



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1009060A3

NUMERO DE DEPOT : 09500590

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 05 Novembre 1996

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 30 Juin 1995 à 14H30 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EGIS GYOGYSZERGYAR RT.
30-38 Kereszturi ut, BUDAPEST H-1106(HONGRIE)

représenté(e)(s) par : VAN MALDEREN MICHEL, OFFICE VAN MALDEREN, BD. DE LA SAUVENIERE 85/042 - B 4000 LIEGE.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET PROCEDE PERMETTANT LEUR PREPARATION.

INVENTEUR(S) : dr. Budai Zoltan, 3 Lukacs u., Budapest H-1023 (HU); Gacsalyi Istvan, 64/b Tarogato u., Budapest H-1021 (HU); Szenasi Gabor, 24 Kerek u., Budapest H-1035 (HU); dr. Mezei Tibor, 4 Borz u., Budapest H-1221 (HU); dr. Kovacs Aniko, 64 Visegradi u., Budapest H-1132 (HU); dr. Blasko Gabor, 21 Molnar E. u., Budapest H-1113 (HU); dr. Szemerédi Katalin, 30/a Vasut Sor, Budakalasz H-2011 (HU); dr. Simig Gyula, 25 Hollosy S. u., Budapest H-1126 (HU); dr. Petocz Lujza, 2 Rakoczi ter, Budapest H-1084 (HU); dr. Reiter Klara, 32/b Tövis u., Budapest H-1022 (HU)

PRIORITE(S) 01.07.94 HU HUA 9401968

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 05 Novembre 1996
PAR DELEGATION SPECIALE :

D. DUMONT DE CHAMBAUT
SECRETARIE D'ADMINISTRATION

5

10

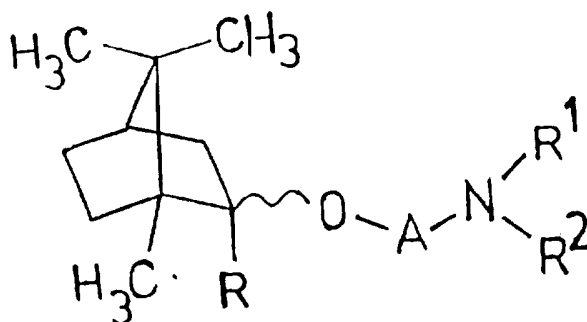
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET PROCEDE
PERMETTANT LEUR PREPARATION

La présente invention a pour objet une composition
15 pharmaceutique et un procédé de préparation de cette
dernière, ainsi qu'une nouvelle utilisation médicale
des dérivés de bicycloheptane.

Il est connu que les dérivés de bicycloheptane re-
présentés par la formule I:

20

25



dans laquelle:

30 R¹ et R² qui peuvent être identiques ou différents,
représentent un groupe alkyle en C₁ à C₅ ou un
groupe cycloalkyle en C₃ à C₆ ou ils forment, en-
semble avec l'atome d'azote adjacent, un cycle hé-
térocyclique contenant 4 à 7 atomes de carbone et
35 éventuellement un autre hétéroatome, par exemple un
atome d'oxygène, de soufre, ou un atome d'azote, et

ce dernier peut être éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁ à C₃, un groupe benzyle ou phényle;

- 5 R représente un groupe phényle, phényle, phényl-
(alkyle en C₁ à C₃) ou thiényle éventuellement
substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
par un ou plusieurs substituants alcoxy en C₁ à C₃;
A représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée
en C₂ à C₅; et
10 ~ représente une liaison de valence en configuration
 β ,

présentent des activités analgésiques, inhibitrice de la mobilité et anticonvulsives et de plus augmentent la narcose induite par l'hexobarbital. Dans le cas de cer-
15 tains composés, ces activités principales mentionnées ci-dessus s'accompagnent d'effets anti-inflammatoires, d'effets inhibant les mouvements péristaltiques gastro-intestinaux et d'effets anti-sérotonine faibles (US-A-4 342 762).

20 La contraction spasmodique de la vésicule biliaire apparaît, dans la plupart des cas, s'il y a des calculs biliaires dans la vésicule biliaire bloquant le canal biliaire. Dans le cas d'une obstruction, le flux biliaire est réduit ou stoppé. Ceci a pour conséquence
25 une pression élevée au niveau de la vésicule biliaire, conduisant à une douleur très forte.

