

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : **2 554 446**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : **83 17519**

51 Int Cl⁴ : C 07 D 209/42, 211/60, 453/02; A 61 K
31/405, 31/4305, 31/435, 31/445.

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 4 novembre 1983.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 19 du 10 mai 1985.

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

71 Demandeur(s) : ADIR. — FR.

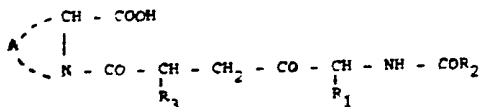
72 Inventeur(s) : Michel Vincent, Georges Remond et Mi-
chel Laubie.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 Diamides dérivés d'azabicycloalcanes, leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

57 Composés de formule :



dans laquelle A, avec l'atome d'azote et l'atome de carbone auxquels il est attaché, représente une structure saturée azabicycloalcane, R₁ est un alkyle inférieur pouvant porter un groupe phényle, thiényle, furyle, tétrahydrofuryle ou pyridyle, R₂ est un groupe phényle substitué ou non, ou un groupe thiényle, furyle, tétrahydrofuryle ou pyridyle et R₃ est H ou un alkyle, et leurs sels.

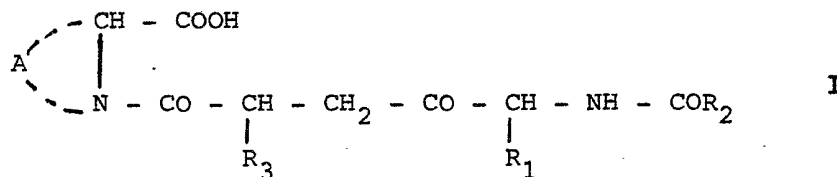
Médicaments.

FR 2 554 446 A1

D

La présente invention concerne des diamides dérivés d'aza-bicycloalcanes, notamment d'azabicyclo-octanes, nonanes, décane, leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale :



dans laquelle

A, avec l'atome d'azote et l'atome de carbone auxquels il
10 est attaché, représente une structure saturée azabicyclo-
alcanes ayant au total de 8 à 10 atomes,

R₁ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à
6 atomes de carbone pouvant porter comme substituant un
groupe phényle, thiényle, furyle, tétrahydrofuryle, ou
15 pyridyle,

R₂ représente un groupe phényle, pouvant porter comme
substituants un atome d'halogène et/ou un groupe sulfa-
moyle, ou un groupe thiényle, furyle, tétrahydrofuryle ou
pyridyle,

- 2 -

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone,

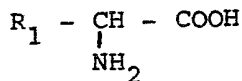
sous forme racémique ou d'isomères optiques,

ainsi que leurs sels obtenus avec des bases minérales ou 5 organiques pharmaceutiquement acceptables.

On entend par azabicycloalcane des structures saturées bicycliques ayant de 8 à 10 atomes (avec l'atome d'azote), en particulier l'octahydrocyclopenta [b] pyrrole, l'octahydrocyclopenta [c] pyrrole, l'aza-2 bicyclo 10 clo [2,2,2] octane, l'octahydroindole, l'octahydroisoindole, la décahydroquinoléine et la décahydroisoquinoléine.

L'invention comprend plus particulièrement les dérivés de formule I dans laquelle la structure A, avec 15 l'atome d'azote et l'atome de carbone auxquels elle est attachée, représente un groupement aza-2 bicyclo [2,2,2] octane ou octahydroindole, R_1 représente un groupe alkyle ou phénylalkyle, R_2 représente un groupe phényle, sulfamoyl-3 chloro-4 phényle, furyle ou tétrahydrofuryle 20 et R_3 représente un atome d'hydrogène.

20 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon un procédé qui est caractérisé en ce que l'on acyle un acide aminé de formule



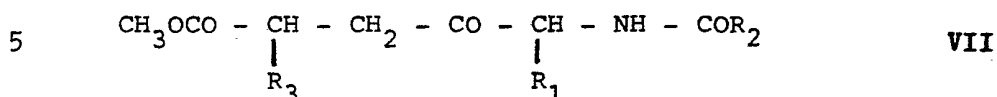
II

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule I, 25

- 4 -

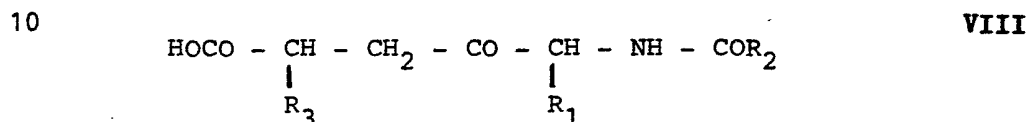
dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule I,

on traite, par chauffage en milieu acide faible, le composé (VI), afin d'obtenir un amide-ester de formule :



