

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 29267 B1**
(51) Cl. internationale : **C07D 471/08; A61K 31/504; A61P 9/12**
(43) Date de publication : **01.02.2008**

(21) N° Dépôt : **30163**
(22) Date de Dépôt : **24.08.2007**
(30) Données de Priorité : **28.01.2005 EP PCT/EP2005/000842**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2006/050285 26.01.2006**
(71) Demandeur(s) : **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, Gewerbstrasse 16 CH-4123 Allschwil (CH)**
(72) Inventeur(s) : **BEZENCON, Olivier ; BUR, Daniel ; FISCHLI, Walter ; REMEN, Lubos ; RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia ; SIFFERLEN, Thierry ; WELLER, Thomas**
(74) Mandataire : **CABINET CHARDY**

(54) Titre : **CYCLOPROPYL-(2, 3-DIMETHYLBENZYL)AMIDES D'ACIDE 7-{4-[2-(2,6-DICHLORO-4-METHYLPHENOXY)-ETHOXY] PHENYL}-3, 9-DIAZABICYCLO [3.3.1] NON-6-ENE-6-CARBOXYLIQUE COMME INHIBITEURS DE LA RENINE POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION.**
(57) Abrégé : **L'INVENTION CONCERNE UN NOUVEAU DÉRIVÉ 3,9-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONÈNE REPRÉSENTÉ PAR LA FORMULE GÉNÉRALE (I), SES ÉNANTIOMÈRES ET LEUR UTILISATION COMME INGRÉDIENTS ACTIFS DANS LA PRÉPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES. L'INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT DES ASPECTS ASSOCIÉS, Y COMPRIS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT AU MOINS UN COMPOSÉ REPRÉSENTÉ PAR LA FORMULE GÉNÉRALE (I) OU (I') ET EN PARTICULIER LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE LA RÉNINE.**

ABREGE

L'invention concerne un nouveau dérivé 3,9-diazabicyclo [3.3.1]nonene de
5 formule (I) et les énantiomères de celui-ci et l'utilisation de celui-ci comme
ingrédients actifs dans la préparation de compositions pharmaceutiques.
L'invention concerne aussi des aspects relatifs comprenant des compositions
pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) ou (I') et en
particulier leur utilisation comme inhibiteurs de la rénine.(I).

10

VINGT SEPTIÈME ET DERNIER FEUILLET
RABAT, LE .

Cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amides d'acide 7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)-éthoxy] phényl}-3,9-diazabicyclo [3.3.1] non-6-ene-6-carboxylique comme inhibiteurs de la rénine pour le traitement de l'hypertension

5 L'invention concerne de nouveaux composés de formule (I) et l'énantiomère de ceux-là de formule (I'). L'invention concerne aussi des aspects relatifs comprenant des processus pour la préparation des composés, des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) ou (I') et en particulier leur utilisation comme inhibiteurs de la rénine dans les événements
10 cardiovasculaires et l'insuffisance rénale.

Dans le système rénine-angiotensine (SRA) l'angiotensine II biologiquement active (Ang II) est produite par un mécanisme à deux étapes. L'enzyme très spécifique qu'est la rénine coupe l'angiotensinogène en angiotensine I (Ang I), qui est alors encore transformée en Ang II par l'enzyme de conversion de
15 l'angiotensine (ECA) moins spécifique. On sait que l'Ang II fonctionne sur au moins deux sous-types de récepteurs désignés AT₁ et AT₂. Bien que AT₁ semble transmettre la plupart des fonctions connues de l'Ang II, le rôle de AT₂ est encore inconnu.

La modulation du SRA représente une avance majeure dans le traitement des
20 maladies cardiovasculaires. Les inhibiteurs de l'ECA et les bloqueurs de AT₁ ont été acceptés pour traiter l'hypertension (Waeber B. *et al.*, «The renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension », dans Birkenhager W. H., Reid J. L. (éd.): *Hypertension*, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, 1986, 489-519 ; Weber M. A., *Am. J. Hypertens.*, 1992, 5, 247S). De plus, les
25 inhibiteurs de l'ECA sont utilisés pour la protection rénale (Rosenberg M. E. *et al.*, *Kidney International*, 1994, 45, 403 ; Breyer J. A. *et al.*, *Kidney International*, 1994, 45, S156), dans la prévention de l'insuffisance cardiaque congestive (Vaughan D. E. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 1994, 28, 159 ; Fouad-Tarazi F. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1988, 84 (Suppl. 3A), 83) et de l'infarctus du myocarde (Pfeffer M.
30 A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 669).

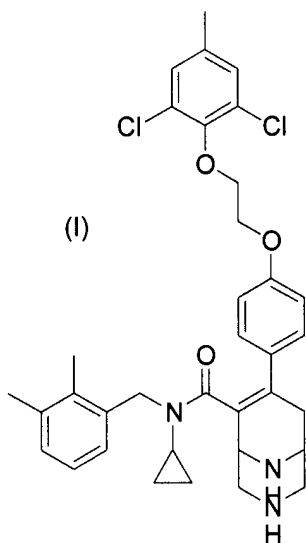
Les raisons du développement des inhibiteurs de la rénine reposent sur la spécificité de la rénine (Kleinert H. D., *Cardiovasc. Drugs*, 1995, 9, 645). Le seul substrat connu pour la rénine est l'angiotensinogène, qui peut seulement être transformé (dans des conditions physiologiques) par la rénine. Au contraire, la ECA peut aussi couper la bradykinine en plus de l'Ang I et peut être contournée par la chymase, une sérine-protéase (Husain A., *J. Hypertens.*, 1993, 11, 1155). Chez les patients, l'inhibition de l'ECA entraîne ainsi une accumulation de bradykinine provoquant une toux (5-20 %) et potentiellement un oedème angioneurotique qui mettrait en danger la vie du malade (0,1-0,2 %) (Israili Z. H. et al., *Annals of Internal Medicine*, 1992, 117, 234). La chymase n'est pas inhibée par les inhibiteurs de l'ECA. Par conséquent, la formation d'Ang II est toujours possible chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA. Le blocage du récepteur AT₁ (ex. par du losartan) en revanche surexpose d'autres sous-types de récepteur de l'AT (ex. AT₂) à l'Ang II, dont la concentration est considérablement augmentée par le blocage des récepteurs AT₁. En résumé, on s'attend à ce que les inhibiteurs de la rénine révèlent un profil pharmaceutique différent de celui des inhibiteurs de l'ECA et des bloqueurs d'AT₁ en ce qui concerne l'efficacité dans le blocage du SRA et les aspects de sûreté.

