, 1515, 1275, 1265, 990, 965, 825, 790, 705 et 650cm^{-1} .

EXEMPLE 3

N-p-chlorocinnamoylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

On fait réagir 9,0g d'amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane avec 11,9g

d'acide p-chlorocinnamique, en maintenant sous agitation, sur bain de glace, en présence de 8,2g de N-hydroxysuccinimide et de 16,5g de dicyclohexylcarbodiimide dans 150ml de chlorure de méthylène pendant environ 48 heures.

- 5 On obtient ainsi 12,9g de cristaux de N-p-chlorocinnamoylamino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane (rendement 78%), recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion F = 176-179°C.

10 Spectre IR (Nujol) ν = 3310, 3120, 3040, 1660, 1620, 1590, 1570, 1530, 1515, 1490 cm^{-1} .

EXEMPLE 4

N-(p-chlorophényl-3 propionyl)amino-4
triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane

- 15 On procède comme dans l'exemple 3 en faisant réagir 4,5g d'amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane avec 6,2g d'acide p-chlorophényl-3 propionique en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de N-hydroxysuccinimide dans le chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 7,1g de cristaux purs du produit précité (rendement 85%) recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

- 20 Point de fusion F = 172-174°C.

On prépare le tartrate correspondant par action de l'acide tartrique dans l'éthanol, et cristallisation dans l'eau.

Point de fusion F = 152-162°C (fusion pâteuse).

Spectre IR (Nujol) ν = 3290, 1635, 1550, 1490 cm^{-1} . (base)

EXEMPLE 5

Chlorométhylate de
N-(phényl-3 propionyl)amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane.

- 5 On procède comme dans l'exemple 1 en faisant réagir l'amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane avec du chlorure d'acide propionique dans l'éthanol.

On transforme le produit obtenu en son iodométhylate par action du iodure de méthyle dans l'éthanol. Le iodométhylate est transformé en chlorométhylate par dissolution dans une résine échangeuse d'ion de type
10 Amberlite IRA 400-Cl (Prolabo), dans le méthanol. Le chlorométhylate cristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : $F > 260^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (Nujol) $\nu =$ 3400, 3250, 3080, 1655, 1635, 1570, 740 et
15 695 cm^{-1} .

EXEMPLE 6

N-isonicotinoylamino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane

- On procède comme dans l'exemple 3 en faisant réagir 5,1g d'amino-4
20 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane avec 4,8g d'acide isonicotinique en présence de N-hydroxysuccinimide et de dicyclohexylcarbodiimide.

Le produit recherché est obtenu avec un rendement de 76%.

Par action de l'acide chlorhydrique dans le méthanol, on obtient le dichlorhydrate qui précipite.

- 25 Point de fusion $F > 260^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (Nujol) $\nu =$ 3450, 3250, 1640, 1600, 1550, 1500 cm^{-1} .

EXEMPLE 7

N-(β -pyridyl-3' acryloyl)amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane.

On procède comme dans l'exemple 1 à partir de 9,9g d'aminoazaadamantane et
5 10,7g d'acide β -pyridyl-3' acrylique en présence de dicyclohexylcarbo-
diimide et de N-hydroxysuccinimide.

Le produit recherché est obtenu avec un rendement de 65%, après crista-
llisation dans l'éther isopropylique.

Point de fusion F = 137°C.

10 On prépare le dimaléate dans l'éthanol par action de l'acide maléique,
évaporation à sec, trituration de la poudre avec de l'éther isopropylique
et cristallisation dans l'éthanol.

Spectre IR (Nujol) ν = 3390, 3250, 3050, 1660, 1620, 1590, 1550cm⁻¹.

EXEMPLE 8

15 N-(β -pyridyl-3' propionyl)amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane

Le produit précité est obtenu par hydrogénation catalytique du produit de
l'exemple 7 au moyen d'un catalyseur au palladium sur carbone (10%)
suivant les techniques usuelles.

20 Point de fusion F = 165°C (benzène).

Le maléate correspondant est préparé dans l'éthanol d'où il est précipité.

Point de fusion F = 129°C (décomposition).