La cholélithiase est une maladie qui apparaît fréquemment, environ 10% de la population en étant affectée (W.C. Bowman et M.J. Rand, Textbook of Pharmacology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980,
30 p. 2610). Trois types principaux de calculs biliaires sont différenciés dans la littérature, les calculs de type cholestérol, de type pigment et de type mixte. Les calculs biliaires de type mixte se rencontrent le plus
35 souvent. Dans le cas des femmes, l'apparition de calculs biliaires est deux fois plus élevée que dans le

cas des hommes. De plus, l'apparition de calculs biliaires est plus fréquente chez les personnes présentant une surcharge pondérale.

Pour la cholélithiase, la chimiothérapie des états
5 spasmodiques n'est pas établie à l'heure actuelle car les médicaments disponibles n'évitent pas les contractions spasmodiques de la vésicule biliaire de façon sélective.

En général, les interventions chirurgicales (c'est-
10 à-dire l'élimination des calculs biliaires ou cholécyste) sont préférées. La chimiothérapie inclut l'administration de nitroglycérol, d'atropine, d'analgésiques et de spasmolytiques (J. Knoll, Gyogyszertan, Medicina, Budapest, 1983, p. 372; I. Magyar, Rövid belgyogyaszat, Medicina, Budapest, 195, p. 554; Goodman et
15 Gilman's, The Pharmacological basis of therapeutics, Macmillan, New York, 1985, p. 822).

Du fait de leur spectre d'effet extrêmement large, l'atropine et le nitroglycérol sont rarement utilisés
20 dans la pratique car un grand nombre d'autres effets (c'est-à-dire d'effets secondaires) apparaissent également.

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques qui peuvent être utilisées favorable-
25 ment dans le traitement des profils cliniques incluant la contraction spasmodique de la vésicule biliaire telle que la crise biliaire et la colique biliaire.

L'objectif ci-dessus est atteint par la découverte sur laquelle l'invention est basée ainsi que par sa
30 mise en oeuvre.

La présente invention est basée sur la mise en évidence que les principes actifs des compositions pharmaceutiques selon la présente invention exercent leur effet via l'inhibition du système de libération de la
35 cholécystokinine périphérique (CCK).

La cholécystokinine est libérée à partir des cellules sécrétrices présentes au niveau de la partie distale du duodénum dans la muqueuse. Dans un premier temps, la libération de la cholécystokinine est provoquée par la présence de lipides et d'acides aminés essentiels. Du fait de la circulation sanguine, la cholécystokinine atteint la vésicule biliaire, provoquant sa contraction, et donc la décharge de bile. D'après les résultats de recherches effectuées sur l'homme, il semble que dans des conditions physiologiques, le CCK est responsable de la décharge de la vésicule biliaire dans 80% des cas.

Ainsi, l'effet du CCK qui est libéré du fait d'un stimulus physiologique peut être bloqué, et donc la contraction de la vésicule biliaire peut être empêchée et ceci constitue l'objectif de la thérapie dans le cas présent. C'est-à-dire que la crise biliaire peut être considérée comme une contraction extrême (W.C. Bowman et M.J. Rand, Textbook of Pharmacology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980, pages 2520-2521), qui est empêchée par les antagonistes du récepteur CCK_A (Beglinget et al., Lancet, Vol. 334, n°8655, 1989, p. 167).

De façon surprenante, il a été mis en évidence que les composés de formule I inhibent le système CCK.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique dans laquelle le principe actif est un dérivé de bicycloheptane représenté par la formule I dans laquelle:

- 30 R représente un groupe phényle ou benzyle;
R₁ et R₂ représentent un groupe alkyle inférieur ou l'un des groupes R₁ ou R₂ est un atome d'hydrogène et l'autre représente un groupe alkyle inférieur; et
35 A représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 2 à 4 atomes de carbone;

ou un N-oxyde ou un isomère optique en dérivant ou un mélange possible des isomères optiques ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable ou un dérivé ammonium quaternaire du composé de formule I, de son isomère optique ou d'un mélange possible de ses isomères optiques, ledit procédé étant caractérisé par le mélange du principe actif préparé d'une manière connue per se avec des supports pharmaceutiques classiques et/ou des produits auxiliaires et la transformation du mélange ainsi obtenu en une composition pharmaceutique appropriée pour le traitement des maladies et des troubles liés à l'influence du système de libération de la cholécystokinine (CCK).

Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, une composition pharmaceutique empêchant la contraction spasmodique de la vésicule biliaire est préparée.

De plus, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique appropriée pour le traitement des maladies et des troubles liés à l'influence sur le système de libération de la cholécystokinine (CCK), ladite composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un dérivé de bicycloheptane de formule I dans laquelle:

R représente un groupe phényle ou benzyle;

R_1 et R_2 représentent un groupe alkyle inférieur ou l'un des groupes R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre groupe représente un groupe alkyle inférieur; et

A représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 2 à 4 atomes de carbone;

ou un N-oxyde ou un isomère optique en dérivant ou un mélange possible des isomères optiques ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable ou un dérivé ammonium quaternaire du composé de formule I, de son isomère optique ou d'un mélange possible de ses

isomères optiques, et des produits auxiliaires et/ou des supports pharmaceutiques liquides ou solides inertes.

Les compositions pharmaceutiques préférées selon la présente invention empêchent la contraction spasmodique de la vésicule biliaire.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention ont pour avantage thérapeutiques qu'elles sont capables d'agir de manière sélective sur le système qui est en relation directe avec la vésicule biliaire, ce qui, outre d'augmentation de l'efficacité de la thérapie, diminue la probabilité de l'apparition d'effets secondaires dangereux.

On entend par l'expression "groupes alkyles inférieurs", utilisée dans la description des groupes alkyles linéaires ou ramifiés, comportant 1 à 4 atomes de carbone (par exemple groupes méthyle, éthyle, N-propyle ou isopropyle, etc). Lorsque R^1 et R^2 représentent un groupe alkyle, ils représentent de préférence des groupes méthyles.

Le symbole "A" représente de préférence un groupe éthylène, propylène ou 2-méthylpropylène.

La formule I selon la présente invention inclut tout isomère optique possible des dérivés de bicycloheptane et tout mélange en dérivant. Les composés représentés par la formule I peuvent correspondre aux configurations (1R,2S,4R), (1S,2R,4S) ou (1RS,2RS,4RS); la configuration préférée étant la configuration (1R,2S,4R).

Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I peuvent être formés avec des acides inorganiques (par exemple hydracides) tels que acides chlorhydrique ou bromhydrique ou acide sulfurique, acide phosphorique ou acide nitrique, etc), ou avec des acides organiques (par exemple acide tartrique, acide succinique, acide malique, acide ma-

léique, acide fumarique, acide citrique, acide lactique, acide méthanesulfonique ou acide p-toluènesulfonique, etc).

Les dérivés ammonium quaternaire des composés de formule I peuvent être formés par réaction des dérivés de bicycloheptane représentés par la formule I avec des halogénures d'alkyle (par exemple chlorure, bromure ou iodure de méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle, etc).

Des composés préférés de formule I sont des dérivés de bicycloheptane suivants:

(1R,2S,4R) - (-) -2-benzyl-2-(3'-diméthylamino-propoxy) -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1R,2S,4R) - (-) -2-benzyl-(2'-méthyl-3'-diméthylaminopropoxy) -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1RS,2RS,4RS) -2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy) -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1S,2R,4S) - (+) -2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy) -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

ou les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable en dérivant.

Le composé suivant de formule I présente des propriétés particulièrement préférées:

(1R,2S,4R) - (-) -2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy) -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane, ainsi que les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables en dérivant.

A partir des sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, les (E)-2-butènedioates formés avec l'acide fumarique se sont avérés être particulièrement avantageux.

L'effet des composés de formule I est vérifié par le test suivant. Des spasmolytiques connus (drotavérine et papavérine sont utilisés à des fins de comparaison). Les spasmolytiques décrits ci-dessus sont les plus souvent utilisés dans la pratique thérapeutique.

Les tests sont réalisés sur des souris mâles provenant de la souche NMRI sur des groupes consistant en 8 à 12 animaux. Au début du test, les animaux pèsent entre 20 et 30 g.

5 Les animaux sont privés de nourriture pendant 24 heures avant le début du premier traitement, cependant on les laisse consommer de l'eau ad libidum. Les composés devant être testés et le support (solution à 0,4% de méthylcellulose) sont administrés par voie périto-
10 néale selon un volume de 10 ml/kg.