Une expérience clinique seulement limitée (Azizi M. et al., *J. Hypertens.*, 1994, 12, 419 ; Neutel J. M. et al., *Am. Heart*, 1991, 122, 1094) a été créée avec des inhibiteurs de la rénine à cause de leur activité orale insuffisante du fait de leur caractère peptidomimétique (Kleinert H. D., *Cardiovasc. Drugs*, 1995, 9, 645). Le développement clinique de plusieurs composés a été interrompu à cause de ce problème conjointement avec le coût élevé des produits. Seulement un composé contenant quatre centres chiraux a été soumis à des essais cliniques (Rahuel J. et al., *Chem. Biol.*, 2000, 7, 493 ; Mealy N. E., *Drugs of the Future*, 2001, 26, 1139). Ainsi, des inhibiteurs de la rénine ayant une bonne biodisponibilité orale et une longue durée d'action sont requis. Récemment, les premiers inhibiteurs de la rénine non peptidiques ont été décrits qui révèlent une haute activité in vitro

(Oefner C. *et al.*, *Chem. Biol.*, 1999, 6, 127 ; Demande de brevet WO 97/09311; Märki H. P. *et al.*, *Il Farmaco*, 2001, 56, 21). Cependant, le statut de développement de ces composés n'est pas connu.

La présente invention concerne des inhibiteurs de la rénine de nature non peptidique et de masse moléculaire faible. Sont décrits des inhibiteurs de la rénine
5 actifs par voie orale de formule (I) et (I') qui ont une longue durée d'action et qui sont actifs dans des indications autres que la régulation de la tension sanguine où le système rénine-chimase tissulaire peut être activé provoquant des fonctions locales altérées de manière pathophysiologique telles que les remodelage rénal,
10 cardiaque et vasculaire, l'athérosclérose, et peut-être la resténose.

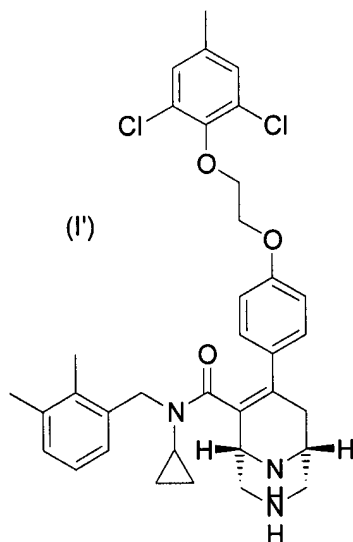
En particulier, la présente invention concerne un nouveau composé de formule développée (I) : cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide d'acide (1*R**, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy] phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique;



15

et les énantiomères optiquement purs ou un mélange d'énantiomères tel qu'un racémate ; ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables, complexes solvants et formes morphologiques de celui-ci.

Un énantiomère préféré est celui représenté par la formule (I') : cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide d'acide (1*R*, 5*S*)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique ;



- 5 Quand, dans cette description, la forme du pluriel est utilisée pour les composés, sels, compositions pharmaceutiques, maladies et similaires, celle-ci est censée signifier aussi un seul composé, sel, ou similaires.

Toute référence à un composé de formule (I) doit être entendue comme visant aussi les énantiomères optiquement purs, ou un mélange d'énantiomères tels
10 qu'un racémate, ainsi que les sels (en particulier des sels pharmaceutiquement acceptables) et les complexes solvants (y compris des hydrates) de tels composés, et les formes morphologiques, comme il est approprié et indiqué, alors que toute référence à un composé de formule (I') doit être entendu comme visant aussi les
15 sels (en particulier les sels pharmaceutiquement acceptables) et les complexes solvants (y compris des hydrates) de tel composé, et les formes morphologiques comme il est approprié et indiqué.

L'expression sels « pharmaceutiquement acceptables » comprend soit des sels avec des acides inorganiques ou des acides organiques comme les acide
20 chlorhydrique, acide bromhydrique, acide iodhydrique, acide sulfurique, acide phosphorique, acide nitrique, acide citrique, acide formique, acide acétique, acide maléique, acide tartrique, acide fumarique, acide benzoïque, acide palmoïque,

acide stéarique, acide méthanesulfonique, acide p-toluènesulfonique, et similaires qui ne sont pas toxiques pour les organismes vivants. Le sel d'acide bis-méthanesulfonique est particulièrement préféré. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, référence peut être faite à « Salt selection for
5 basic drugs », Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Les composés de formule (I) contiennent deux atomes de carbone asymétriques interdépendants ayant la stéréochimie relative (*1R**, *5S**) et peuvent être préparés sous la forme des énantiomères optiquement purs cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide d'acide (*1R*, *5S*)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)
10 éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique (c-à-d. composé de formule (I') qui est préféré) et cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide d'acide (*1S*,*5R*)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo [3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique, ou un mélange des deux énantiomères tel qu'un racémate. La présente invention comprend toutes ces formes. Les mélanges
15 peuvent être séparés d'une manière connue en soi, à savoir par chromatographie sur colonne, chromatographie sur couche mince, HPLC, ou cristallisation. Une résolution du racémate sur le composé final ou tout intermédiaire chimique est possible aussi, en utilisant une substance pure de manière énantiomère portant un fragment acide. Par exemple une telle résolution est possible en utilisant de l'acide
20 tartrique avec le composé 1 dans le Schéma 1.

Les composés de formule (I) et (I') sont utiles pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies liées à une dysrégulation du système rénine-angiotensine, en particulier les maladies telles que ou liées à l'hypertension, défaillance
cardiaque congestive, hypertension pulmonaire, insuffisance rénale, ischémie
25 rénale, défaillance rénale, fibrose rénale, insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, fibrose cardiaque, ischémie myocardique, cardiomyopathie, glomérulonéphrite, colique rénale, complications résultant du diabète telles que les néphropathie, vasculopathie et neuropathie, glaucome, pression intraoculaire élevée, athérosclérose, resténose post-angioplastie, complications suite à une
30 chirurgie vasculaire ou cardiaque, dysfonctionnement érectile, hyperaldostéronisme, fibrose pulmonaire, sclérodémie, angoisse, troubles

cognitifs, complications des traitements avec des agents immunosuppresseurs, et autres maladies liées au système rénine-angiotensine.

Les composés de formule (I) et (I') sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'hypertension, défaillance cardiaque congestive, 5 hypertension pulmonaire, insuffisance rénale, ischémie rénale, défaillance rénale, fibrose rénale, insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, fibrose cardiaque, ischémie myocardique, cardiomyopathie, complications résultant du diabète telles que les néphropathie, vasculopathie, et neuropathie.

Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une méthode pour le traitement 10 ou la prophylaxie de maladies, qui sont associées à la dysrégulation du système rénine-angiotensine, en particulier à une méthode pour le traitement ou la prophylaxie des maladies susmentionnées, lesdites méthodes comprenant l'administration à un être humain ou animal d'une quantité pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (I) ou (I').

15 Un autre aspect de la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un composé de formule (I) ou (I') et une matière support pharmaceutiquement acceptable. Ces compositions pharmaceutiques peuvent être utilisées pour le traitement et/ou la prophylaxie des maladies susmentionnées. Les compositions pharmaceutiques peuvent être utilisées pour 20 l'administration par voie entérique, parentérale, ou topique. Elles peuvent être administrées, par exemple, par voie perorale, par exemple sous la forme de comprimés, comprimés enrobés, dragées, capsules de gélatine dure ou molle, solutions, émulsions or suspensions, par voie rectale, par exemple sous la forme de suppositoires, par voie parentérale, par exemple sous la forme de solutions 25 d'injection ou solutions de perfusion, ou par voie topique, par exemple sous la forme de pommades, crèmes ou huiles.