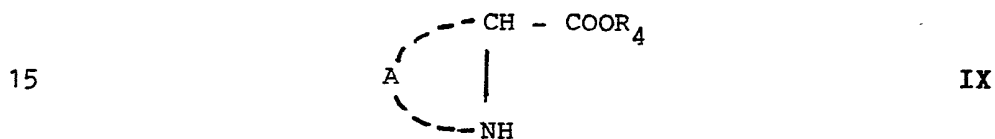
dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule I,

on saponifie la fonction ester du composé (VII) et on obtient un acide de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule I,

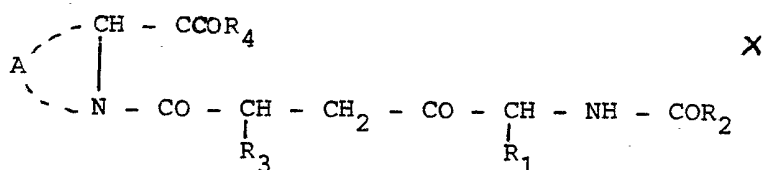
on condense cet acide, ou un de ses dérivés fonctionnels, avec un amino-ester de formule :



dans laquelle A a la même signification que dans la formule I et R_4 est un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, ou un groupe benzyle, de sorte que l'on obtient

- 5 -

un diamide-ester de formule :



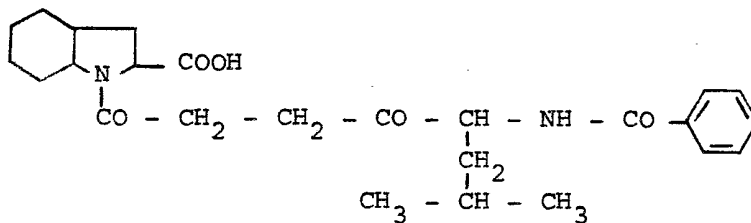
dans laquelle A, R₁, R₂ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule I et R₄ la même que dans la formule IX, et

on libère la fonction acide de cet ester par hydrolyse ou hydrogénéolyse, afin d'obtenir un composé de formule I.

Les acides aminés de départ (II) sont généralement 10 connus dans la littérature. Les amino-esters de formule IX sont aussi connus, par exemple d'après les demandes européennes N°31.741, 49.658 et 51.020.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE I : (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 15 méthyl-7 octanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole.



a) phényl-2 isobutyl-4 (méthoxycarbonyl-3 propionyl)-4 oxazolone-5

On dissout 35,6 g d'isobutyl-4 phényl-2 oxazolone-5, 20 préparée à partir de N-benzoyl leucine (J.P. Greenstein,

Chemistry of the Amino Acids, (J. WILEY éditeurs) Vol. 2, p. 829), dans 450 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, et on refroidit entre 0 et 5°C. On ajoute 24,7 g de chlorure de méthoxycarbonyl-3 propionyle (Organic Synthèses Coll. 5 Vol. 3 p. 169), puis goutte à goutte en 30 minutes 24,9 cm³ de triéthylamine. On continue l'agitation pendant 2 heures à 0°C, puis pendant 18 heures à température ambiante. On filtre le précipité et on le lave deux fois par 50 cm³ de tétrahydrofurane. Par évaporation du 10 filtrat sous pression réduite, on recueille 58 g de phényl-2 isobutyl-4 (méthoxycarbonyl-3 propionyl)-4 oxazolone-5 sous forme d'une huile qui est utilisée telle quelle dans le stade suivant :

Caractéristiques spectrales en

15 Infra-rouge : bande C = O lactone : 1790 cm⁻¹
bandes C = O ester et cétone : 1740 cm⁻¹
bande C = N : 1650 cm⁻¹.

RMN : spectre compatible avec la structure.

b) méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoate de 20 méthyle.

