



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

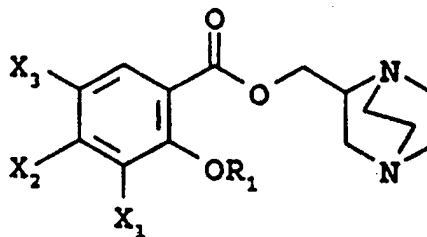
<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 487/08, A61K 31/495 // (C07D 487/08, 241:00, 241:00)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 98/24790</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 11 juin 1998 (11.06.98)
<p><b>(21) Numéro de la demande internationale:</b>      PCT/FR97/02174</p> <p><b>(22) Date de dépôt international:</b>      2 décembre 1997 (02.12.97)</p> <p><b>(30) Données relatives à la priorité:</b>  96/14847      4 décembre 1996 (04.12.96)      FR</p> <p><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).</p> <p><b>(72) Inventeurs; et</b></p> <p><b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 65, rue du Lieutenant Colonel Prudhon, F-95100 Argenteuil (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor Hugo, F-92700 Colombes (FR). SOLIGNAC, Axelle [FR/FR]; 6, rue du Renard, F-75004 Paris (FR).</p> <p><b>(74) Mandataire:</b> LUDWIG, Jacques; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).</p>	<p><b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b>  <i>Avec rapport de recherche internationale.  Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	

**(54) Title:** 1,4-DIAZABICYCLO [2.2.2] OCT-2-YLMETHYL DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION

**(54) Titre:** DERIVES DE BENZOATE DE 1,4-DIAZABICYCLO[2.2.2]OCT-2-YLMETHYLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

**(57) Abstract**

The invention concerns compounds of general formula (I) in which R<sub>1</sub> represents a methyl group, X<sub>1</sub> represents a hydrogen atom, or OR<sub>1</sub> and X<sub>1</sub> together form a group of formula -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, or -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, X<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or an amino group, and X<sub>3</sub> represents a halogen atom. The compounds are ligands of serotonergic receptors of the 5-HT<sub>3</sub> and/or 5-HT<sub>4</sub> types, and act as 5-HT<sub>4</sub> agonists and/or 5-HT<sub>3</sub> antagonists.



(I)

**(57) Abrégé**

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle, X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien OR<sub>1</sub> et X<sub>1</sub> forment ensemble un groupe de formule -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- ou -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, X<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et X<sub>3</sub> représente un atome d'halogène. Les composés de l'invention sont des ligands des récepteurs sérotoninergiques de types 5-HT<sub>3</sub> et/ou 5-HT<sub>4</sub>, et qu'ils agissent comme des agonistes 5-HT<sub>4</sub> et/ou comme des antagonistes 5-HT<sub>3</sub>.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

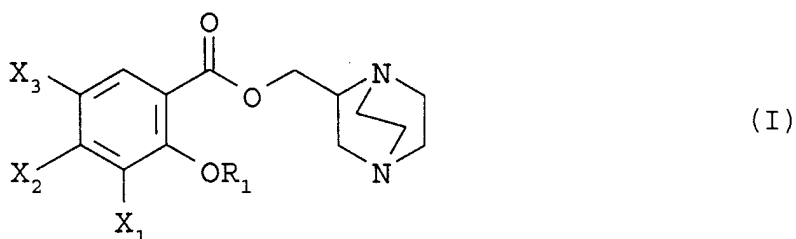
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Dérivés de benzoate de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyle, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de benzoate de  
5 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyle, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale  
(I)

10



15 dans laquelle

$R_1$  représente un groupe méthyle,

$X_1$  représente un atome d'hydrogène,

ou bien

$OR_1$  et  $X_1$  forment ensemble un groupe de formule  $-O(CH_2)_2-$ ,

20  $-O(CH_2)_3-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$  ou  $-O(CH_2)_3O-$ ,