L'invention concerne aussi l'utilisation d'un composé de formule (I) ou (I') pour la préparation de compositions pharmaceutiques pour le traitement et/ou la prophylaxie des maladies susmentionnées.

La production des compositions pharmaceutiques peut être effectuée d'une manière qui sera familière à l'homme de l'art (voir par exemple Mark Gibson, Editeur, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001 ; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*,
5 20e Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science) en amenant les composés de formule (I) ou (I') décrits ou leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, facultativement en association avec d'autres substances valables thérapeutiquement, en une forme d'administration galénique conjointement avec des matières supports solides ou liquides compatibles
10 thérapeutiquement, inactives, non toxiques, adaptées et, si on le souhaite, des adjuvants pharmaceutiques habituels.

Les matières supports adaptées sont non seulement des matières supports inorganiques, mais aussi des matières supports organiques. Ainsi, par exemple, le lactose, l'amidon de maïs ou des dérivés de celui-ci, le talc, l'acide stéarique ou
15 son sel peuvent être utilisés comme matières supports pour des comprimés, comprimés enduits, dragées et capsules de gélatine dure. Les matières supports adaptées aux capsules de gélatine souple sont, par exemple, des huiles végétales, cires, graisses et polyols semi-solides et liquides (en fonction de la nature de l'ingrédient actif aucun support n'est, cependant, nécessaire dans le cas des
20 capsules de gélatine souple). Les matières supports adaptées à la production de solutions et de sirops sont, par exemple, l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti et similaires. Les matières supports adaptées aux injections sont par exemple, l'eau, les alcools, polyols, glycérols et huiles végétales. Les matières supports adaptées aux suppositoires sont, par exemple, des huiles naturelles ou
25 durcies, cires, graisses et polyols semi-liquides ou liquides. Les matières supports adaptées aux préparations topiques sont les glycérides, glycérides semi-synthétiques et synthétiques, huiles hydrogénées, cires liquides, paraffines liquides, alcools gras liquides, stérols, polyéthylène glycols et dérivés de la cellulose.

30 Les stabilisants, conservateurs, mouillants et émulsifiants, agents améliorateurs de consistance, agents exaltateurs du goût, sels pour varier la pression osmotique,

substances tampons, solubilisants, colorants et agents de masquage et les antioxydants habituels sont considérés comme des adjuvants pharmaceutiques.

La posologie des composés de formule (I) et (I') peut varier dans des intervalles étendus en fonction de la maladie à contrôler, l'âge et la condition individuelle du patient et la voie d'administration, et sera, bien sûr, ajustée selon les besoins individuels dans chaque cas particulier.

Dans un mode de réalisation préféré, cette quantité est comprise entre 2 mg et 1 000 mg par jour.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, cette quantité est comprise entre 1 mg et 500 mg par jour.

Dans un mode de réalisation plus particulièrement préféré, cette quantité est comprise entre 5 mg et 200 mg par jour.

Un autre aspect de l'invention concerne un processus pour la préparation d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou (I'). Selon ledit processus, un ou deux ingrédients actifs de formule (I) et (I') sont mélangés avec des excipients inactifs d'une manière connue en soi.

Les composés de formule (I) et (I') ou les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont aussi utiles en association avec d'autres composés pharmacologiquement actifs tels que des inhibiteurs de l'ECA, inhibiteurs de l'endopeptidase neutre, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, vasodilatateurs, antagonistes du calcium, activateurs du potassium, diurétiques, sympatholytiques, antagonistes bêta-adrénergiques, antagonistes alpha-adrénergiques, et/ou autres médicaments bénéfiques pour la prévention ou le traitement des maladies susmentionnées tels que les antagonistes de l'aldostérone, inhibiteurs de la 11bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et activateurs de la guanylate cyclase soluble.

La présente invention concerne aussi des promédicaments d'un composé de formule (I) ou (I') qui se convertissent in vivo en composé de formule (I) ou (I')

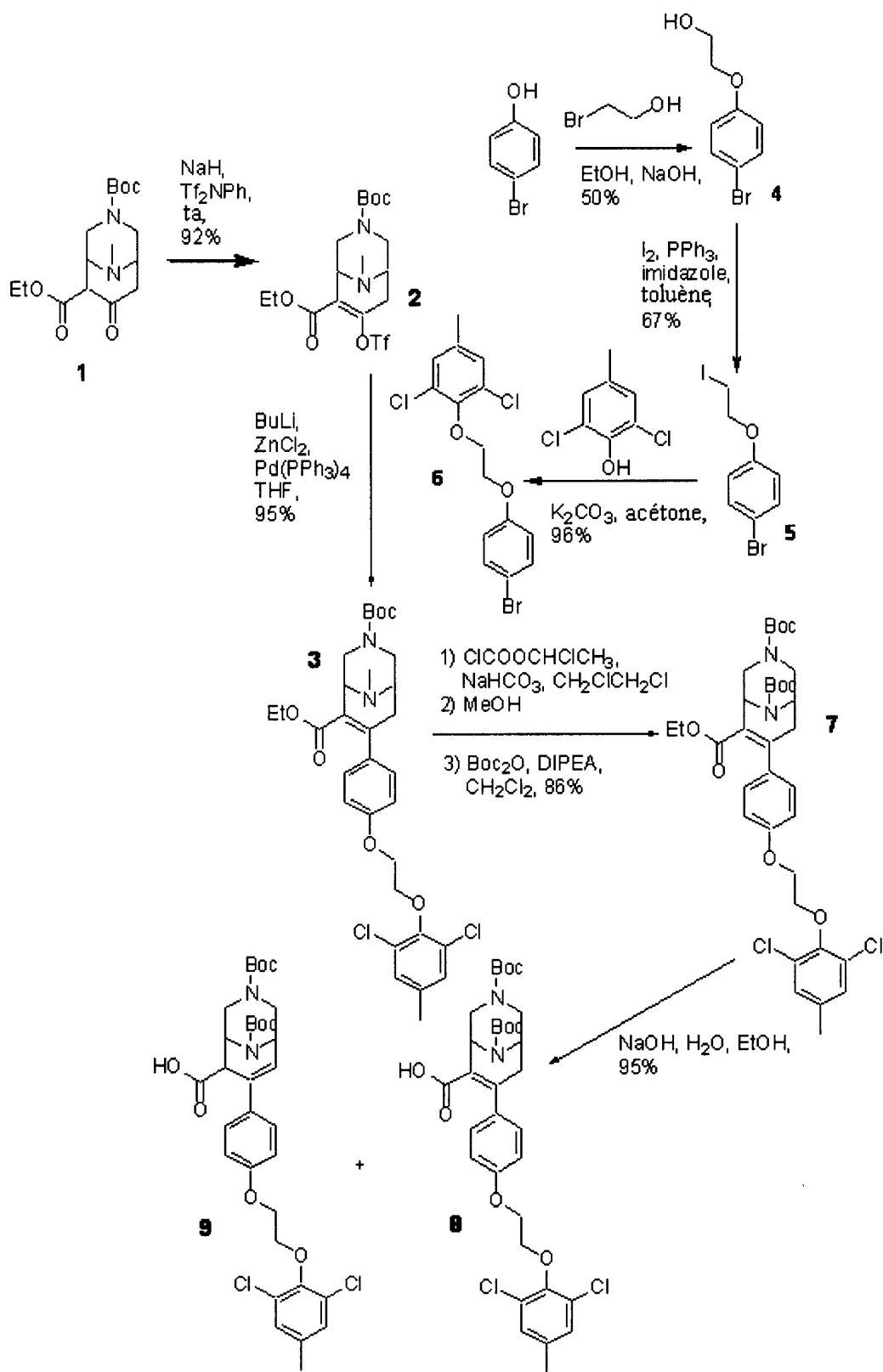
en tant que tel. Toute référence à un composé de formule (I) ou (I') doit donc être entendue comme visant aussi les promédicaments correspondants du composé de formule (I) ou (I'), comme il est approprié et indiqué.