On dissout les 58 g de phényl-2 isobutyl-4 (méthoxy carbonyl-3 propionyl)-4 oxazolone-5 obtenus au stade précédent dans 200 cm³ de pyridine. On chauffe la solution à une température de 80-85°C et on ajoute en 30 minutes 150 25 cm³ d'acide acétique glacial. On maintient le mélange à une température de 90-100°C, puis on évapore sous pression réduite. On dissout le résidu dans 300 cm³ d'éther éthylique, et on lave 3 fois par 100 cm³ d'eau. La phase étherée est séchée sur drierite, puis filtrée. Par 30 évaporation sous pression réduite, on recueille 49,1 g de méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoate de méthyle impur qui est utilisé tel que dans le stade suivant.

- 7 -

c) acide méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoïque.

On dissout les 49,1 g de méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoate de méthyle obtenus au 5 stade précédent dans 400 cm³ de tétrahydrofurane, puis on ajoute 380 cm³ de soude 0,5 N. On agite 24 heures à température ambiante et on évapore le tétrahydrofurane, on ajoute 100 cm³ d'eau et on extrait les insaponifiés par 2 fois 80 cm³ d'éther éthylique. La phase aqueuse est 10 acidifiée par de l'acide chlorhydrique 6N, on filtre le précipité, le lave à l'eau puis par 2 fois 20 cm³ d'éther éthylique. On recueille 23 g d'acide méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoïque.

F°C : 90-95

15 Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	65,96	7,26	4,81
trouvé	66,01	7,20	4,78

pour C₁₆H₂₁NO₄

20 d) (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-1 tert-butyloxycarbonyl-2 octahydroindole.

A une solution de 3,12 g de (2S, 3aS, 7aS) tert-butyloxycarbonyl-2 octahydroindole (décrit dans la demande de brevet européen 49.658) dans 20 cm³ de 25 chlorure de méthylène, on ajoute successivement sous agitation 4,02 g d'acide méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoïque, une solution de 1,87 g d'hydroxy-1 benzotriazole dans 20 cm³ de diméthylformamide, puis une solution de 2,85 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 30 cm³ de chlorure de méthylène. On poursuit l'agitation

pendant 48 heures à température ambiante, on filtre la dicyclohexylurée et on évapore le filtrat sous pression réduite. On dissout le résidu dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave successivement par 50 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium, 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % et à nouveau par de l'eau jusqu'à neutralité. On sèche la phase organique sur drierite, on filtre et on évapore sous pression réduite. On obtient 7 g de (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-1 tert-butyloxy-carbonyl-2 octahydroindole sous forme d'un solide amorphe qui est utilisé tel quel dans le stade suivant.

e) (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole.

Les 7 grammes de (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-1 tert-butyloxy-carbonyl-2 octahydroindole obtenus au stade précédent sont dissous dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle chlorhydrique 4N et la solution est abandonnée pendant 18 heures à température ambiante. On évapore sous pression réduite, on reprend le résidu par 200 cm³ d'éther éthylique, et on extrait deux fois par 100 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. Les phases aqueuses sont réunies puis acidifiées par de l'acide chlorhydrique 10N. On extrait deux fois par 100 cm³ de chlorure de méthylène, on lave les extraits à l'eau, on sèche sur drierite et on évapore à sec sous pression réduite. On obtient 4,6 g de (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole, sous forme d'un solide amorphe.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	67,85	7,74	6,33
trouvé	67,57	7,71	6,49

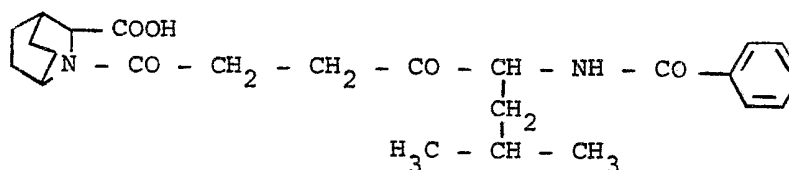
5 pour $C_{25}H_{34}N_2O_5$

Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes OH et NH : $2300-3500\text{ cm}^{-1}$
 bandes C = O (acide et cétone) 1720 cm^{-1}
 bandes CO (amides) 1530 et 1620 cm^{-1}

10 RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE II : ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane.



a) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-2
 15 (S) benzyloxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane.

En utilisant selon le procédé utilisé dans l'exemple I (stade d) 3,57 g de (S) benzyloxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo- 2,2,2 octane (décrit dans la demande de brevet européen 51.020) et 4,02 g d'acide (5R,S) méthyl-7
 20 benzoylamino-5 oxo-4 octanoïque (exemple I (stade c), on obtient 7,6 g de ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-2 (S) benzyloxy carbonyl-3 aza-2 bicyclo-[2,2,2] octane sous forme d'un solide amorphe utilisé tel quel pour le stade suivant :

b) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane.