45 minutes après ce traitement, une émulsion de vitellus à 30% dans une solution de méthylcellulose à 0,4% est administrée par voie péritonéale. Chaque souris reçoit 0,5 ml de l'émulsion. Les animaux du groupe
15 témoin reçoivent 0,5 ml du support, c'est-à-dire de méthylcellulose à 0,4%.

Après 15 minutes, on sacrifie les animaux par "cervicalis" dislocatio, les vésicules biliaires sont retirées et pesées une par une. L'effet des composés
20 testés est exprimé sous la forme de l'inhibition de la diminution de la masse de cholécyste induite par le vitellus en %. A partir des effets exprimés en %, les valeurs ID₅₀ (c'est-à-dire les doses provoquant 50% d'inhibition) sont calculées d'après la corrélation entre
25 la dose et l'effet par régression linéaire (Makovec et al., Pharm. Res. Com., Vol. 19, n°1, p. 41, 1987).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

<u>Composé testé</u>	<u>ID₅₀ p.o. en mg/kg</u>
Composé "A"	7,0
Composé "B"	supérieure à 100
Composé "C"	10-100
Composé "D"	supérieure à 100
Composé "E"	10-100
Composé "F"	10-100
Composé "G"	10-100
Drotavérine	supérieure à 100
Papavérine	supérieure à 100

Les composés testés sont donnés ci-dessous:

Composé "A":

(E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-di-
5 méthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicy-
clo[2,2,1]heptane;

Composé "B":

(E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(+)-2-phényl-2-(2'-di-
méthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bi-
10 cyclo[2,2,1]heptane;

Composé "C":

(E)-2-butènedioate de (1RS,2RS,4RS)-2-phényl-2-(2'-di-
méthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bi-
cyclo[2,2,1]heptane;

15 Composé "D":

(E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-di-
méthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bi-
cyclo[2,2,1]heptane;

Composé "E":

20 (E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-di-
méthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bi-
cyclo[2,2,1]heptane;

Composé "F":

(E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-benzyl-2-(2'-mé-
25 thyl-3-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bi-
cyclo[2,2,1]heptane;

Composé "G":

(E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-benzyl-3-(3'-di-
méthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bi-
30 cyclo[2,2,1]heptane.

A partir de la comparaison ci-dessus, on peut voir
que en terme d'activité, les composés de formule I sont
équivalents, voire même supérieurs aux spasmolytiques
connus utilisés pour la comparaison. Ainsi, le composé
35 "A" inhibe la contraction du cholécyste induite par le
vitellus à une dose aussi faible que 7 mg/kg de façon

plus efficace d'un ordre de grandeur que le spasmolytique connu utilisé pour la comparaison.

Par conséquent, les dérivés de bicycloheptane de formule I peuvent être efficacement utilisés dans les profils cliniques qui incluent le système CCK en tant que facteur pathogène tel que la contraction spasmodique de la vésicule biliaire en premier lieu, en plus d'autres profils cliniques, par exemple la pancréatite aiguë.

10 Il semble que le mécanisme spasmolytique des composés de formule I dans le traitement des crises biliaires soit différent de celui des spasmolytiques connus. Les médicaments soulageant l'état spasmodique du muscle lisse sont appelés spasmolytiques. Les spasmolytiques agissant sur les muscles lisses tels que la papavérine ou la drotavérine ne sont pas capables de soulager les spasmes des muscles squelettiques.

Les composés de formule I ne présentent pas d'effet spasmolytique direct dans les tests sur les organes isolés. Cependant, ils peuvent soulager les crises biliaires induites expérimentalement. La demanderesse explique cette contradiction par le fait que les composés de formule I influencent le système CCK. Cet effet des principes actifs selon la présente invention est nouveau et surprenant pour les experts.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être préparées par des méthodes classiques utilisant la préparation des compositions pharmaceutiques.

30 Pour une administration par voie orale des comprimés, des comprimés, des comprimés pourvus d'un revêtement entérique, des dragées ou des gélules peuvent être préparés. Ces compositions pharmaceutiques contiennent 10 à 100 mg du principe actif dans une dose unitaire. De préférence, les compositions pharmaceutiques solides décrites ci-dessus comprennent de la silice ou des

agents de liaison tels que poly(vinylpyrrolidone) ou gélatine, etc. De plus, des lubrifiants tels que stéarate de magnésium, talc ou laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés au principe actif dans les comprimés.