Les composés de formule (I) et (I') peuvent être fabriqués par les méthodes exposées ci-dessous, par la méthode décrite dans l'exemple ou par des méthodes analogues.

La synthèse des composés de formule (I) et (I') décrite ici est une synthèse possible parmi de nombreuses autres variantes. D'autres voies de synthèse et méthodologies seront évidentes pour l'homme de l'art.

10 Le dérivé de bicyclononane **1** (Schéma 1) peut être préparé comme un racémate comme il a été décrit précédemment (WO 2003/093267). La préparation du triflate vinylique **2** se déroule en utilisant de l'hydrure de sodium et du *N*-phényl-bis(trifluorométhanesulfonimide). Un couplage de Negishi entre le système bicyclique **2** et le dérivé de bromophényle **6** mène au diazabicyclonène **3**. Le
15 dérivé de bromophényle **6** est préparé en trois étapes à partir de 4-bromophénol, par une alkylation avec du 2-bromoéthanol (→ composé **4**), puis une conversion du groupement hydroxyle en iode (→ composé **5**), et pour finir la formation d'éther arylique en composé **6**. Le bicyclononène **3** subit alors une protection trans pour donner le bicyclononène **7**. La saponification de l'ester éthylique dans des
20 conditions fortement basiques entraîne un mélange des dérivés de l'acide carboxylique **8** et **9**.

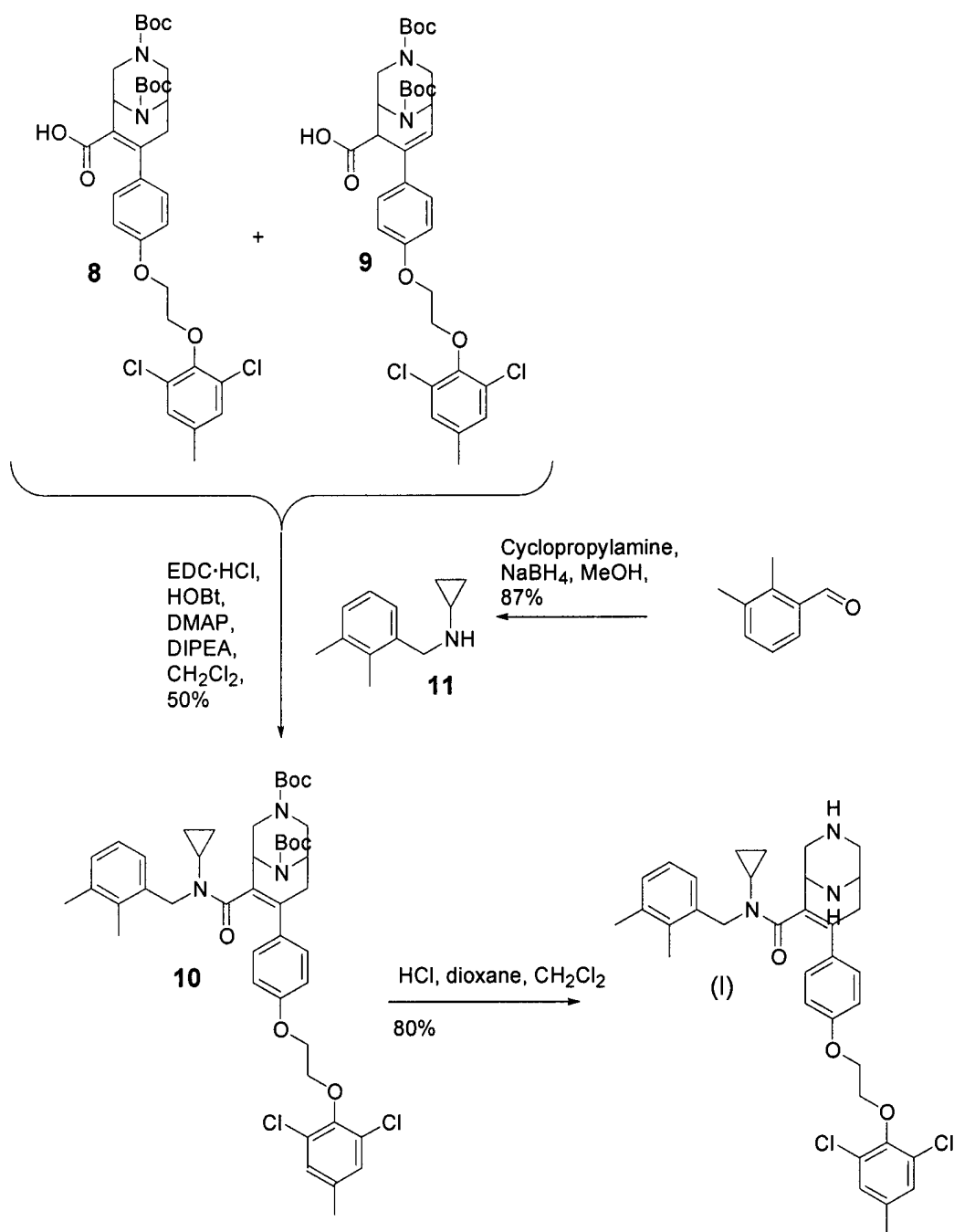
Schéma 1



Le mélange des composés **8** et **9** n'est pas séparé et est utilisé directement à la suite dans l'étape de couplage d'amide avec le dérivé amine **11**, qui est préparé en une étape en utilisant une amination réductrice (Schéma 2). Le produit du couplage d'amide **10** est obtenu. Le clivage des deux groupements protecteurs

5 Boc conduit au composé de formule générale (I).

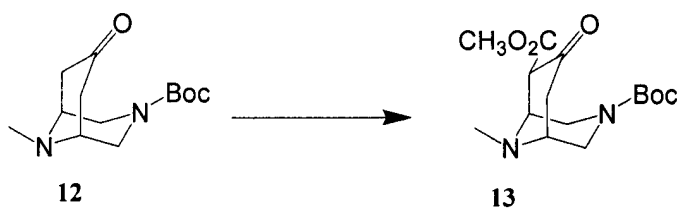
Schéma 2



Synthèse énantiosélective :

Les composés de la présente invention contiennent deux centres chiraux qui, cependant, ne sont pas indépendants l'un de l'autre. Les méthodes de synthèse présentées jusqu'à présent conduisent à un racémate. Le racémate peut être séparé
5 en composé de formule (I') et son énantiomère en utilisant une colonne de HPLC chirale. Aussi, les deux énantiomères peuvent être préparés de manière sélective en partant d'un dérivé de méso-bicyclononane, comme le composé **12** (Schéma 3), en utilisant une acylation énantiosélective (Majewski M., Lasny R., *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5825), comme il est décrit dans WO 2003/093267. Une autre variante
10 serait une résolution du racémate en utilisant un dérivé d'acide organique, chiral.