$X_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et

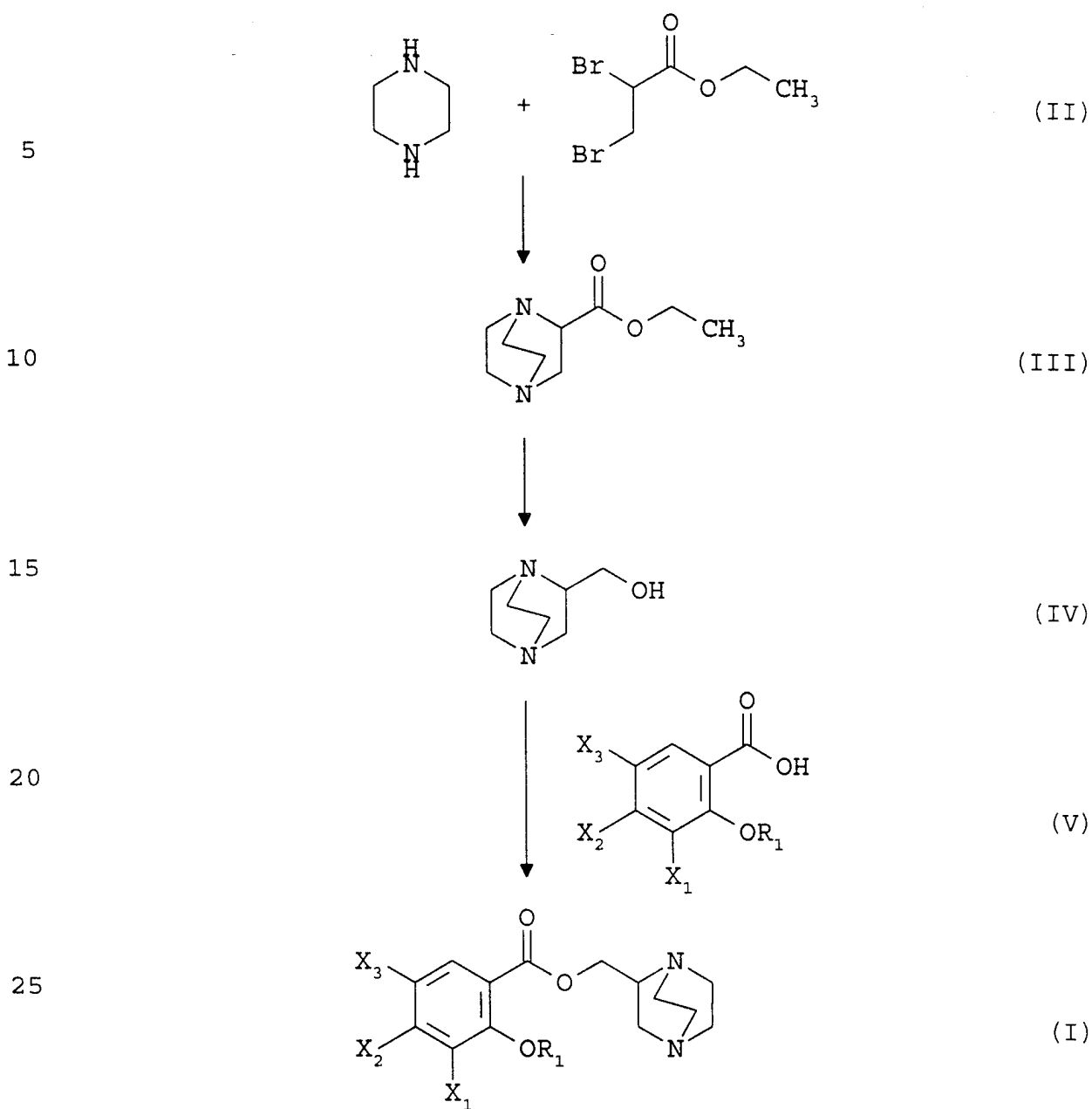
$X_3$  représente un atome d'halogène.

Ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels  
25 d'addition à des acides. Par ailleurs ils comportent, dans le cycle de diazabicyclooctane, un atome de carbone asymétrique, et peuvent donc exister sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères.

30 Selon l'invention, on prépare les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma qui suit.

On prépare d'abord le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate d'éthyle, de formule (III) (décrit dans *Helv. Chimica Acta* (1962) Vol. XLV Fasc. VII No. 273 2383) par  
35 réaction entre la pipérazine et le 2,3-dibromopropanoate d'éthyle, dans un solvant inerte, par exemple le toluène ou le benzène et éventuellement en présence d'une base organique, par exemple la triéthylamine, puis on réduit

## Schéma



l'ester obtenu en 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanol de  
 30 formule (IV) (décrit dans *Khim. Farm. Zh.* (1989) **23** 30-35 et  
 dans *Khim. Geterosikl. Soedin.* (1980) **10** 1404-1407) par  
 exemple au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, et  
 finalement on traite l'alcool obtenu avec un dérivé d'acide  
 benzoïque de formule générale (V), dans laquelle R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>  
 35 et X<sub>3</sub> sont tels que définis ci-dessus, selon toute méthode  
 d'estérification connue, par exemple par activation de  
 l'acide au moyen d'un imidazolide et par couplage de ce  
 dernier avec l'alcool, préalablement converti en alcoolate,  
 par exemple au moyen de butyllithium.