5 Dans le cas de la préparation de suspensions aqueuses et ou d'élixirs appropriés pour un traitement par voie orale, les principes actifs peuvent être mélangés à différents agents aromatisants, colorants alimentaires, agents émulsionnants et/ou diluants, tels
10 que eau, éthanol, propylèneglycol, glycérol, etc.

Les comprimés selon la présente invention peuvent être préparés en utilisant des procédés de granulation par voie sèche ou humide. Les dragées sont préparés par enrobage du noyau d'une manière classique. Pour la pré-
15 paration des gélules, le mélange approprié est placé dans des gélules de gélatine dures ou molles.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention inhibant la contraction spasmodique de la vésicule biliaire sont en général administrés à une dose
20 de 0,25 à 40 mg, de préférence de 1 à 20 mg par kg en une à trois fractions, quotidiennement. Le dosage réel est déterminé en fonction de l'activité du principe actif, de la méthode de traitement, de l'état du patient et d'autres facteurs tels que décrits par le mé-
25 decin traitant.

La dose quotidienne des composés de formule 1 dépend de l'état du cas donné (par exemple poids et âge du patient, sévérité du trouble devant être traité) et est déterminée par le médecin. La dose quotidienne pour
30 un patient adulte est en général d'environ 1 mg à environ 100 mg de principe actif.

La présente invention est davantage décrite par les exemples suivants qui ne limitent pas la présente invention.

Exemple 1

Comprimé contenant 25 mg de principe actif.

Un comprimé contient:

principe actif de formule 1	25,0 mg
amidon de maïs	97,0 mg
poly(vinylpyrrolidone)	75,0 mg
stéarate de magnésium	3,0 mg

	200,0 mg

5 Préparation

Un mélange du principe actif et d'amidon de maïs est granulé par humidification avec une solution aqueuse de poly(vinylpyrrolidone) à 15% et séchage à 40 à 45°C. Les granulés sont séchés de nouveau puis mélangés avec du stéarate de magnésium et formulés en comprimés. Le poids d'un comprimé est de 200,0 mg.

Exemple 2

Dragée contenant 25 mg de principe actif.

Un noyau de dragée contient:

15

principe actif de formule 1	25,0 mg
amidon de maïs	245,0 mg
gélatine	8,0 mg
talc	18,0 mg
stéarate de magnésium	4,0 mg

	300,0 mg

Préparation

Un mélange du principe actif et d'amidon de maïs est humidifié avec une solution aqueuse à 10% de gélatine, puis granulé par passage à travers un tamis et séché à une température de 40 à 45°C. Les granulés secs sont de nouveau passés à travers un tamis, homogénéisés avec du talc et du stéarate de magnésium et comprimés en des noyaux de dragée pesant chacun 300,0 mg.

Les noyaux de dragée obtenus sont enrobés d'une couche consistant en du sucre et du talc d'une manière

25

connue per se. Les dragées obtenus sont polies avec de la cire d'abeille.

Exemple 3

Dragée contenant 50 mg de principe actif.

5 Un noyau de dragée contient:

principe actif de formule 1	50,0 mg
lactose	94,0 mg
poly(vinylpyrrolidone)	4,0 mg
stéarate de magnésium	2,0 mg

	150,0 mg

Préparation

Les noyaux de dragée et de granulé sont préparés comme cela est décrit dans l'exemple 2, le poids d'un
10 noyau de dragée est de 150,0 mg, puis les noyaux sont enrobés comme cela est expliqué dans l'exemple 2 pour obtenir des dragées.

Exemple 4

15 Gélule de gélatine contenant 25 mg de principe actif.

Une gélule contient:

principe actif de formule 1	25,0 mg
amidon de maïs	265,0 mg
Aerosil®	6,0 mg
stéarate de magnésium	4,0 mg

	300,0 mg

Préparation

20 Les ingrédients sont homogénéisés puis placés dans des gélules de gélatine de taille appropriée.

Exemple 5

Solution injectable contenant 25 mg de principe actif.