Schéma 3



15

Les exemples suivants servent à illustrer la présente invention de manière plus détaillée. Ils ne sont pas, cependant, supposés en limiter la portée d'aucune manière.

20 **Exemple**Remarques générales :

Le composé est caractérisé au moins par LC-MS et ¹H-NMR. Uniquement les données LC-MS sont données ici (colonne Zorbax SB-AQ, 5 μm, 4,6 x 50 mm ;
éluant A: 0,04 % acide trifluoroacétique dans de l'eau ; éluant B: acétonitrile ;
25 gradient 5 % → 100 % éluant B sur 1,5 min, écoulement 1 mL/min)

Abréviations (comme il est utilisé ici)

ECA Enzyme de conversion de l'angiotensine
Ang Angiotensine

	aq.	aqueux
	Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
	BSA	sérum-albumine bovine
	BuLi	lithium <i>n</i> -butylique
5	DIPEA	Diisopropyléthylamine
	DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	EDC·HCl	chlorhydrate d'éthyl- <i>N,N</i> -diméthylaminopropylcarbodiimide
	EIA	dosage immuno-enzymatique
10	ES+	électropulvérisation, ionisation positive
	Et	éthyle
	EtOAc	acétate d'éthyle
	EtOH	éthanol
	CE	chromatographie éclair
15	h	heure (s)
	HOBt	hydroxybenzotriazol
	HPLC	chromatographie en phase liquide sous haute pression
	LC-MS	chromatographie liquide –spectrométrie de masse
	min	minute(s)
20	MeOH	méthanol
	org.	organique
	Ph	phényle
	R _f	indice de rétention (dans CCM)
	ta	température ambiante
25	sat.	saturé
	sol.	solution
	Tf	trifluorométhylsulfonyle
	THF	tétrahydrofurane
	CCM	chromatographie sur couche mince
30	t _R	temps de rétention

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-Méthyl-7-trifluorométhanesulfonyloxy-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-ene-3,6-dicarboxylique acide 3-tert-butyl ester 6-éthyl ester (2)

Le composé 1 (WO 2003/093267, 99,58 g, 305 mmol) a été dissous dans du THF sec (1 450 mL) sous une atmosphère d'azote et le mélange a été refroidi jusqu'à
5 0 °C. Du NaH (16,64 g ; 55 % dispersion dans de l'huile minérale, 381 mmol) a été ajouté par portions de 2 g sur une période de 35 min, en maintenant la température entre 0 et 4 °C. Une évolution gazeuse a été observée. Après l'addition le mélange réactionnel a été agité pendant 75 min à une température de 0 à 4 °C. Du Tf₂NPh (128,6 g, 360 mmol) a alors été ajouté comme un solide
10 après 5 min. Le mélange réactionnel est devenu marron. Le bain de refroidissement a été extrait et la réaction a été agitée pendant le week-end à ta. Le mélange réactionnel a été versé sur 1 L de glace/eau et le THF a été extrait sous pression réduite. La phase aqueuse restante a été extraite avec de l'EtOAc (3 x 500 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (500
15 mL) et de la saumure (500 mL). Puis la phase org. a été séchée sur du MgSO₄, filtrée, et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Au résidu brut marron (174 g) on a ajouté 50 mL de pentane et le mélange a été agité à 4 °C pendant la nuit. Le précipité a été extrait par filtration et lavé avec de l'hexane froid (70 mL) et un mélange froid d'hexane/diéthyléther (4:1, 100 mL). Ceci a
20 résulté en 84 g de produit contenant du TfNHPH. Cette matière a été filtrée sur du gel de silice (75 g). Le TfNHPH a été lavé avec de l'heptane. Le produit titre a été lavé par la suite avec de l'EtOAc (3 fois 1 L) pour donner après évaporation sous pression réduite le produit titre en trois fractions : a) 44,45 g de cristaux blanc cassé, b) 27,98 g de petits cristaux marrons, et c) 15 g d'une huile jaune contenant
25 le produit et le TfNHPH. Après 2 jours le TfNHPH contenu dans les fractions c) s'était cristallisé. Il a été filtré pour donner 9,43 g du produit comme une huile marron.

Traitement des liqueurs mères :

30 Les liqueurs mères combinées obtenues ci-dessus ont été concentrées sous vide. Le résidu huileux marron (75 g) a été purifié par CE (1500 g gel de silice) en utilisant un gradient de (EtOAc/heptane 1-9 → EtOAc). La colonne a alors été

lavée avec EtOAc/MeOH 9:1. Le composé titre a été isolé comme 25,44 g d'un solide blanc cassé comme le produit pur. LC-MS : $t_R = 0,87$ min ; ES+ : 459,24.

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,6-Dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-9-méthyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3,6-dicarboxylique acide 3-tert-butyl ester 6-éthyl ester (3)

Une sol. de composé 6 (49,8 g, 132 mmol) dans du THF (1,10 L) sous azote a été refroidie jusqu'à -78 °C. Du BuLi (1,6 M dans hexane, 88,0 mL, 143 mmol) a été ajouté. Après 1 h, du ZnCl₂ (1 M dans du THF, 198 mL, 198 mmol) a été ajouté.
10 Le mélange a été laissé à réchauffé jusqu'à ta. Le Composé 2 (55,0 g, 112 mmol) dans du THF (100 mL) et puis de la Pd(PPh₃)₄ (3,47 g, 3,00 mmol) ont été ajoutés. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h, et puis mis à refroidir jusqu'à ta. Le mélange a été dilué avec de l'EtOAc et lavé avec du NaOH aq. 1 M (1 x). Les extraits org. ont été séchés sur du MgSO₄, filtrés, et les solvants ont été extraits
15 sous pression réduite. La purification du résidu par CE (MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 49 → 1 : 24 → 3 : 47 → 4 : 45) a donné le produit titre (47,3 g, 79 %). LC-MS: $t_R = 0,95$ min ; ES+ : 605,34.

