

(72) LOCHEAD, Alistair, FR

(72) JEGHAM, Samir, FR

(72) NEDELEC, Alain, FR

(72) SOLIGNAC, Axelle, FR

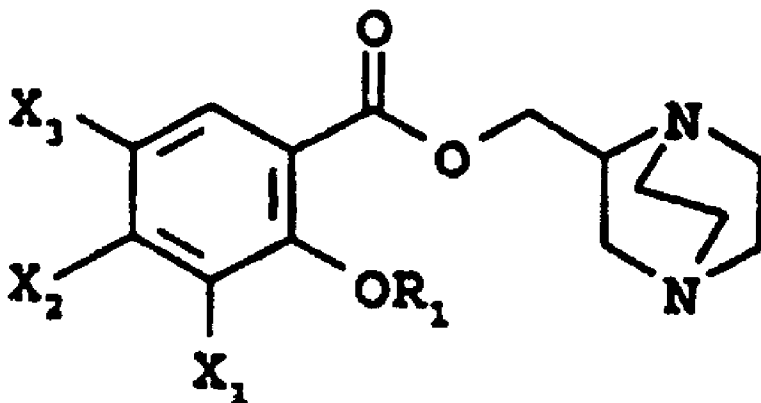
(71) SYNTHELABO, FR

(51) Int.Cl.⁶ C07D 487/08, A61K 31/495

(30) 1996/12/04 (96/14847) FR

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

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



(I)

(57) Composés répondant à la formule générale (I) 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 $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_2O-$ ou $-O(CH_2)_3O-$, X_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et X_3 représente un atome d'halogène. Les composés de l'invention sont des ligands des récepteurs sérotoninergiques de types 5-HT₃ et/ou 5-HT₄, et qu'ils agissent comme des agonistes 5-HT₄ et/ou comme des antagonistes 5-HT₃.

(57) The invention concerns compounds of general formula (I) in which R_1 represents a methyl group, X_1 represents a hydrogen atom, or OR_1 and X_1 together form a group of formula $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_2O-$, or $-O(CH_2)_3O-$, X_2 represents a hydrogen atom or an amino group, and X_3 represents a halogen atom. The compounds are ligands of serotonergic receptors of the 5-HT₃ and/or 5-HT₄ types, and act as 5-HT₄ agonists and/or 5-HT₃ antagonists.



PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

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

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 487/08, A61K 31/495 // (C07D 487/08, 241:00, 241:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/24790 (43) Date de publication internationale: 11 juin 1998 (11.06.98)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02174

(22) Date de dépôt international: 2 décembre 1997 (02.12.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/14847 4 décembre 1996 (04.12.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): 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).

(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(81) Etats désignés: 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 eurasién (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).

Publiée

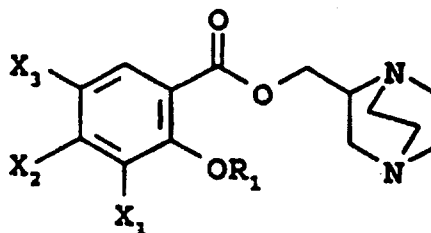
*Avec rapport de recherche internationale.**Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.*

(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 R₁ represents a methyl group, X₁ represents a hydrogen atom, or OR₁ and X₁ together form a group of formula -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O-, or -O(CH₂)₃O-, X₂ represents a hydrogen atom or an amino group, and X₃ represents a halogen atom. The compounds are ligands of serotonergic receptors of the 5-HT₃ and/or 5-HT₄ types, and act as 5-HT₄ agonists and/or 5-HT₃ antagonists.