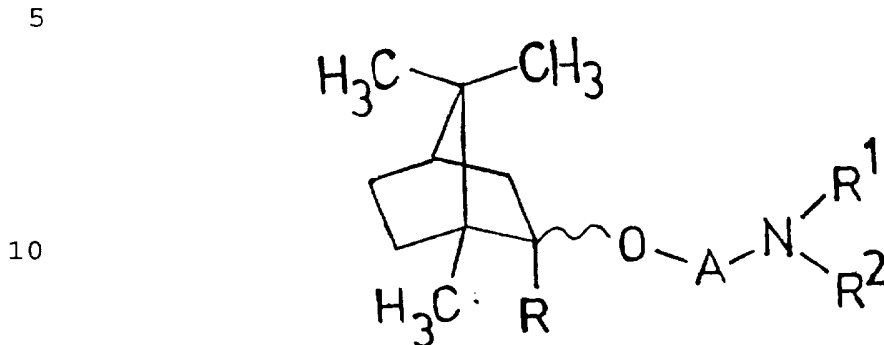
25 Une ampoule contient:

principe actif de formule 1	25,0 mg
-----------------------------	---------

dans 1 ml d'eau qui a été distillée deux fois.

REVENDICATIONS

1.- Un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique dans laquelle le principe actif est un dérivé de bicycloheptane de formule I:



dans laquelle:

R représente un groupe phényle ou benzyle;

15 R¹ et R² représentent un groupe alkyle inférieur ou l'un des groupes R¹ et R² représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un groupe alkyle inférieur; et

20 A représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée, comportant 2 à 4 atomes de carbone;

ou un N-oxyde ou un isomère optique en dérivant ou un mélange possible des isomères optiques ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable ou un dérivé ammonium quaternaire du composé de formule I, de son isomère optique ou d'un mélange possible de ses isomères optiques;

caractérisé en ce qu'on mélange le principe actif préparé d'une manière connue per se avec des produits auxiliaires et/ou des supports pharmaceutiques classiques, et on transforme le mélange obtenu en une composition pharmaceutique appropriée pour le traitement des maladies et des troubles qui sont liés à l'influence sur le système cholécystokinine (CCK).

2.- Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une composition pharmaceutique

35

prévenant la contraction spasmodique de la vésicule biliaire.

3.- Un procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise le (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable en dérivant en tant que principe actif.

4.- Un procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on utilise le (E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane, en tant que principe actif.

5.- Un procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise le:

(1R,2S,4R)-(-)-2-benzyl-2-(3'-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1R,2S,4R)-(-)-2-benzyl-2-(2'-méthyl-3'-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1RS,2RS,4RS)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1S,2R,4S)-(+)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

ou le sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, de préférence le (E)-2-butènedioate, en dérivant en tant qu'ingrédient actif.

6.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on prépare une composition pharmaceutique appropriée pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale.

7.- Un procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on prépare des compositions pharmaceutiques sous la forme de comprimés, gélules, dragées, solutions, suspensions, suppositoires ou solutions injectables.

8.- Un procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on prépare des compositions pharmaceutiques sous la forme de comprimés, gélules ou dragées, chacun contenant 10 à 100 mg de principe actif.

5 9.- Une composition pharmaceutique appropriée pour le traitement des maladies et des troubles qui sont liés avec l'influence du système cholécystokinine périphérique (CCK), caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de bicycloheptane de formule I, dans laquelle:

10 R représente un groupe phényle ou benzyle;

R¹ et R² représentent un radical alkyle inférieur ou l'un des groupes R¹ et R² représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical alkyle inférieur; et

15 A représente un groupe alkylène linéaire ou ramifié, comportant 2 à 4 atomes de carbone;

ou un N-oxyde ou un isomère optique en dérivant ou un mélange possible des isomères optiques ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable ou un
20 dérivé ammonium quaternaire du composé de formule I, de ses isomères optiques ou d'un mélange possible de ses isomères optiques, en tant que principe actif et des produits auxiliaires et/ou des supports pharmaceutiques liquides ou solides inertes.

25 10.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle empêche la contraction spasmodique de la vésicule biliaire.

11.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce qu'elle contient
30 du (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane ou de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable en dérivant en tant que principe actif.

12.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'elle contient du (E)-
35 2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-di-

méthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1] heptane, en tant que principe actif.

13.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce qu'elle contient:

5 (1R,2S,4R)-(-)-2-benzyl-2-(3'-diméthylamino-propoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1R,2S,4R)-(-)-2-benzyl-(2'-méthyl-3'-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

10 (1RS,2RS,4RS)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

(1S,2R,4S)-(+)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane;

15 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, de préférence le dérivé (E)-2-butènedioate, en dérivant en tant que principe actif.