2-(4-Bromophénoxy)éthanol (4)

20 A une sol. de 4-bromophénol (40 g, 231 mmol) dans de l'EtOH (140 mL) on a ajouté du NaOH (10,2 g, 254 mmol). Le mélange qui en a résulté a été agité à 70 °C pendant 30 min jusqu'à ce que la quantité totale de NaOH soit dissoute. Une sol. de 2-bromoéthanol (17,3 mL, 231 mmol) dans de l'EtOH (40 mL) a été ajoutée goutte à goutte à 70°C. La sol. est devenue rapidement laiteuse. Le
25 mélange a été chauffé à reflux pendant la nuit. Les solvants ont été extraits sous pression réduite, et le résidu a été dissous dans de l'EtOAc. Le mélange a été lavé avec de l'eau et de la saumure, séché sur du MgSO₄, filtré, et les solvants ont été extraits sous pression réduite. La purification du produit brut par CE (EtOAc/heptane 1 : 5 → 1 : 4 → 1 : 3 → 1 : 2 → EtOAc) a donné le composé titre
30 (39,2 g, 78 %) comme une huile marron pâle qui s'est cristallisé quand il était placé à -18 °C. $R_f = 0,3$ dans (EtOAc/heptane 1:1).

1-Bromo-4-(2-iodoéthoxy)benzène (5)

A une sol. de composé 4 (39,2 g, 181 mmol) dans du toluène sec (500 mL) on a ajouté de l'imidazole (61,5 g, 903 mmol), de la PPh₃ (90 g, 343 mmol), et de l'iode (87,1 g, 343 mmol). Ce mélange a été agité à 60 °C pendant 2 h. Le
5 mélange a été filtré sur de la diatomite, et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification du résidu par CE (EtOAc/heptane 1:5 → 1:4 → 1:3 → 1:2 → 1:1) a donné le composé titre (39,9 g, 67 %).

Composé 6

10 Dans un flacon à 3 cols de 500 mL équipé d'un agitateur mécanique et d'un condensateur à reflux on a mélangé le composé 5 (39,9 g, 122 mmol) et du 2,6-dichloro-*p*-crésol (21,6 g, 122 mmol) dans de l'acétone sèche (1 200 mL). A ce mélange on a ajouté du K₂CO₃ (16,86 g, 122 mmol), et la suspension qui en a résulté a été chauffée à reflux pendant 20 h. Le mélange réactionnel a été
15 concentré sous pression réduite, le résidu a été dissous dans de l'EtOAc et cette phase org. a été lavée avec de l'eau (2 x), et avec de la saumure (1x). La couche org. a été séchée sur du MgSO₄, filtrée, et concentrée sous pression réduite. La purification du résidu par une brève CE (EtOAc/heptane 1 : 9) a donné le composé titre (44,4 g, 96 %).

20

(rac.)-(1*R, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-Dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3,6,9-tricarboxylique acide 3,9-di-*tert*-butyl ester 6-éthyl ester (7)**

Le composé 3 (57,3 g, 94,6 mmol) a été dissous dans du 1,2-dichloréthane sec
25 (1,00 L). Du NaHCO₃ (80,4 g, 946 mmol) et du chloroformate de 1-chloroéthyle (103 mL, 946 mmol) ont été ajoutés, et la suspension a été chauffée jusqu'à 80 °C pendant 3 h. Le mélange réactionnel a été laissé à refroidir jusqu'à ta. Le mélange a été filtré et le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été séché pendant 15 min sous vide poussé. Puis le produit a été dilué dans du MeOH
30 (900 mL), et le mélange a été chauffé jusqu'à 60 °C pendant 30 min. Le mélange réactionnel a été laissé à refroidir jusqu'à ta, et les solvants ont été extraits sous pression réduite. Le résidu a été séché sous vide poussé pendant 1 h. Le résidu a

été dissous dans du CH₂Cl₂ (1.00 L), et la sol. a été refroidie jusqu'à 0 °C. De la DIPEA (97,2 mL, 567 mmol), et du Boc₂O (62,0 g, 283 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min, puis à t.a. pendant 30 min. Le mélange réactionnel a été dilué avec du CH₂Cl₂ (110 mL). La couche org. a été lavée avec du HCl 1 M aq. (2 x 300mL), et du NaHCO₃ aq. sat. (300 mL). La couche organique a été séchée sur du MgSO₄, filtrée, et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. La purification du résidu par CE (EtOAc/heptane 1:5 → 1:38 → 1:1 → EtOAc) a donné le composé titre (47,9 g, 73 %). LC-MS: t_R = 1,22 min ; ES+ : 691,37.

10

Mélange de (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3,6,9-tricarboxylique acide 3,9-di-*tert*-butyl ester (8) et de (*rac.*)-(1*R**, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)-éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-7-ene-3,6,9-tricarboxylique acide 3,9-di-*tert*-butyl ester (9)**

15

Un mélange de composé 7 (47,8 g, 69,1 mmol) dans du NaOH aq. 1 M (350 mL) et de l'EtOH (700 mL) a été agité à 80 °C pendant la nuit. Le mélange a été partiellement évaporé sous pression réduite, et de l'EtOAc (500 mL) a été ajouté. La phase aq. a été acidifiée avec du HCl 3 M aq., et le mélange a été extrait. La couche org. a été séparée, séchée sur du MgSO₄, filtrée, et les solvants ont été extraits sous pression réduite. Le résidu a été séché sous vide poussé, donnant un mélange 1:1 de composés 8 et 9, qui a été utilisé par la suite sans purification (50,2 g, rendement quantitatif). LC-MS: t_R = 1,12 et 1,14 min; ES+ : 663,33.

20

(*rac.*)-(1*R, 5*S**)-6-[Cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)carbamoyl]-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-3,9-dicarboxylique acide di-*tert*-butyl ester (10)**

25

Un mélange de composés 8 et 9 (14,6 g, 22,0 mmol), de composé 11 (9,64 g, 55 mmol), de EDC·HCl (12,7 g, 66,0 mmol), de HOBt (3,72 g, 27,5 mmol), de DMAP (672 mg, 5,50 mmol) et de DIPEA (15,1 mL, 88 mmol) dans du CH₂Cl₂ (300 mL) a été agité à ta pendant 4 jours. Deux fois on a ajouté du EDC·HCl (2,10 g, 10,6 mmol) et le composé 11 (3,85 g, 22,0 mmol). Le mélange a été dilué avec

30

du CH₂Cl₂ supplémentaire et a été lavé avec du HCl aq. 1 M (3 x), et du NaHCO₃ aq. sat. (2x). La couche organique a été séchée sur du MgSO₄, filtrée, et les solvants ont été extraits sous pression réduite. La purification par CE a donné le composé titre (13,8 g, 76 %). LC-MS: t_R = 1,20 min ; ES+ : 820,53.

5

Cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amine (11)

Un mélange de 2,3-dichlorobenzaldéhyde (68,9 g, 514 mmol) et de cyclopropylamine (72 mL, 1,02 mol) dans du MeOH sec (1 300 mL) a été agité à ta pendant la nuit. Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à 0 °C, et du NaBH₄ (25.3 g, 668 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à nouveau à ta pendant la nuit. De la glace a été ajoutée au mélange réactionnel, et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans de l'EtOAc, et puis lavé avec du NaOH aq. 1M. La couche aq. a été extraite avec de l'EtOAc (3x). Les extraits organiques combinés ont été séchés sur du MgSO₄, filtrés, et les solvants ont été extraits sous pression réduite. La purification du résidu par CE (EtOAc / heptane 9:1 → 1:1) a donné le composé titre (78,4 g, 87 %). LC-MS : t_R = 0,84 min; ES+ : 176,13.