Les 7,6 grammes de ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-2 (S) benzyloxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane obtenus au stade précédent sont dissous dans 200 cm³ d'éthanol anhydre, on ajoute 0,5 g de Pd/C à 10 % et on hydrogène pendant 18 heures à température ambiante sous une pression de 4 kg/cm². On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat. Le résidu, repris dans 200 cm³ d'éther éthylique, est extrait deux fois par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de carbonate acide de sodium. Les phases aqueuses sont réunies, acidifiées par de l'acide chlorhydrique 10 N et extraites deux fois par 100 cm³ de chlorure de méthylène. On lave les extraits à l'eau, on sèche sur drierite et on évapore sous pression réduite. On obtient 4,8 g de ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 méthyl-7 octanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane sous forme d'un solide amorphe.

Analyse centésimale :

20	C%	H%	N%
calculé	67,27	7,53	6,54
trouvé	66,82	7,92	6,59

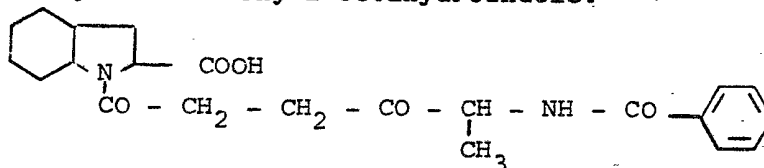
pour C₂₄H₃₂N₂O₅

Caractéristiques spectrales en

25 infra-rouge : bandes OH et NH : 2300-3600 cm⁻¹
bandes CO (acide et cétone) 1720 cm⁻¹
bandes CO (amides) 1535 et 1630 cm⁻¹

RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE III : (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole.



En remplaçant dans l'exemple I l'isobutyl-4 phényl-2 5 oxazolone-5 par la méthyl-4 phényl-2 oxazolone-5, on obtient le (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole sous forme d'un solide amorphe.

Analyse centésimale :

10	C%	H%	N%
calculé	65,98	7,05	6,99
trouvé	65,62	7,00	6,79

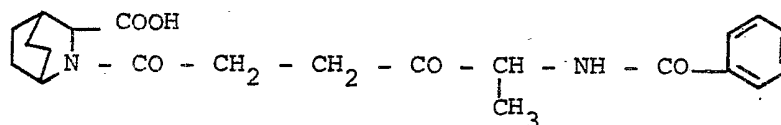
pour $C_{22}H_{28}N_2O_5$

Caractéristiques spectrales en

15 infra-rouge : bandes OH et NH : $3200-3600\text{ cm}^{-1}$
 et $2300-2800\text{ cm}^{-1}$
 bandes C = O (acide et cétone) 1720 cm^{-1}
 bandes C = O (amides) 1530 et 1625 cm^{-1}

RMN : spectre compatible avec la structure.

20 EXEMPLE IV : ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane.



a) acide (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoïque.

En remplaçant dans l'exemple I, l'isobutyl-4 phényl-2 oxazolone-5 par la méthyl-4 phényl-2 oxazolone-5 on obtient, selon le mode opératoire décrit pour les 5 stades a, b et c, l'acide (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoïque.

F°C = 130.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
10 calculé	62,64	6,07	5,62
trouvé	62,91	6,16	5,54

pour $C_{13}H_{15}NO_4$.

b) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane.

15 En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple II et en remplaçant l'acide méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoïque par l'acide (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoïque, on obtient le ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 hexanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2
20 bicyclo- [2,2,2] octane sous forme d'un solide amorphe.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	65,27	6,78	7,25
trouvé	65,07	6,66	7,25

25 pour $C_{21}H_{26}N_2O_5$.