La pipérazine et le 2,3-dibromopropanoate d'éthyle sont disponibles dans le commerce. Certains dérivés d'acide benzoïque de formule générale (V) sont disponibles dans le commerce ; les autres peuvent être préparés par des méthodes  
5 telles que celles décrites dans *J. Med. Chem.* (1993) **36** 4121-4123 et dans les demandes de brevets EP-0234872, WO-9305038 et ES-2019042, ou par saponification d'esters correspondants tels que ceux décrits dans les brevets DE-3001328 et DE-36433103.

10

L'exemple suivant illustre en détail la préparation d'un composé selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus.

15

#### Exemple

8-Amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-5-carboxylate de (1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)méthyle.

20

1. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate d'éthyle.

On introduit dans un ballon, successivement, 16,9 ml (116 mmoles) de 2,3-dibromopropanoate d'éthyle en solution dans 250 ml de toluène, 10,g (116 mmoles) de pipérazine et 49,ml (348 mmoles) de triéthylamine en solution dans 150 ml de  
25 toluène, et on chauffe le mélange à 80°C sous agitation magnétique pendant une nuit.

On refroidit le mélange, on sépare le bromhydrate de triéthylamine par filtration, en les rinçant à l'acétate d'éthyle, on évapore les solvants du filtrat sous pression  
30 réduite, et on distille le résidu sous pression ambiante. On obtient 6,91 g de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

35

2. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanol.

On introduit dans un ballon 0,21 g (5,43 mmoles) d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans de l'éther diéthylique, on refroidit la suspension à 0°C à l'aide d'un bain glacé, on ajoute lentement, et sous agitation magnétique, 1 g (5,43 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oc-

tane-2-carboxylate d'éthyle en solution dans 10 ml d'éther diéthylique et on agite le mélange à température ambiante pendant 1 h.

On hydrolyse l'excès d'hydrure par addition lente de 0,2 ml  
5 d'eau, 0,2 ml de soude aqueuse à 15% puis encore 0,6 ml  
d'eau, on sépare le solide par filtration en le rinçant avec  
du chloroforme, et on évapore le filtrat sous pression  
réduite.

Après distillation on obtient 0,43 g de produit huileux.

10

3. 8-Amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-5-carboxy-  
late de (1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)méthyle.

On introduit dans un ballon 0,69 g (3,03 mmoles) d'acide  
8-amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-5-carboxylique  
15 en suspension dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre, on  
ajoute, sous atmosphère d'azote et à température ambiante,  
0,49 g (3,03 mmoles) de *N,N'*-carbonyldiimidazole, et on agite  
le mélange pendant 2 h.

Dans un autre ballon on introduit 0,43 g (3,02 mmoles) de  
20 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanol en solution dans  
20 ml de tétrahydrofurane et, sous atmosphère d'argon et sous  
agitation magnétique, on ajoute lentement 1,21 ml (3,02  
mmoles) d'une solution 2,5 M de butyllithium dans l'hexane,  
et on continue l'agitation pendant 1 h.

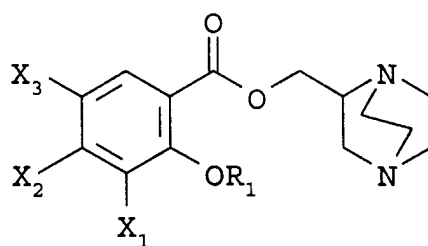
25 On ajoute alors lentement, à l'aide d'une seringue, la  
solution d'acide précédemment préparée à la solution de  
butyllithium, et on continue l'agitation pendant 1 h 10 min à  
température ambiante.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le  
30 résidu avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau, on sépare la  
phase organique, on la lave plusieurs fois à l'eau. Après  
séchage, évaporation, reprise du résidu dans l'éther  
diéthylique et recristallisation dans l'éthanol on isole  
0,35 g de solide blanc.