(I)

(57) Abrégé

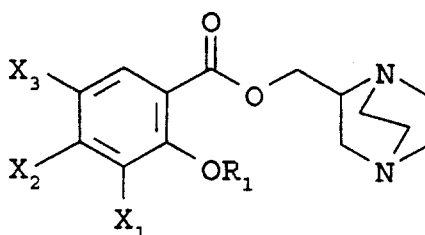
Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un groupe méthyle, X₁ représente un atome d'hydrogène, ou bien OR₁ et X₁ forment ensemble un groupe de formule -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O- ou -O(CH₂)₃O-, X₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et X₃ représente un atome d'halogène. Les composés de l'invention sont des ligands des récepteurs sérotoninergiques de types 5-HT₃ et/ou 5-HT₄, et qu'ils agissent comme des agonistes 5-HT₄ et/ou comme des antagonistes 5-HT₃.

Dérivés de benzoate de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmé-
thyle, 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



(I)

15 dans laquelle

R₁ représente un groupe méthyle,
X₁ représente un atome d'hydrogène,
ou bien

OR₁ et X₁ forment ensemble un groupe de formule -O(CH₂)₂-,
20 -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O- ou -O(CH₂)₃O-,
X₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et
X₃ 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.

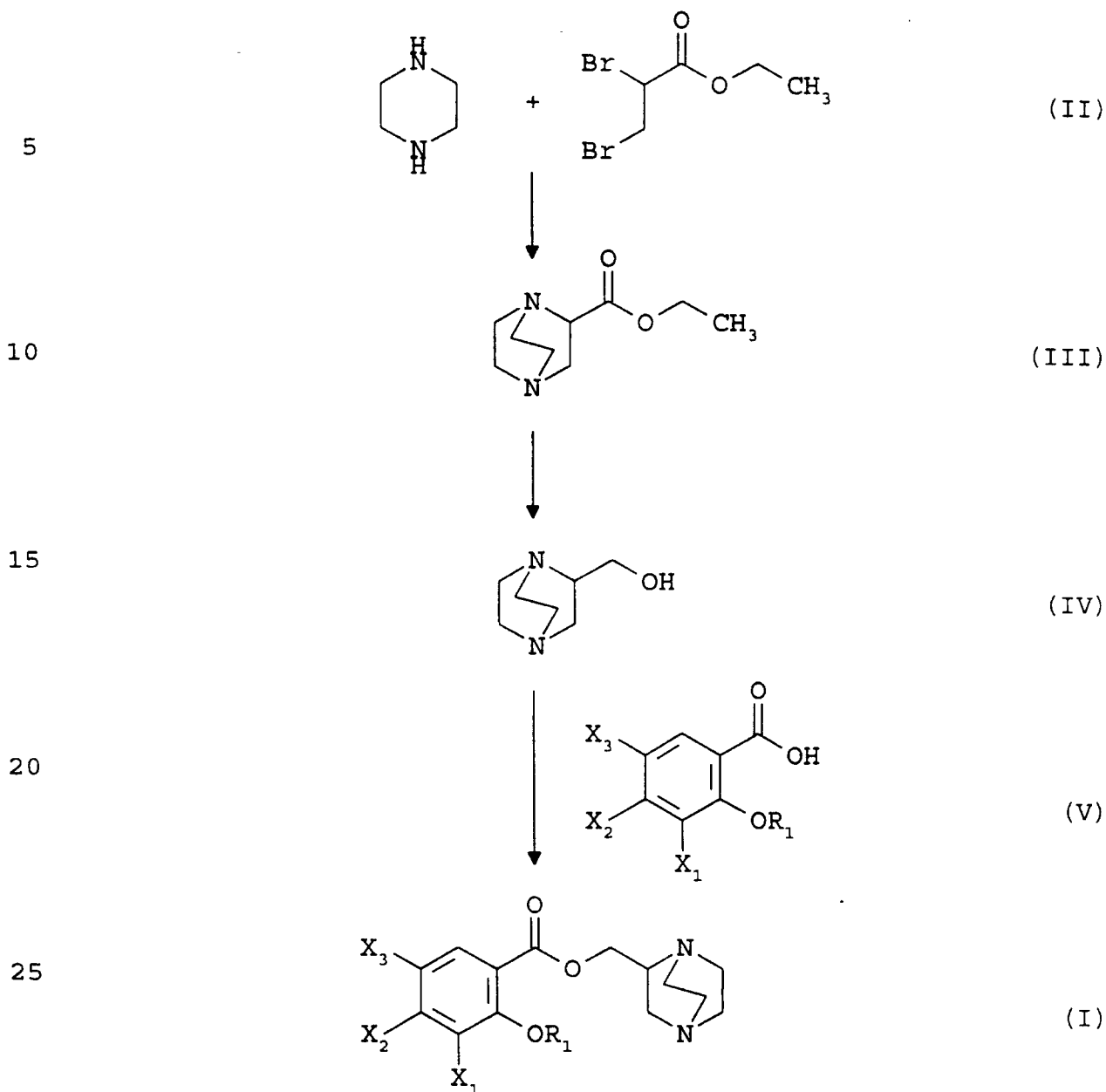
30 Selon l'invention, on prépare les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma qui suit.