14.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, rectale ou parentérale.
20

15.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé, d'une gélule, d'une dragée, d'une solution, d'une suspension, d'un suppositoire ou
25 d'une solution injectable.

16.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de comprimés, gélules ou dragées, chacun contenant 10 à 100 mg de principe actif.

30 17.- L'utilisation des composés définis dans la revendication 1 pour la préparation de compositions pharmaceutiques appropriées pour le traitement des maladies ou des troubles liés à l'influence du système cholécystokinine (CCK) périphérique.

35 18.- L'utilisation selon la revendication 17, caractérisée par l'utilisation des composés définis dans

la revendication 1, pour la préparation des compositions pharmaceutiques contre la contraction spasmodique de la vésicule biliaire.

19.- L'utilisation selon la revendication 17 ou 18, 5 caractérisée en ce qu'on utilise le (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo [2,2,1]heptane ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable en dérivant en tant que principe actif.

10 20.- L'utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que l'on utilise du (E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane, en tant que principe actif.

15 21.- L'utilisation selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que l'on utilise un composé selon la revendication 1 en tant que principe actif.

22.- Un procédé permettant le traitement de maladies ou de troubles liés à l'influence du système 20 cholécystokinine (CCK) périphérique par l'administration, en une quantité produisant un effet désiré, d'une composition pharmaceutique contenant un composé selon la revendication 1 en tant que principe actif, au patient.

25 23.- Un procédé selon la revendication 22 pour le traitement de la contraction spasmodique de la vésicule biliaire, caractérisé en ce qu'on administre une quantité produisant l'effet désiré d'une composition pharmaceutique contenant un composé selon la revendication 30 1 en tant qu'ingrédient actif au patient.

24.- Un procédé selon la revendication 22 ou 23, caractérisé en ce qu'on utilise le (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane, ou un sel d'addition d'acide 35 pharmaceutiquement acceptable en dérivant, en tant que principe actif.

25.- Un procédé selon la revendication 24, caractérisée en ce que l'on utilise du (E)-2-butènedioate de (1R,2S,4R)-(-)-2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane, en tant que
5 principe actif.

26.- Un procédé selon la revendication 23 ou 24, caractérisée en ce que l'on utilise un composé selon la revendication 5 en tant que principe actif.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 5795
BE 9500590

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
D,X A	US-A-4 342 762 (BUDAI ET AL.) 3 Août 1982 * le document en entier * ---	1-16 17-26	A61K31/135
X	ARZNEIM.-FORSCH., vol. 39, no. 3, 1989 pages 295-297, I. KOVACS ET AL. 'INHIBITION OF HIGH-AFFINITY SYNAPTOSOMAL UPTAKE OF gamma-AMINO BUTYRIC ACID BY A BICYCLO-HEPTANE DERIVATIVE'	1-4, 6-12, 14-16	
A	* le document en entier * ---	17-26	
A	ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISE, vol. 24, no. 3, 1966 pages 185-190, R. BARONNET ET AL. 'ETUDE D'ETHERS OXYDES AMINES D'ALCOOLS TERPENIQUES'	1-26	
D,A	THE LANCET, vol. 334, no. 8, 1989 page 167 C. BEGLINDER ET AL. 'TREATMENT OF BILIARY COLIC WITH LOXIGLUMIDE'	1-26	
	* le document en entier * -----		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 Février 1996		Hoff, P	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

**B0 5795
BE 9500590**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

27-02-1996

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4342762	03-08-82	AT-B- 374449	25-04-84
		AU-B- 539173	13-09-84
		AU-B- 6529380	18-06-81
		BE-A- 886579	10-06-81
		CA-A- 1155115	11-10-83
		CH-A- 649986	28-06-85
		DE-A- 3047142	10-09-81
		FR-A,B 2471968	26-06-81
		GB-A,B 2065122	24-06-81
		JP-C- 1467011	30-11-88
		JP-A- 56123953	29-09-81
		JP-B- 63014703	01-04-88
		NL-A- 8006722	16-07-81
		SE-B- 451132	07-09-87
		SE-A- 8008680	15-06-81
		SU-A- 1253425	23-08-86



BO 5795 BE 9500590

REMARQUE: Bien que les revendications 22-26 concernent une méthode de traitement du corps animal/humain, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés aux produits.