35 Point de fusion : 217°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les  
propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Tableau



(I)

N°	OR <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Sel	F (°C)
1	-OCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	-	121-124
2	-OCH <sub>3</sub>	H	-NH <sub>2</sub>	Cl	-	168-171
3	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	Cl	HCl (2:1)	247-250
4	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		-NH <sub>2</sub>	Cl	-	217
5	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-		-NH <sub>2</sub>	Cl	HCl (2:1)	191-198

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, et "2HCl" désigne un dichlorhydrate.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

- 5 On a ainsi mis en évidence leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> par le déplacement de la liaison d'un ligand spécifique marqué, le [<sup>3</sup>H]-(S)-Zacopride. L'étude est effectuées *in vitro* sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> du cortex de rat, essentiellement comme décrit par Barnes N.M. et coll., *J. Pharm. Pharmacol.* (1988) 40 548-551.
- 10 Des rats mâles Sprague-Dawley (OFA, Iffa Credo, Lyon, France), d'un poids de 200 à 250 g, sont euthanasiés et le cerveau est prélevé. Ensuite le cortex est disséqué et homogénéisé à l'aide d'un broyeur Polytron™ (position 7,20 s) dans 20 volumes de tampon Tris (25 mM, ph = 7,4 à 22°C), l'homogénat est centrifugé à 45000 g pendant 10 min à l'aide d'une centrifugeuse Sorvall™ munie d'un rotor SS34, le culot est remis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris et incubé à 37°C pendant 10 min sous agitation.
- 15 La suspension est diluée à 20 volumes a l'aide de tampon Tris, et centrifugée de nouveau dans les mêmes conditions, puis le culot est remis en suspension dans 5 volumes de tampon Tris et réparti en fractions aliquotes de 5 ml qui sont congelées à -80°C.
- 25 Le jour de l'expérience, la préparation est décongelée à +4°C puis diluée 1,2 fois à l'aide du tampon d'incubation Tris-NaCl (Tris 25 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4 à 22°C). La suspension membranaire (100 µl, 1 mg de protéines) est alors incubée à 25°C pendant 25 min en présence de 0,5 nM de [<sup>3</sup>H]-(S)-Zacopride (activité spécifique 75-85 Ci/mmole, Amersham, Little Chalfont, Grande-Bretagne) dans un volume final de 500 µl de tampon Tris-NaCl en présence ou en absence de composé à tester.
- 30 L'incubation est arrêtée par filtration sur filtres Whatman GF/B préalablement traités avec de la polyéthylèneimine à 0,1%. Chaque tube réactionnel est prédilué avec 4 ml de tampon Tris-NaCl puis rincé trois fois avec 4,5 ml de de tampon Tris-NaCl.
- Les filtres sont prédécoupés avant séchage dans l'étuve

(120°C, 5 min). La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par scintigraphie liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10  $\mu\text{M}$  de MDL 72222 (ligand décrit dans l'article cité).

- 5 Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [ $^3\text{H}$ ]-(*S*)-Zacopride, puis la concentration  $\text{CI}_{50}$ , concentration de ce composé qui inhibe 50% de cette liaison spécifique. Les  $\text{CI}_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 0,1 et  
10 0,5  $\mu\text{M}$ .

Les composés de l'invention ont été également étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> dans le striatum de cobaye selon la méthode décrite par Grossman et coll. dans  
15 *Br. J. Pharmacol.* (1993) **109** 618-624.

On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River, France) de 300 à 400 g, on prélève les cerveaux, on excise les striata et on les congèle à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle le tissu à +4°C dans 33  
20 volumes de tampon HEPES-NaOH (50 mM, pH = 7,4 à 20°C), on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™, on centrifuge l'homogénat à 48000 g pendant 10 min, on récupère le culot, on le remet en suspension, on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions et on remet le culot final en suspension  
25 dans du tampon HEPES-NaOH, à raison de 30 mg de tissu par ml. On fait incuber 100  $\mu\text{l}$  de cette suspension membranaire à 0°C pendant 120 min en présence de [ $^3\text{H}$ ]GR113808 (ligand décrit dans l'article cité, activité spécifique 80-85 Ci/m mole) dans un volume final de 1 ml de tampon HEPES-NaOH (50 mM,  
30 pH = 7,4), en présence ou en absence de composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtre Whatman GF/B préalablement traité avec de la polyéthylèneimine à 0,1%, on rince chaque tube avec 4 ml de tampon à 0°C, on filtre de nouveau et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre  
35 par scintigraphie liquide.

On détermine la liaison non spécifique en présence de sérotonine 30  $\mu\text{M}$ . La liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du  $[^3\text{H}]\text{GR113808}$  puis la  $\text{CI}_{50}$ , concentration du composé testé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

- 5 Les  $\text{CI}_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 0,015 et 5  $\mu\text{M}$ .