On prépare d'abord le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate d'éthyle, de formule (III) (décrit dans *Helv.*

35 *Chimica Acta* (1962) Vol. XLV Fasc. VII No. 273 2383) par
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

2

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 R₁, X₁, X₂
 35 et X₃ 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.

2. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanol.
35 On introduit dans un ballon 0,21 g (5,43 mmoles) d'hydruure 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-carboxylate 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.

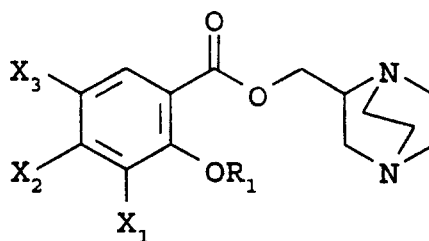
25 On ajoute alors lentement, à l'aide d'une seringue, la solution d'acide précédemment préparée à la solution de butyllithium, et on continue l'agitation pendant 1 h 10 min à température ambiante.

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 ₁	X ₁	X ₂	X ₃	Sel	F (°C)
1	-OCH ₃	H	H	Cl	-	121-124
2	-OCH ₃	H	-NH ₂	Cl	-	168-171
3	-O(CH ₂) ₂ -	H	H	Cl	HCl (2:1)	247-250
4	-O(CH ₂) ₂ O-	-NH ₂	-NH ₂	Cl	-	217
5	-O(CH ₂) ₃ O-	-NH ₂	-NH ₂	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-HT₃ par le déplacement de la liaison d'un ligand spécifique marqué, le [³H]-(S)-Zacopride.
- L'étude est effectuée *in vitro* sur les récepteurs 5-HT₃ 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),
- 15 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.
- 20 La suspension est diluée à 20 volumes à 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
- 30 [³H]-(S)-Zacopride (activité spécifique 75-85 Ci/mmmole, 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.
- 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 μ 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 H]-(S)-Zacopride, puis la concentration CI_{50} , concentration de ce composé qui inhibe 50% de cette liaison spécifique. Les CI_{50} des composés de l'invention se situent entre 0,1 et
10 0,5 μ M.

Les composés de l'invention ont été également étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ 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 μ l de cette suspension membranaire à 0°C pendant 120 min en présence de [3 H]GR113808 (ligand décrit dans l'article cité, activité spécifique 80-85 Ci/mmol) 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 μ 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 [³H]GR113808 puis la CI₅₀, concentration du composé testé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

- 5 Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,015 et 5 μ M.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leurs effets agonistes ou antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans l'oesophage de rat selon la méthode décrite
10 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
15 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% O₂ et 5% CO₂), et on la connecte à
20 un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g. On induit une contraction du tissu par l'addition de 05 μ M de carbachol, on attend que la contraction se stabilise (15 min), puis on expose la préparation à la sérotonine (1 μ M) afin de quantifier la relaxation maximale. On lave le
25 tissu et, après une période de 20 min, on ajoute à nouveau 0,5 μ M de carbachol, et on expose la préparation au composé à étudier, en concentrations cumulées croissantes de 0,1 à 1 μ M.