Composé (I): (rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)-éthoxy] phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique acide cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide

Une sol. de composé 10 (13,8 g, 16,9 mmol) dans du CH₂Cl₂ (120 mL) a été refroidie jusqu'à 0 °C. Du HCl (4M dans dioxanne, 120 mL) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant 1 h à 0 °C, puis 2 h à ta. Les solvants ont été extraits sous pression réduite, et le résidu a été séché sous vide poussé. Le résidu a été dilué avec du CH₂Cl₂, et puis lavé avec du NaOH aq. 1 M jusqu'à ce que la couche aqueuse reste basique. Les extraits org. ont été séchés sur du MgSO₄, filtrés, et les solvants ont été extraits sous pression réduite. La purification du résidu par CE (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95 → 10:90 → 20:80 avec 1 % Et₃N tout le temps) a donné le composé titre (9,45 g, 90 %). LC-MS: t_R = 0,87 min; ES+: 620,40.

30

Composé (I): (1R, 5S)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]-phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique acide cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide

Le composé (I) (9,45 g, 15,2 mmol) a été purifié sur une colonne Regis Whelk 01,
5 50 x 250 mm en utilisant des conditions isocratiques (25 % EtOH, 0,1 %
diéthylamine, 75 % hexane) et un écoulement de 100 mL/min. Le composé
souhaité est venu comme un premier énantiomère ($t_R = 17,85$ min). Après
l'évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu a été séché sous vide
poussé. Le résidu a été dissous dans du CH_2Cl_2 , et lavé avec du K_2CO_3 aq à 10 %.
10 Les extraits org. ont été séchés sur du MgSO_4 , filtrés, et les solvants ont été
extraits sous pression réduite. Le séchage du résidu sous vide poussé a donné le
composé titre (3,40 g).

Dosages biologiques

15 **1. Dosage immuno-enzymatique (EIA) pour évaluer l'accumulation de l'Ang I et l'inhibition de la rénine**

1.1 Préparation d'un conjugué de Ang I-BSA

1,3 mg (1 μmol) d'Ang I [1-10 (Bachem, H-1680)] et 17 mg (0,26 μmol) de BSA
(Fluka, 05475) ont été dissous dans 4 mL de tampon de phosphate 0,1 M, pH 7,4,
20 après quoi 2 mL d'une dilution au 1 : 100 de glutaraldéhyde dans H_2O (Sigma G-
5882) ont été ajoutés goutte à goutte. Le mélange a été incubé pendant la nuit à
4 °C, puis dialysé avec 2 litres de NaCl à 0,9 %, deux fois pendant 4 h à t.a., ce
qui a été suivi par une dialyse avec 2 litres de PBS 1 X pendant la nuit à t.a.. Puis
la solution a été filtrée avec un filtre seringue, 0,45 μm (Nalgene, Cat. No. 194-
25 2545). Le conjugué peut être stocké dans des tubes de polypropylène dans de
l'azoture de sodium à 0,05 % à 4 °C pendant au moins 12 mois.

1.2 Préparation de MTP enduites de BSA-Ang I

Des plaques de microtitrage (MPT384, MaxiSorpTM, Nunc) ont été incubées
30 pendant la nuit à 4 °C avec 80 μl de conjugué Ang I (1-10)/BSA, dilué au
1 : 100 000 dans du PBS 1X dans un bécher en téflon (dilution exacte dépendante

du lot de conjugué), vidées, remplies avec 90 µl de solution de blocage [0,5 % BSA (Sigma A-2153) dans PBS 1X, 0,02 % NaN₃], et incubées pendant au moins 2 h à ta, ou pendant la nuit à 4 °C. Des MTP de 96 puits (MaxiSorp™, Nunc) ont été enduites avec 200 µl de conjugué et bloquées avec 250 µl de solution de blocage comme ci-dessus, sauf que la solution de blocage contenait du BSA à 3 %. Les plaques peuvent être stockées dans une solution de blocage à 4 °C pendant 1 mois.

1.3 Ang I-EIA dans MTP à 384 puits

10 Les MTP enduites de Ang I (1-10)/BSA ont été lavées 3 fois avec du tampon de lavage (PBS 1 X, 0,01 % Tween 20) et remplies avec 75 µl de solution d'anticorps primaire (antisérum anti-Ang I, dilué au préalable dans sérum équin 1:10), diluée jusqu'à une concentration finale de 1 : 100 000 dans du tampon d'essai (PBS 1X, 1mM EDTA, 0,1% BSA, pH 7,4). 5 µl de la réaction de rénine (ou témoins dans 15 tampon d'essai) (voir ci-dessous) ont été ajoutés à la solution d'anticorps primaire et les plaques ont été incubées pendant la nuit à 4 °C. Après l'incubation les plaques ont été lavées 3 fois avec du tampon de lavage et incubées avec un anticorps secondaire [IgG anti-lapin, liée à de la peroxydase du raifort (Amersham Bioscience, NA 934V), diluée au 1 : 2 000 dans du tampon de lavage] 20 pendant 2 h à ta. Les plaques ont été lavées 3 fois avec du tampon de lavage et puis incubées pendant 1 h à ta avec une solution de substrat [1,89 mM ABTS (2.2'-azino-di-(3-éthyl-benzthiazolinsulfonate)] (Roche Diagnostics, 102 946) et 2,36 mM de H₂O₂ [30 %, (Fluka, 95300)] dans du tampon de substrat (0,1 M acétate de sodium, 0,05 M de dihydrogène phosphate de sodium, pH 4,2). La DO 25 de la plaque a été lue à 405 nm dans un lecteur de microplaques (FLUOStar Optima de BMG). La production d'Ang I pendant la réaction de la rénine a été quantifiée en comparant la DO de l'échantillon et la DO d'une courbe témoin d'Ang I(1-10), mesurée en parallèle.

30 **2. Dosage d'inhibition de la rénine primaire : CI₅₀ dans tampon, MTP 384 puits**

Le dosage de la rénine a été adapté à partir d'un dosage décrit antérieurement (Fischli W. *et al.*, *Hypertension*, 1991, 18:22-31) et consiste en deux étapes : dans la première étape, de la rénine recombinante humaine est incubée avec son substrat (substrat de rénine tétradécapeptidique humaine vendue dans le commerce) pour créer le produit Angiotensine I (Ang I). Dans la seconde étape, l'Ang I accumulée est mesurée par un dosage immunologique (dosage immunoenzymatique, EIA). La description détaillée de ce dosage se trouve ci-dessous. L'EIA est très sensible et bien adapté aux mesures de l'activité de la rénine dans du tampon ou du plasma. Du fait de la faible concentration de rénine utilisée dans ce dosage (2 fmol par tube à essai ou 10 pM) il est possible de mesurer les affinités de l'inhibiteur dans ce dosage primaire jusqu'à une concentration pM faible.