Spectre IR (Nujol) ν = 3240, 3200, 3050, 1660, 1550cm⁻¹.

EXEMPLE 9

N-(naphtalène carboxyl-2')amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane.

On procède comme dans l'exemple 3 en faisant réagir 3,5g d' aminoazaadamantane avec 7,5g d'acide naphtalène carboxylique-2 en présence de 2,5g de N-hydroxysuccinimide et de 13,0g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100ml de chlorure de méthylène.

Le produit recherché cristallise dans l'acétate d'éthyle (rendement: 70%).

Point de fusion F = 173-175°C.

10. Chromatographie sur couche mince $R_f = 0,35$.
(eluant: CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 85-15-2).

EXEMPLE 10

N-(tetrahydro-1',2',3',4' naphtalène carboxyl-2')
amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

- 15 On procède comme dans l'exemple 3 en faisant réagir 3,5g d' aminoazaadamantane avec 4,8g d'acide tetrahydro-1,2,3,4 naphtalène carboxylique en présence de 16,9g de dicyclohexylcarbodiimide et de 3,2g de N-hydroxysuccinimide dans 120ml de chlorure de méthylène.

- 20 Le produit isolé est purifié par chromatographie sur colonne de silice Merk 60H en utilisant comme solvant un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (86-14-1) pour fournir 1,9g de résidu qui, après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, fournit 1,7g du produit recherché.

Point de fusion F = 207-209°C.

- 25 On prépare le chlorhydrate correspondant par action de l'acide chlorhydrique concentré à froid dans l'éthanol.

Point de fusion $F > 260^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3320, 3060, 1645, 1535, 740\text{cm}^{-1}$. (base)

EXEMPLE 11

N-(coumarine carboxyl-3')amino-4 triméthyl-4,8,8
5 aza-1 adamantane.

On procède comme dans l'exemple 3 en faisant réagir 3,5g d'aminoazaadamantane avec 4,2g d'acide coumarine carboxylique-3 en présence de 2,5g de N-hydroxysuccinimide et de 5,2g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100ml de chlorure de méthylène.

10 On obtient 5,7g du produit recherché, après cristallisation dans l'éthanol absolu (rendement: 86%).

Point de fusion $230-234^{\circ}\text{C}$.

Le chlorhydrate est préparé par précipitation dans l'éthanol, par action de l'acide chlorhydrique concentré.

15 Point de fusion $F > 260^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (Nujol) $\nu = 3330, 3310, 3035, 2995, 1700, 1650, 1605, 1560,$
1525, 795, 755cm^{-1} . (base)

EXEMPLE 12

N-(m-trifluorométhylphényl-3' propionyl)amino-4
20 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane

On fait réagir 4,0g d'aminoazaadamantane avec 6,5g d'acide m-trifluorométhylcinnamique en présence de 3,5g de N-hydroxysuccinimide et de 9,2g de dicyclohexylcarbodiimide dans 80ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi 7,3g (rendement 90%) de cristaux de N-(m-trifluorométhyl-

cinnamoyl)amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane, recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

L'hydrogénation catalytique du produit obtenu comme indiqué ci-dessus, en présence de palladium sur carbone (10%), fournit avec un rendement quantitatif le N-(m-trifluorométhylphényl-3' propionyl)amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane sous forme de produit huileux incolore qui est purifié et qui précipite dans l'éther isopropylique.

Point de fusion F = 60-66°C.

On prépare le tartrate correspondant par action de l'acide tartrique dans l'éthanol, suivie d'une précipitation dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion F = 146-150°C.

Spectre IR (Nujol) ν = 3290, 3230, 3180, 1640, 1570, 1120 cm^{-1} (base).

EXEMPLE 13

N-(m-chlorophényl-3' propionyl)amino-4 triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

On procède comme dans l'exemple 12 à partir d'acide dichlorocinnamique que l'on fait réagir avec l'aminoazaadamantane en présence de N-hydroxysuccinimide et de dicyclohexylcarbodiimide puis on effectue une hydrogénation catalytique pour obtenir le produit recherché qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion F = 124-126°C.