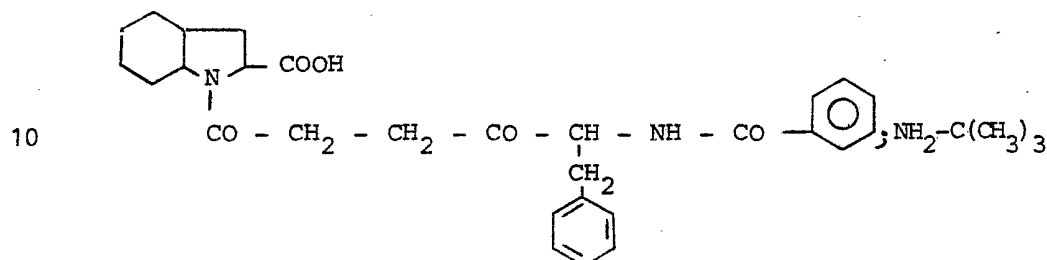
- 13 -

Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes OH et NH : $3100-3600\text{ cm}^{-1}$
 et $2200-2750\text{ cm}^{-1}$
 bandes CO (acide et cétone) 1720 cm^{-1}
 5 bandes CO (amides) 1530 et 1630 cm^{-1}

RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE V : (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4
 phényl-6 hexanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole, sel de
 tert-butylamine.



En remplaçant dans l'exemple I l'isobutyl-4 phényl-2
 oxazolone-5 par la benzyl-4 phényl-2 oxazolone-5, on
 obtient le (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4
 phényl-6 hexanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole, purifié
 15 par précipitation de son sel de tert-butylamine dans
 l'acétonitrile.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	69,90	7,88	7,64
20 trouvé	70,23	8,01	7,69

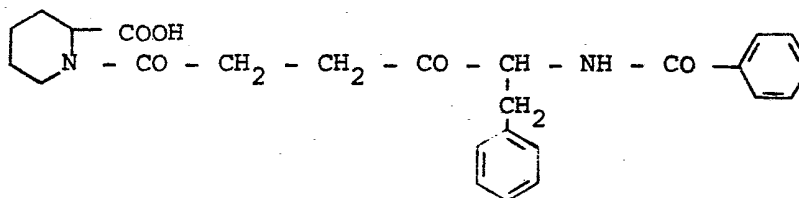
pour $C_{28}H_{32}N_2O_5$, $C_{14}H_{11}N$.

Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes NH, NH_3^+ , OH : $2100-3700\text{ cm}^{-1}$
 bandes CO (cétone) 1715 cm^{-1}
 25 bandes COO et CO (amide) 1530 et 1690 cm^{-1}

RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE VI : ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane



En remplaçant comme il est décrit dans l'exemple IV, 5 l'isobutyl-4 phényl-2 oxazolone-5 par la benzyl-4 phényl-2 oxazolone-5, on obtient le ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane qui est cristallisé dans l'éther éthylique.

10 Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	70,11	6,54	6,06
trouvé	69,78	6,56	6,16

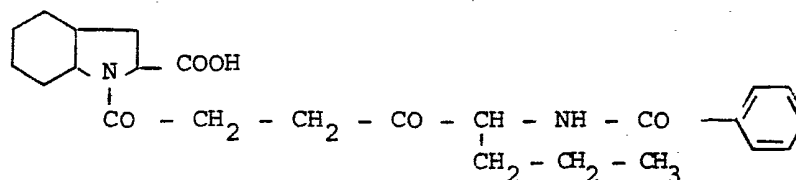
pour $C_{27}N_3O_5$

15 Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes OH et NH : 2300-3600 cm^{-1}
bandes CO (acide et cétone) 1720 cm^{-1}
bandes CO (amide) 1530 et 1620-1640 cm^{-1}

RMN : spectre compatible avec la structure.

20 EXEMPLE VII : (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole.



- 15 -

En remplaçant dans l'exemple I, l'isobutyl-4 phényl-2 oxazolone-5 par la n-propyl-4 phényl-2 oxazolone-5, on obtient le (2S, 3aS, 7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoyl)-1 carboxy-2 octahydro-5 indole sous forme d'un solide amorphe.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	67,27	7,53	6,54
trouvé	66,98	7,52	6,62

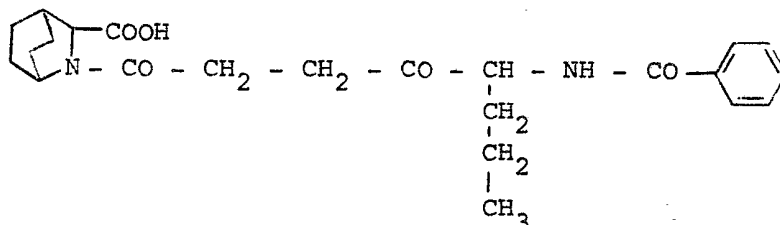
10 pour $C_{24}H_{32}N_2O_5$

Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes NH et OH : $2300-3600\text{ cm}^{-1}$
bandes CO (acide et cétone) $1710-1730\text{ cm}^{-1}$
bandes CO (amides) 1530 et $1620-1640\text{ cm}^{-1}$

15 RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE VIII : ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo-[2,2,2] octane.