2.1 Méthodologie

De la rénine humaine recombinante (3 pg/ μ l) dans du tampon d'essai (PBS 1X, 1 mM EDTA, 0,1 % BSA, pH 7,4), un substrat tétradécapeptidique humain (1-14) (Bachem, M-1120) [5 μ M dans 10 mM HCl], du sulfate d'hydroxyquinoline (Fluka, 55100) [30 mM dans H₂O] et un tampon d'essai ont été mélangés au préalable à 4 °C selon un rapport de 100:30:10:145. 47,5 μ l par puits de ce mélange préalable ont été transvasés dans des plaques de polypropylène (MTP384, Nunc). Les composés d'essai ont été dissous et dilués dans du DMSO à 100 % et 2,5 μ l ajoutés au mélange préalable, puis incubés à 37 °C pendant 3 h. A la fin de la période d'incubation, 5 μ l de la réaction de rénine (ou des témoins dans du tampon d'essai) ont été transvasés dans des dosages EIA (comme décrit ci-dessus) et l'Ang I produite par la rénine a été quantifiée. Le pourcentage de l'inhibition de la rénine (réduction de l'Ang I) a été calculé pour chaque concentration de composé et la concentration de l'inhibition de la rénine a été déterminée qui inhibait l'activité enzymatique de 50 % (CI₅₀).

Le composé de formule (I') révèle une valeur CI₅₀-value de 0,3 nM.

Mesures hémodynamiques (méthode de télémétrie)

Animaux – des rats transgéniques femelles doubles avec rénine humaine et angiotensine humaine ont été achetés chez RCC Ltd, Füllingsdorf, Suisse. Tous les animaux ont été maintenus dans des conditions identiques et avaient accès libre à des boulettes pour rats normales et de l'eau. Les rats ont été traités au
5 départ avec de l'énalapril (1 mg/kg/jour) pendant 2 mois. Deux semaines approximativement après l'arrêt du traitement à l'énalapril les rats transgéniques doubles sont devenus hypertendus et ont atteint des pressions sanguines artérielles moyennes dans l'intervalle de 160 à 170 mmHg.

10 **Implantation du transmetteur** - les rats ont été anesthésiés avec un mélange de 90 mg/kg de chlorhydrate de kétamine (Ketavet, Parke-Davis, Berlin FRG) et 10 mg/kg de xylazine (Rompun, Bayer, Leverkusen, FRG) i.p. Le transmetteur de pression a été implanté dans des conditions aseptiques dans la cavité péritonéale avec le cathéter capteur placé dans l'aorte descendante au-dessous des artères
15 rénales pointant vers l'amont. Le transmetteur a été cousu à la musculature abdominale et la peau refermée.

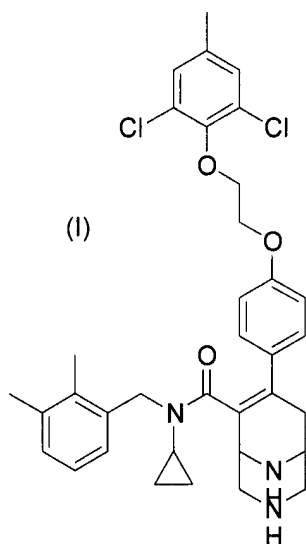
Système de télémétrie– les unités de télémétrie ont été obtenues chez Data Sciences (St. Paul, MN). Le capteur implanté était constitué d'un cathéter rempli
20 de fluide (0,7 mm de diamètre, 8 cm de long ; modèle TA11PA-C40) raccordé à un transducteur de pression extensomètre à faible conductivité très stable, qui mesurait la pression artérielle absolue par rapport à un vide, et un transmetteur de fréquence radio. La pointe du cathéter était remplie avec un gel visqueux qui empêchait le reflux sanguin et était enduite avec un film antithrombogène pour
25 inhiber la formation de thrombus. Les implants (longueur = 2,5 cm, diamètre = 1,2 cm) pesaient 9 g et avaient une durée de batterie typique de 6 mois. Une plateforme réceptrice (RPC-1, Data Sciences) raccordait le signal radio à une entrée numérisée qui était envoyée à un ordinateur personnel dédié (Compaq, deskpro). Les pressions artérielles ont été calibrées en utilisant une entrée d'une
30 référence de pression ambiante (APR-1, Data Sciences). La pression sanguine systolique, moyenne et diastolique a été exprimée en millimètres de mercure (mmHg).

Mesures hémodynamiques – des rats transgéniques doubles avec des transmetteurs de pression implantés ont reçu des doses par gavage oral avec du véhicule ou 10 mg/kg de la substance d'essai (n = 6 par groupe) et la pression sanguine artérielle moyenne a été contrôlée de manière continue. L'effet de la substance d'essai est exprimé comme la baisse maximale de la pression artérielle moyenne (MAP) dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.

Le composé de formule (I') était actif dans ce modèle animal. Il a entraîné une baisse de la pression sanguine de 30 mmHg à une dose orale unique de 10 mg/kg, et une baisse de la pression sanguine de 17 mmHg à une dose orale unique de 3 mg/kg.

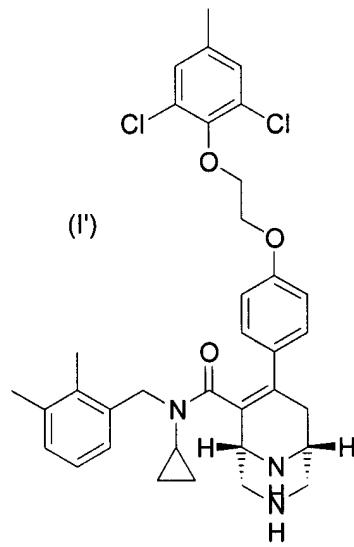
Revendications

1. Composé de formule (I) désigné cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide d'acide (*1R**, *5S**)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique



- et les énantiomères optiquement purs ou un mélange d'énantiomères ; ainsi que les sels, complexes solvants et formes morphologiques de celui-ci.

2. Enantiomère du composé de formule (I) selon la revendication 1 représenté par la formule (I') et désigné cyclopropyl-(2,3-diméthylbenzyl)amide d'acide (*1R*, *5S*)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-méthylphénoxy)éthoxy]phényl}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylique



et les sels, complexes solvants et formes morphologiques de celui-ci.

5 3. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon la revendication 1 ou 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et une matière support pharmaceutiquement acceptable.

10 4. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou une composition selon la revendication 3, destiné à être utilisé comme un médicament.

15 5. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 ou 2, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement ou la prophylaxie de maladies choisies dans le groupe comprenant les hypertension, défaillance cardiaque congestive, hypertension pulmonaire, insuffisance rénale, ischémie rénale, défaillance rénale, fibrose rénale, insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, fibrose cardiaque, ischémie myocardique, cardiomyopathie, glomérulonéphrite, colique rénale,
 20 complications résultant du diabète telles que les néphropathie, vasculopathie et neuropathie, glaucome, pression intraoculaire élevée, athérosclérose, resténose post-angioplastie, complications suivant une chirurgie vasculaire ou cardiaque, dysfonctionnement érectile, hyperaldostéronisme, fibrose pulmonaire,

sclérodémie, angoisse, troubles cognitifs, complications de traitements avec des agents immunosuppresseurs, et autres maladies liées au système rénine-angiotensine.