Spectre IR (Nujol) ν = 3290, 1635, 1545 cm^{-1} .

EXEMPLE 14

N-(p-diméthylaminophényl-3' propionyl)amino-4
triméthyl-4,8,8, aza-1 adamantane

5 On procède comme dans l'exemple 12 à partir d'acide p-diméthylamino-cinnamique que l'on fait réagir avec l'aminoazaadamantane en présence de N-hydroxysuccinimide et de dicyclohexylcarbodiimide puis on effectue une hydrogénation catalytique pour obtenir le produit recherché qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion F = 170-174°C.

10 Spectre IR (Nujol) $\nu =$ 3300, 3180, 3050, 1640, 1615, 1565, 1520, 1380cm⁻¹.

EXEMPLE 15

N-(dichloro-3",4" phényl-3' propionyl)amino-4
triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane.

15 On fait réagir 4,5g d'aminoazaadamantane avec 7,4g d'acide dichloro-3',4' phényl-3 propionique en présence de 3,8g de N-hydroxysuccinimide et de 18,5g de dicyclohexylcarbodiimide dans 120ml de chlorure de méthylène.

On obtient ainsi le produit recherché, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

20 Point de fusion F = 86-92°C.

Spectre IR (Nujol) $\nu =$ 3300, 3220, 3180, 3040, 1640, 1560cm⁻¹.

EXEMPLE 16

N-(triméthoxy-2",3",4" phényl-3' propionyl)amino-4
triméthyl-4,8,8 aza-1 adamantane

On procède comme dans l'exemple 15 à partir d'acide triméthoxy-2',3',4',
5 phényl-3 propionique et le produit recherché est obtenu sous forme de
cristaux cristallisant dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion F = 98-100°C.

Spectre IR (Nujol) ν = 3580, 3300, 3280, 3160, 1660, 1600, 1550,
1490, 1095, 1085 cm^{-1} .

EXEMPLE 17

10

N-(phényl-3' butyryl)amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane

On procède comme dans l'exemple 15 à partir d'acide phényl-3 butyrique
pour obtenir le produit recherché qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

15 Point de fusion F = 136-138°C.

Spectre IR (Nujol) ν = 3300, 1640, 1570, 1540 cm^{-1} .

EXEMPLE 18

N-(diphényl-2',2' acétyl)amino-4 triméthyl-4,8,8
aza-1 adamantane

20 On procède comme dans l'exemple 15 à partir d'acide diphénylacétique pour
obtenir le produit recherché qui cristallise dans l'éthanol.

Point de fusion F = 219-223°C.

Spectre IR (Nujol) ν = 3290, 3050, 2990, 1665, 1645, 1545, 1490,
725, 690 cm^{-1} .

Les expérimentations effectuées sur les acylamino-4 aza-1 adamantanes conformes à la présente invention ont fait apparaître d'intéressantes propriétés toxicologiques et pharmacologiques, qui démontrent leur application possible en thérapeutique humaine et vétérinaire.

5 Etude toxicologique

La toxicité aiguë des dérivés de l'invention a été étudiée par administration intrapéritonéale (I.P.) à la souris (10 animaux, 5 mâles et 5 femelles par dose) et calcul de la dose léthale 50 (DL 50) selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon (J.Pharmacol. 1949, 96, 99-113). Le tableau 1 présente les valeurs de DL 50 de dérivés dont la préparation est décrite dans les exemples.

TABEAU 1

	Exemple n°	DL 50 I.P. (mg/kg)
15	2	300
	4	250
	6	400
	10	150
20	12	200
	14	365
	16	300
	18	300

Propriétés pharmacologiques

25 A. Tolérance hémodynamique

La tolérance hémodynamique des dérivés de l'invention a été étudiée chez le chien anesthésié au pentobarbital sodique. Les pressions endocavitaires sont mesurées à l'aide de cathéters reliés à des capteurs Statham tandis que l'enregistrement de l'électrocardiogramme (E.C.G.) externe permet la mesure de la fréquence cardiaque. Le débit cardiaque est mesuré à l'aide d'un capteur électromagnétique placé sur l'aorte à son origine. Les résistances périphériques totales R sont calculées à partir de la valeur de la pression aortique moyenne ($\bar{P}$) et du débit cardiaque (Q) selon la relation $R = \bar{P}/Q$.