En remplaçant comme il est décrit dans l'exemple IV, 20 l'isobutyl-4 phényl-2 oxazolone-5 par la n-propyl-4 phényl-2 oxazolone-5, on obtient le ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoyl)-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo-[2,2,2] octane sous forme d'un solide amorphe.

- 16 -

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	66,65	7,29	6,76
trouvé	66,75	7,21	6,82

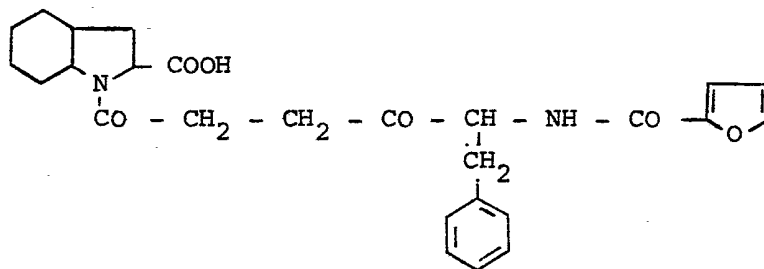
5 pour $C_{23}H_{30}N_2O_5$

Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes NH et OH : $2300-3600\text{ cm}^{-1}$
bandes C = O (acide et cétone) 1720 cm^{-1}
bandes C = O (amides) 1530 et $1620-1640\text{ cm}^{-1}$

10 RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE IX : (2S, 3aS, 7aS) [(furoyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl] -1 carboxy-2 octahydroindole.



En remplaçant dans l'exemple I l'isobutyl-4 phényl-2
15 oxazolone-5 par la benzyl-4 (furyl-2)-2 oxazolone-5 préparée
à partir de la N-(furoyl-2) phénylalanine (J.P. GREENSTEIN
in Chemistry of the amino-acids Vol. 2, p.829 J.WILEY
éditeurs), on obtient le (2S, 3aS, 7aS) [(5R,S) (furoyl-2
20 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl] -1 carboxy-2
20 octahydroindole sous forme d'un solide amorphe.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
calculé	66,94	6,48	6,00
trouvé	66,71	6,64	5,81

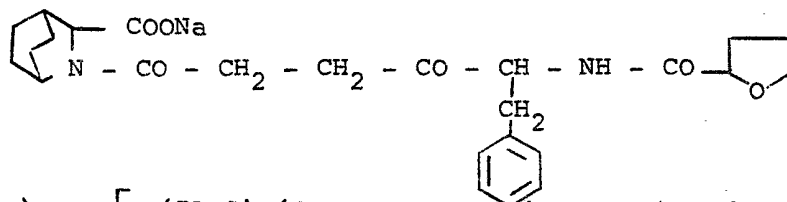
5 pour $C_{26}H_{30}N_2O_6$

Caractéristiques spectrales en

infra-rouge : bandes OH et NH : 2300-3600 cm^{-1}
 bandes CO (acide et cétone) 1715 cm^{-1}
 bandes CO (amides) 1510 cm^{-1} et 1620-1640 cm^{-1}

10 RMN : spectre compatible avec la structure.

EXEMPLE X : [(5R,S) (tétrahydrofuroyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl]-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo-[2,2,2] octane, sel sodique.



15 a) [(5R,S) (furoyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl]-2 (S) benzyloxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo-[2,2,2] octane.

En remplaçant dans l'exemple II (stade a) l'acide méthyl-7 (5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 octanoïque par l'acide (5R,S) (furoyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoïque (exemple 20 IX), on obtient après purification par chromatographie sur gel de silice et élution par de l'acétate d'éthyle, le [(5R,S) (furoyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl]-2 (S) benzyloxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo-[2,2,2] octane qui est utilisé tel quel dans le stade suivant.

b) [(5R,S) (tétrahydrofuroyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl]-2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane, sel sodique.

On dissout 1,4 g de [(5R,S) (furoyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl] -2 (S) benzyloxy-carboxy-3 aza-2 bicyclo-2,2,2 octane obtenus au stade précédent dans 100 cm³ d'éthanol anhydre, on ajoute 0,5 g de Pd/C à 10 % et on hydrogène pendant 24 heures sous une pression de 4 kg/cm². On sépare le catalyseur par filtration, et on évapore le filtrat à sec. Par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétone-eau (95-5) on sépare 0,3 g de [(5R,S) (furoyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl] -2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- 2,2,2 octane impur, puis 0,5 g de [(5R,S) tétrahydrofuroyl-2 amino)-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl] -2 (S) carboxy-3 aza-2 bicyclo- [2,2,2] octane que l'on dissout dans la quantité théorique de soude. Le sel sodique est ensuite lyophilisé.