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leurs effets agonistes ou antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> dans l'oesophage de rat selon la méthode décrite par Baxter et coll. dans *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* (1991) **343** 439.

On utilise des rats mâles Sprague-Dawley pesant de 300 à 450 g. On prélève rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de la partie terminale de l'oesophage, on élimine la couche musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par un courant carbogène (95% O<sub>2</sub> et 5% CO<sub>2</sub>), et on la connecte à un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g. On induit une contraction du tissu par l'addition de 05  $\mu\text{M}$  de carbachol, on attend que la contraction se stabilise (15 min), puis on expose la préparation à la sérotonine (1  $\mu\text{M}$ ) afin de quantifier la relaxation maximale. On lave le tissu et, après une période de 20 min, on ajoute à nouveau 0,5  $\mu\text{M}$  de carbachol, et on expose la préparation au composé à étudier, en concentrations cumulées croissantes de 0,1 à 1  $\mu\text{M}$ .

Les composés qui induisent une relaxation sont caractérisés comme des agonistes 5-HT<sub>4</sub>.

Pour les composés qui n'induisent pas de relaxation, la préparation est exposée à la sérotonine en concentrations cumulées croissantes, de 0,1 nM jusqu'à une concentration induisant une relaxation maximale, et la courbe de relaxation due à la sérotonine, en présence du composé à étudier, est alors comparée à une courbe témoin établie en l'absence dudit composé. Si sa présence induit un déplacement de la courbe vers la droite, le composé étudié est caractérisé comme un antagoniste 5-HT<sub>4</sub>.

Enfin les composés de l'invention ont été étudiés quant-à-leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> du muscle lisse de côlon descendant isolé de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll. dans *Br. J. Pharmacol.* (1989) 97 451.

La sérotonine (0,1-100  $\mu$ M), après blocage des récepteurs de types 5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>2</sub> (Methysergide 0,1  $\mu$ M) et désensibilisation des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> (5-méthoxytryptamine 10  $\mu$ M) provoque une contraction, dépendante de la concentration, de la partie musculaire lisse du côlon descendant de cobaye, par stimulation des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Les contractions sont enregistrées en isométrie.

L'effet antagoniste d'un composé sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> est quantifié par la mesure du déplacement d'une courbe effet-concentration témoin de sérotonine (concentrations successives croissantes non cumulées), à des concentrations du composé comprises entre 1 nM et 0,1  $\mu$ M, avec une incubation de 30 min.

Les résultats des essais biologiques effectués sur les composés de l'invention montrent qu'ils sont des ligands des récepteurs sérotoninergiques de types 5-HT<sub>3</sub> et/ou 5-HT<sub>4</sub>, et qu'ils agissent comme des agonistes ou antagonistes 5-HT<sub>4</sub> et/ou comme des antagonistes 5-HT<sub>3</sub>.

Les composés peuvent donc être utilisés pour le traitement et la prévention des désordres dans lesquels les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et/ou 5-HT<sub>4</sub> sont impliqués, que ce soit au niveau du système nerveux central, du système gastro-intestinal, du système cardio-vasculaire ou du système urinaire.

Au niveau du système nerveux central, ces désordres et troubles comprennent notamment les troubles neurologiques et psychiatriques tels que les troubles cognitifs, les psychoses, les comportements compulsifs et obsessionnels et les états de dépression et d'anxiété. Les troubles cognitifs comprennent, par exemple, les déficits de mémoire et d'attention, les états de démence (démences séniles du type de la maladie d'Alzheimer ou démences liées à l'âge), les

déficiences cérébrales vasculaires, la maladie de Parkinson. Les psychoses comprennent, par exemple, la paranoïa, la schizophrénie, la manie et l'autisme. Les comportements compulsifs et obsessionnels comprennent, par exemple, les troubles alimentaires du type de la boulimie ou de la perte d'appétit. Les états de dépression et d'anxiété comprennent, par exemple, les anxiétés de type anticipatoire (avant intervention chirurgicale, avant traitement dentaire, etc), l'anxiété causée par la dépendance ou le sevrage d'alcool, de drogue, la manie, les désordres affectifs saisonniers, les migraines, les nausées.

Au niveau du système gastro-intestinal, ces désordres et troubles comprennent notamment les vomissements induits par un traitement antitumoral, les troubles directs ou indirects de la gastromotilité de l'oesophage, de l'estomac ou des intestins, les maladies spécifiques comme la dyspepsie, l'ulcère, le reflux gastro-oesophagien, la flatulence, le syndrome du côlon irritable, les troubles de la sécrétion intestinale, les diarrhées, par exemple celles induites par le choléra ou par le syndrome carcinoïde.