Après mesure des paramètres en période contrôle, les dérivés sont injectés par voie intraveineuse en doses cumulatives (30 minutes d'intervalle entre les doses). Les variations des paramètres par rapport à la période contrôle sont mesurées entre 20 et 30 minutes après chaque injection et exprimées en pourcentage de variation par rapport au contrôle.

Cette étude de tolérance hémodynamique montre que:

- la pression artérielle systolique diminue généralement de 10 à 30%;
- la fréquence cardiaque diminue modérément;
- le débit cardiaque est diminué constamment mais ces variations restent limitées de 20 à 30%;
- le rapport de la dérivée première de la pression ventriculaire gauche à la pression ventriculaire gauche instantanée diminue aux fortes doses de 10 à 40%;
- les résistances périphériques totales varient peu.

On constate donc que la tolérance cardiovasculaire chez le chien anesthésié est satisfaisante puisque les effets sont limités à une chute modérée du débit cardiaque, de l'indice de contractilité et de la pression artérielle systolique tandis que la fréquence cardiaque et les résistances périphériques totales varient diversement.

B. Propriétés antiarythmiques expérimentales

a) Etudes électrophysiologiques chez le chien anesthésié

L'étude est réalisée chez le chien anesthésié au pentobarbital, à thorax fermé, à l'aide de cathéters-électrodes bipolaires introduits dans les cavités cardiaques par voies veineuse et artérielle transcutanées. L'électrocardiogramme de surface (dérivation standard D_2) est enregistré en permanence.

Lors de l'étude électrophysiologique, les dérivés sont injectés par voie intraveineuse en 2 minutes pour chaque dose, et à 30 minutes d'intervalle entre chaque dose. La mesure des différents paramètres est effectuée avant l'injection de la première dose (période contrôle) et de 10 à 28 minutes après l'injection de chaque dose de la substance.

Les résultats obtenus montrent que les dérivés de l'invention ont des effets modérés (ou inconstants) sur l'automaticité sinusale alors qu'ils

produisent un allongement constant des temps de conduction intracardiaque à tous les niveaux, ainsi qu'un allongement des périodes réfractaires. De par ces caractères, les dérivés de l'invention produisent chez le chien anesthésié des effets typiques du groupe I de la classification de Vaughan-Williams (groupe de la quinidine et dérivés).

b) TESTS ANTIARYTHMIQUES

L'activité antiarythmique a été observée chez la souris au moyen du test de Lawson suivant la méthode décrite par J.W. Lawson, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968, 160, 22-31, et Cr. Narcisse et al., Ann. Pharma. Fr. 1979, 37, 325-330, chez le rat par le test de l'intoxication à l'aconitine selon S. Witchitz et al., Coeur Méd. Int. 1971, X(2), 281-286 et sur le chien par le test de Harris décrit dans Circulation, 1950, 1, 1318, et par le test à l'adrénaline après infarctus expérimental selon I. J. Steffe et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1980, 214, 50-57.

15 Intoxication à l'aconitine

Les résultats obtenus montrent que le pourcentage d'allongement du délai d'apparition des arythmies ventriculaires (extrasystoles ventriculaires et tachycardies ventriculaires), et de la mort, induites par l'aconitine après une injection intraveineuse de plusieurs dérivés conformes à l'invention, par rapport à un groupe d'animaux témoins non traités, est dans la majorité des cas supérieur à 50%, et généralement compris entre 50 et 150% pour des doses injectées comprises entre 5 et 20mg/kg.

Ces résultats montrent que les dérivés suivant l'invention exercent un effet protecteur contre les arythmies puisqu'ils allongent nettement le délai d'apparition des arythmies ventriculaires et de la mort.