Analyse centésimale :

	C%	H%	N%
20 calculé	62,75	6,53	5,85
trouvé	63,15	6,37	5,58

pour C₂₅H₃₁N₂NaO₆

Caractéristiques spectrales de la forme acide en

25 infra-rouge : bande NH : 3300 cm⁻¹
 bande OH : 2400-3500 cm⁻¹
 bande C = O (acide et cétone) 1720 cm⁻¹
 bandes C = O (amides) 1510 cm⁻¹ et 1625-1660cm⁻¹

RMN : spectre compatible avec la structure.

Etude pharmacologique des composés de l'invention.

Les composés selon l'invention ainsi que leurs sels possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, 5 comme les carboxypolypeptidases, les enkephalinasés ou la kininase II, et plus particulièrement en agissant sur l'enzyme de conversion, ces composés inhibent la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hyper- 10 tension artérielle.

L'activité inhibitrice des composés sur l'angiotensine convertase a d'abord été vérifiée in vitro selon la méthode de D. CUSHMAN et H. CHEUNG (Biochem. Pharmacol. 20, 1637-48, 1971) en utilisant l'hippuryl-histidyl-leucine 15 comme substrat synthétique. La concentration inhibitrice 50 % (IC_{50}) s'est avérée être de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-9} mole.

Les composés ont aussi été testés par administration i.v. ou p.o chez le chien éveillé ;

La pression artérielle des chiens a été mesurée par un 20 capteur de pression (Statham P 23 Db) après cathétérisation de l'aorte par l'intermédiaire de l'artère fémorale. L'enregistrement est réalisé par un appareil enregistreur (Brush 400).

L'angiotensine I et l'angiotensine II sont injectées aux ani- 25 maux par voie intraveineuse à la dose de 0,3 μ g/kg. On administre ensuite les composés selon l'invention par voie buccale ou intraveineuse à la dose de 1 à 5 mg/kg.

On constate une nette inhibition de l'activité hypertensive de l'angiotensine I 30 à 90 minutes après l'administration 30 des composés.

L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat
5 l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

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 une
10 base minérale ou organique, en association avec un excipient inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

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
15 intraveineuse ou buccale. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment, outre le principe actif, un ou plusieurs excipients inertes, non-toxiques convenant pour l'usage pharmaceutique et/ou un agent liant, un agent aromatisant, un agent de délitement, un agent édulcorant, un agent
20 lubrifiant ou bien encore un véhicule liquide adapté à l'administration par voie intraveineuse.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir un autre principe actif d'action synergique ou complémentaire.

25 Parmi ces derniers principes actifs, on pourra citer un diurétique et, notamment, un salurétique, comme par exemple un thiazide, un dihydrothiazide, un chlorosulfamide, un acide dihydrobenzofuranne 2-carboxylique ou un dérivé de l'acide phénoxy acétique. Des exemples de tels composés sont l'acide
30 éthacrynique, le furosémide, l'indapamide.

On pourra également ajouter des substances α -adréno-lytiques comme la prazosine ou tout autre antihypertenseur.

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 buccale mais la voie intraveineuse est également parfaitement appropriée au traitement de l'hypertension. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne de préférence entre 5 et 10 100 mg.

EXEMPLE DE FORMULATION :

(2S,3aS,7aS) ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole, sel de tert-butylamine.	10 mg
amidon de blé.....	120 mg
15 amidon de maïs.....	115 mg
caséine formolée.....	20 mg
stéarate de magnésium.....	15 mg
talc.....	20 mg
pour un comprimé.	

- 23 -

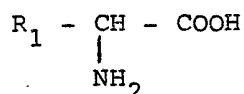
3. Composés selon la revendication 2 dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle, ou phénylalkyle, R_2 représente un groupe phényle, sulfamoyl-3 chloro-4 phényle, furyle ou tétrahydrofuryle et R_3 représente un atome d'hydrogène.

5 4. Le ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl)-1 carboxy-2 octahydroindole, ses isomères optiques ou ses sels.