Les composés qui induisent une relaxation sont caractérisés
30 comme des agonistes 5-HT₄.

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
35 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-HT₄.

Enfin les composés de l'invention ont été étudiés quant-à-leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT₃ du muscle lisse de côlon descendant isolé de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll. dans *Br. J. Pharmacol.*

5 (1989) 97 451.

La sérotonine (0,1-100 μ M), après blocage des récepteurs de types 5-HT₁ et 5-HT₂ (Methysergide 0,1 μ M) et désensibilisation des récepteurs 5-HT₄ (5-méthoxytryptamine 10 μ M) provoque une contraction, dépendante de la concentration, de la partie musculaire lisse du côlon descendant de cobaye, par stimulation des récepteurs 5-HT₃. Les contractions sont enregistrées en isométrie.

10 L'effet antagoniste d'un composé sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ 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 μ M, avec une incubation de 30 min.

20 Les résultats des essais biologiques effectués sur les composés de l'invention montrent qu'ils sont des ligands des récepteurs sérotoninergiques de types 5-HT₃ et/ou 5-HT₄, et qu'ils agissent comme des agonistes ou antagonistes 5-HT₄ et/ou comme des antagonistes 5-HT₃.

25 Les composés peuvent donc être utilisés pour le traitement et la prévention des désordres dans lesquels les récepteurs 5-HT₃ et/ou 5-HT₄ sont impliqués, que ce soit au niveau du système nerveux central, du système gastro-intestinal, du système cardio-vasculaire ou du système urinaire.

35 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.

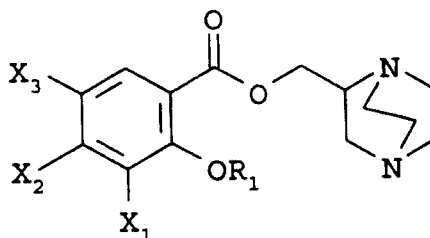
Au niveau du système urinaire, ces désordres et troubles comprennent notamment les incontinences de toutes sortes, ainsi que leurs causes ou conséquences, par exemples les infections, les calculs ou les dommages rénaux.

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

R₁ représente un groupe méthyle,

X₁ représente un atome d'hydrogène,

15 ou bien

OR₁ et X₁ forment ensemble un groupe de formule -O(CH₂)₂-,
-O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O- ou -O(CH₂)₃O-,

X₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, et
X₃ 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

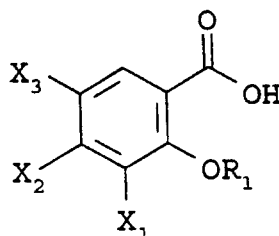
25 réaction entre la pipérazine et le 2,3-dibromopropanoate

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 R₁, X₁, X₂ et X₃ sont tels que définis dans la
revendication 1.

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

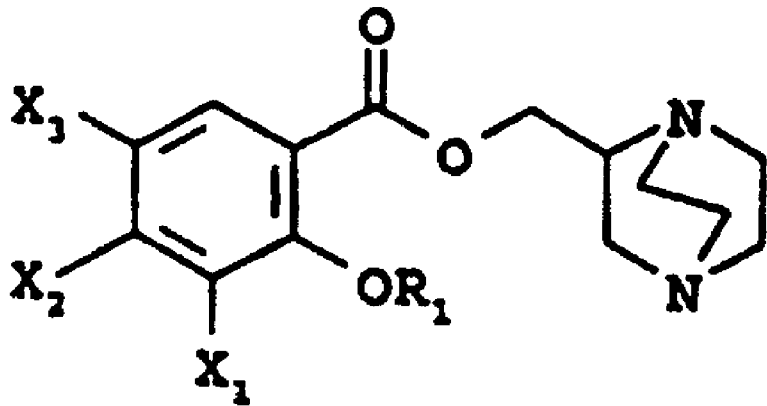
WO 98/24790

PCT/FR97/02174

12

selon la revendication 1.

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



(I)