Test de Lawson

Le test de Lawson est un test d'étude du pouvoir antifibrillatoire cardiaque des dérivés. Les souris (20 par dose) reçoivent une injection intrapéritonéale du dérivé 10 minutes avant d'être placées en atmosphère saturée en chloroforme. Dès l'arrêt respiratoire obtenu, le thorax est ouvert (5 à 10 secondes) et on vérifie si le coeur est ou non en fibrillation ventriculaire. La dose efficace 50 (DE 50) du dérivé étudié est la dose qui protège la moitié des souris contre la fibrillation ventriculaire anoxique.

On constate que la DE 50 des dérivés de l'invention est comprise entre 25 et 200mg/kg environ tandis que la dose maximale tolérée est généralement de 100 à 300mg/kg.

5 On observe par exemple que dans le cas des dérivés décrits aux exemples 4, 10, 13, 14 et 17, les valeurs de la DE 50 sont respectivement 80, 40, 50, 125 et 75mg/kg, tandis que les valeurs de la dose maximale tolérée sont respectivement 200, 110, 150, 300 et 200mg/kg.

Ces résultats montrent que les dérivés suivant l'invention possèdent une activité antifibrillatoire satisfaisante, comparable à celle d'un composé
10 connu tel que la quinidine.

Test de Harris

La ligature de l'artère interventriculaire antérieure chez le chien anesthésié entraîne l'apparition d'un infarctus du myocarde expérimental suivi d'importantes arythmies ventriculaires.

15 Les chiens sont étudiés 24 à 48h après l'intervention. L'électrocardiogramme (ECG) est alors enregistré en permanence, le chien conscient étant au repos dans un laboratoire isolé. Après une période de 3h d'enregistrement de l'ECG permettant de mesurer la fréquence cardiaque du chien et la fréquence des extrasystoles ventriculaires (ESV) - période contrôle
20 pré-traitement -, le dérivé à étudier est injecté par voie intraveineuse en 1 minute. L'enregistrement continu de l'ECG permet, dans les heures suivant l'injection de mesurer la fréquence des ESV/mn sur des périodes successives de 30 à 60mn. Le nombre d'ESV par minute mesuré sur 3h de période de contrôle varie de 66 à 172/mn avec une moyenne à 111/mn. On
25 constate que les dérivés suivant l'invention entraînent une diminution importante du nombre d'ESV par minute, de l'ordre de 60 à 100% selon les dérivés et la dose administrée (1 à 14mg/kg). La durée de cet effet anti-arythmique observé varie selon les dérivés de 1h à plus de 5h. Par exemple, le pourcentage de diminution des ESV/mn dans le cas du dérivé de
30 l'exemple 10 (dose cumulative 6,6mg/kg) est de 98% (0 à ½h), 91% (½ à 1h) et 77% (1 à 2h).

Arythmies ventriculaires à l'adrénaline après infarctus expérimental

Les résultats obtenus avec le test à l'adrénaline, effectué suivant la technique décrite dans la référence indiquée ci-dessus montrent que les effets antiarythmiques peuvent se maintenir plus d'une heure et peuvent
5 aller jusqu'à disparition presque complète des arythmies déclenchées par l'adrénaline.

On constate donc que les dérivés du type acylamino-4 aza-1 adamantane faisant l'objet de la présente invention présentent des propriétés anti-arythmiques intéressantes sur différents modèles expérimentaux, qu'il
10 s'agisse d'intoxication à l'aconitine, ou de l'ischémie myocardique aiguë. Leur tolérance cardiovasculaire est bonne car les effets hémodynamiques néfastes restent limités. L'étude de leurs propriétés électrophysiologiques cardiaques montre que ces dérivés possèdent des caractéristiques "quinidine-like" du groupe I des antiarythmiques, et qu'ils agissent aussi
15 bien au niveau supraventriculaire que ventriculaire lui-même, ce qui permet d'envisager des potentialités antiarythmiques étendues.

Ces propriétés montrent que les dérivés suivant l'invention sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment pour le traitement de maladies cardiovasculaires, et plus particulièrement pour le
20 traitement de diverses formes d'arythmies cardiaques, supraventriculaires et ventriculaires.