5. Le ((5R,S) benzoylamino-5 oxo-4 phényl-6 hexanoyl)-2 carboxy-3 aza-2 bicyclo [2,2,2] octane, ses isomères
10 optiques ou ses sels.

6. Composition pharmaceutique renfermant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ainsi qu'un excipient pharmaceutiquement acceptable.

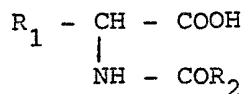
15 7. Procédé de préparation selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on acyle un acide aminé de formule



II

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule I,

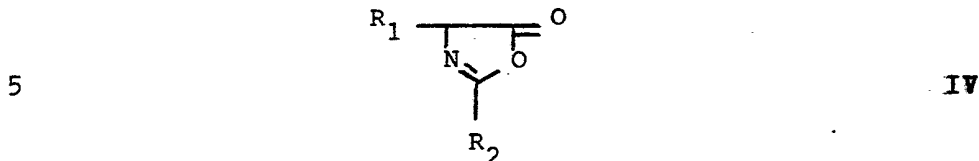
20 avec un acide $R_2\text{COOH}$ ou un de ses dérivés fonctionnels, R_2 ayant la même signification que dans la formule I, de sorte que l'on obtient un amide de formule.



III

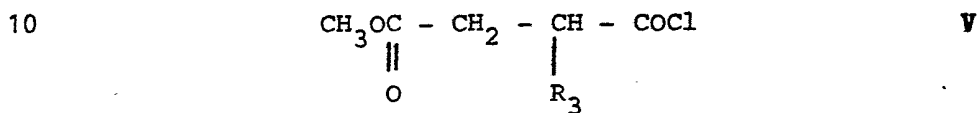
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule I,

on cyclise cet amide, en présence d'un anhydride d'acide, en une aza-lactone de formule :



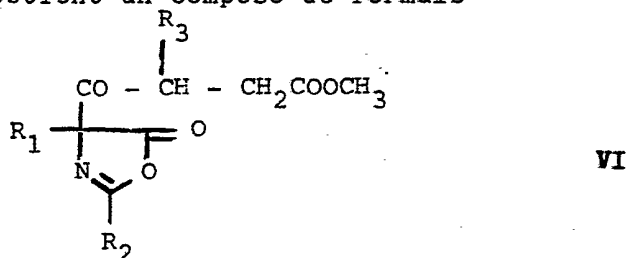
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule I,

que l'on condense, en présence d'un accepteur d'acide, avec un chlorure d'acide de formule :



dans laquelle R_3 a la même signification que dans la formule I

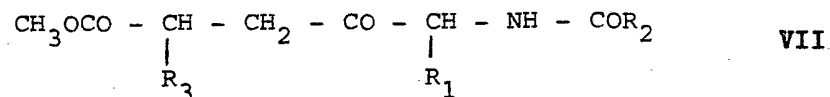
de sorte que l'on obtient un composé de formule



15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule I,

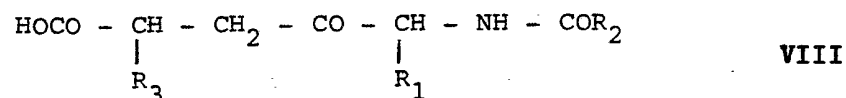
on traite le composé (VI) par chauffage en milieu acide faible, afin d'obtenir un amide-ester de formule.

- 25 -



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule I,

on saponifie la fonction ester du composé (VII) et on obtient un acide de formule



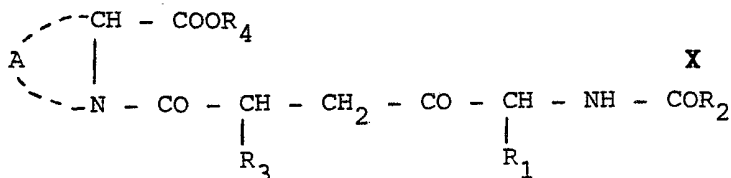
dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule I,

on condense cet acide, ou un de ses dérivés fonctionnels, 10 avec un amino-ester de formule



dans laquelle A, avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels il est attaché, a la même signification que dans la formule I et R_4 est un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, ou benzyle,

de sorte que l'on obtient un diamide-ester de formule



dans laquelle A, R₁, R₂ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule I et R₄ la même que dans la formule IX, et

on libère la fonction acide de cet ester par hydrolyse ou hydrogénolyse, afin d'obtenir un composé de formule I.