Au niveau du système cardio-vasculaire, ces désordres et troubles comprennent notamment les pathologies liées, directement ou indirectement, aux arythmies cardiaques.

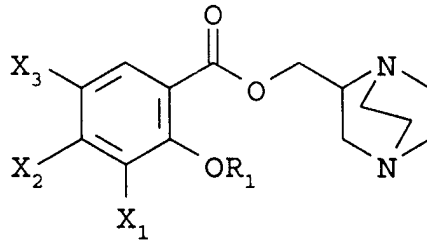
Au niveau du système urinaire, ces désordres et troubles comprennent notamment les incontinences de toutes sortes, ainsi que leurs causes ou conséquences, par exemples les infections, les calculs ou les dommages rénaux.

Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,005 à 20 mg/kg.

## Revendications

1. Composé, sous forme d'énantiomère pur ou d'un mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un groupe méthyle,

X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène,

15 ou bien

OR<sub>1</sub> et X<sub>1</sub> forment ensemble un groupe de formule -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- ou -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-,

X<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et

X<sub>3</sub> représente un atome d'halogène,

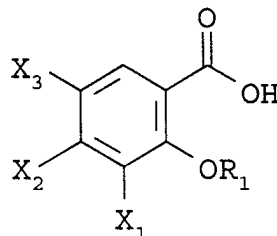
20 à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

2. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare d'abord le

1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate d'éthyle par  
25 réaction entre la pipérazine et le 2,3-dibromopropanoate d'éthyle, puis on réduit l'ester obtenu en

1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanol, et finalement on  
traite l'alcool obtenu avec un dérivé d'acide benzoïque de  
formule générale (V)

30



(V)

35

dans laquelle R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé

selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un
- 5 excipient.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02174

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 C07D487/08 A61K31/495 //(C07D487/08,241:00,241:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 13, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 115134z, L.N. YAKHONTOV ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of 4-azaanalog of phencarol" page 659; XP002036958 see abstract & KHIM.-FARM. ZH., vol. 23, no. 1, 1989, pages 30-5, -----	1,4
A	WO 95 18104 A (YAMANOUCI) 6 July 1995 abstract and examples 11 and 20 ----- -/--	1,4

Further documents are listed in the continuation of box C.       Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 March 1998	31/03/1998

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Alfaro Faus, I
--	--

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02174

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	EP 0 748 807 A (SYNTHELABO) 18 December 1996 see page 10, line 56 - page 12, line 41; claim 1 -----	1, 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518104 A	06-07-95	AU 1282395 A	17-07-95
EP 748807 A	18-12-96	FR 2735475 A	20-12-96
		AU 5591296 A	02-01-97
		CA 2178849 A	14-12-96
		CN 1143644 A	26-02-97
		CZ 9601716 A	15-01-97
		HU 9601620 A	28-01-97
		JP 9118680 A	06-05-97
		NO 962477 A	16-12-96
		PL 314745 A	23-12-96
		SK 75296 A	07-05-97
		US 5663173 A	02-09-97

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. . . e Internationale No

PCT/FR 97/02174

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 CIB 6 C07D487/08 A61K31/495 //(C07D487/08,241:00,241:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 13, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 115134z, L.N. YAKHONTOV ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of 4-azaanalog of phencarol" page 659; XP002036958 voir abrégé & KHIM.-FARM. ZH., vol. 23, no. 1, 1989, pages 30-5,	1,4
A	WO 95 18104 A (YAMANOUCHI) 6 juillet 1995 * abrégé et exemples 11 et 20 * --- -/--	1,4

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/03/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Recherche Internationale No

PCT/FR 97/02174

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,A	EP 0 748 807 A (SYNTHELABO) 18 décembre 1996 voir page 10, ligne 56 - page 12, ligne 41; revendication 1 -----	1,4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De . . . Je Internationale No

PCT/FR 97/02174

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9518104 A	06-07-95	AU 1282395 A	17-07-95
-----			
EP 748807 A	18-12-96	FR 2735475 A	20-12-96
		AU 5591296 A	02-01-97
		CA 2178849 A	14-12-96
		CN 1143644 A	26-02-97
		CZ 9601716 A	15-01-97
		HU 9601620 A	28-01-97
		JP 9118680 A	06-05-97
		NO 962477 A	16-12-96
		PL 314745 A	23-12-96
		SK 75296 A	07-05-97
		US 5663173 A	02-09-97
-----			