Les dérivés du type acylamino-4 aza-1 adamantane suivant l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous les formes usuelles, le principe actif étant dilué dans un support pharmaceutiquement acceptable convenablement choisi, par exemple sous forme de
25 comprimé, gélule, dragée, suppositoire, soluté injectable ou sirop.

A titre d'exemple, les comprimés peuvent être préparés en mélangeant le dérivé de formule générale (I) ou un de ses sels, avec un ou plusieurs diluants solides tels que le lactose, le mannitol, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, le stéarate de magnésium, le talc, etc. Le cas échéant, les comprimés peuvent comporter plusieurs couches superposées autour d'un
30 noyau, suivant les techniques usuelles, pour assurer une libération progressive ou un effet retardé du principe actif. L'enrobage peut par

exemple être constitué d'une ou plusieurs couches d'acétate de polyvinyle, de carboxyméthylcellulose ou d'acétophtalate de cellulose.

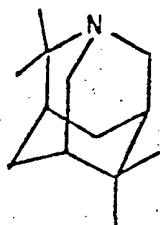
On peut également administrer le dérivé suivant l'invention sous forme d'un sirop ou d'un soluté buvable obtenu en dissolvant le dérivé de
5 formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans de l'eau ou du glycérol, par exemple, et en ajoutant le cas échéant un additif usuel tel qu'un édulcorant et un antioxydant.

Des solutions injectables peuvent être préparées suivant les techniques bien connues et sont constituées par exemple par un soluté contenant un
10 dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dissous dans de l'eau bidistillée, une solution hydroalcoolique, du propylèneglycol, etc., ou un mélange de ces solvants. Le cas échéant, un additif approprié tel qu'un conservateur peut être ajouté.

La posologie peut varier suivant la nature de l'affection traitée, et le
15 sujet concerné. Les doses administrées journellement sont généralement de l'ordre de 1 à 40mg/kg, et de préférence de 5 à 30mg/kg par voie orale chez l'homme, mais peuvent être ajustées par le praticien en fonction des circonstances.

REVENDICATIONS

1. Acylamino-4 aza-1 adamantanes caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale (I):

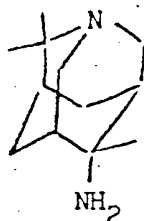


(I)

NH-CO-X-R

- dans laquelle R représente un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un groupe pyridyle, un groupe naphthyle, un groupe tétrahydronaphtyle ou un groupe coumarinyle, et X représente une liaison simple ou un groupe divalent saturé ou insaturé de 1 à 3 atomes de carbone, substitué le cas échéant par un groupe méthyle ou phényle, X n'étant pas une liaison simple lorsque R est un groupe phényle, ainsi que leurs sels d'acides.
2. Acylamino-4 aza-1 adamantanes selon la revendication 1, caractérisés en ce que X est une liaison simple.
3. Acylamino-4 aza-1 adamantanes selon la revendication 1, caractérisés en ce que X est un groupe divalent de formule $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}=\text{CH}-$, substitué le cas échéant par un groupe méthyle ou phényle.
4. Acylamino-4 aza-1 adamantanes selon la revendication 2, caractérisés en ce que R est un groupe naphthyle, tétrahydronaphtyle ou coumarinyle.
5. Acylamino-4 aza-1 adamantanes selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R est un groupe pyridyl-4, un groupe pyridyl-3, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué.
6. Acylamino-4 aza-1 adamantanes selon la revendication 5, caractérisés en ce que R est un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupes alkyle, hydroxy, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, cyano, acylamino, ou halogénoalkyle.

7. Procédé de préparation d'acylamino-4 aza-1 adamantanes selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite l'acido-4 aza-1 triméthyl-4,8,8, adamantane de formule générale (II):



par réaction d'acylation, dans un solvant approprié, au moyen d'un acide, un chlorure d'acide, un ester ou un anhydride de structure appropriée.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réaction d'acylation s'effectue au moyen d'un acide en présence de N-hydroxysuccinimide et de dicyclohexylcarbodiimide.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisé en ce que le solvant est un éther, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le chlorure de méthylène, ou un ester.

10. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un acylamino-4 aza-1 adamantane selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en tant que principe actif, associé le cas échéant à un support approprié.