

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 531 709**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **82 14127**

⑤1 Int Cl<sup>3</sup> : C 07 D 487/04; A 61 K 31/505.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 13 août 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 7 du 17 février 1984.

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

⑦1 Demandeur(s) : *Société anonyme dite : SANOFI*. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Andrea Pedrazzoli et Emilio Crisafulli.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Beau de Loménie.

⑤4 Diazabicyclooctanes, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 Pyrimidinyl-diazabicyclo[3,2,1]octanes à activité anxioly-  
tique et sédatrice, de formule :



où un des substituants R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un groupe 2-  
pyrimidinyle et l'autre représente hydrogène, alkyle, phényle,  
tolyle, benzyle, 3,4-méthylènedioxybenzyle, cinnamoyle, alka-  
noyle, benzoyle, 3,4-méthylènedioxybenzoyle, cinnamoyle; leurs  
sels; un procédé pour leur préparation; et compositions phar-  
maceutiques les renfermant.

FR 2 531 709 - A1

D

Diazabicyclooctanes, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux pyrimidinyl-diazabicyclooctanes à action anxiolytique et sédatrice, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les renfermant en tant qu'ingrédients actifs.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet, selon un de ses aspects, des pyrimidinyl-diazabicyclooctanes de formule



dans laquelle un des substituants  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représente un groupe 2-pyrimidinyle et l'autre représente l'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe tolyle, un groupe benzyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzyle, un groupe cinnamyle, un groupe alkanoyle ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzoyle ou un groupe cinnamoyle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des pyrimidinyl-diazabicyclooctanes de formule I ci-dessus, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule



dans laquelle un des substituants  $\text{R}_0^1$  et  $\text{R}_0^2$  représente l'hydrogène et l'autre représente un groupe alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe tolyle, un groupe benzyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzyle, un groupe cinnamyle, un groupe alkanoyle ayant

2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoyle, un groupe  
3,4-méthylènedioxybenzoyle ou un groupe cinnamoyle,  
avec une 2-halopyrimidine dans un solvant organique  
en présence d'un agent de condensation basique, et que,  
5 lorsqu'un des substituants  $R_o^1$  et  $R_o^2$  est benzyle, l'on  
soumet éventuellement le produit ainsi obtenu à une  
hydrogénation catalytique; et qu'on transforme éventuelle-  
ment les produits ainsi obtenus dans leurs sels pharma-  
ceutiquement acceptables.

10 Comme agent de condensation basique on  
utilise de préférence un carbonate ou un bicarbonate  
alcalin, tel que le carbonate de sodium ou de potassium,  
mais un hydroxyde alcalin, tel que l'hydroxyde de sodium  
ou une base organique telle que la triéthylamine, la 1-  
15 méthylpipéridine ou la triéthanolamine sont également  
convenables.

La réaction est conduite de préférence dans  
un solvant polaire aprotique, tel que le diméthylsulfoxyde,  
le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, mais  
20 d'autres solvants organiques inertes dans les conditions  
de réaction, comme le tétrahydrofuranne, le dioxanne,  
le chloroforme, le toluène et similaires peuvent  
également être employés.

Le temps de réaction dépend de la tempé-  
25 rature à laquelle on opère. En général, après 2 à 24 heures  
de chauffage à une température entre 70 et 140°C, la  
réaction est complète et le produit final est isolé selon  
les techniques conventionnelles, par exemple par évapora-  
tion du solvant et cristallisation ou par formation  
30 d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Si le produit final est isolé sous forme  
de sel, la base libre peut être obtenue par action d'un  
hydroxyde ou d'un carbonate alcalin.

Lorsque dans le composé de départ de  
35 formule II ci-dessus l'un des substituants  $R_o^1$  et  $R_o^2$  re-  
présente benzyle, le produit final obtenu après la

réaction avec la 2-halopyrimidine est soumis à une hydrogénation catalytique dans un solvant organique, un alcool, tel que l'éthanol, de préférence, en utilisant un des catalyseurs habituels pour ce type de réaction, tel que le Raney-Ni ou le palladium sur charbon.

On obtient ainsi les composés de formule I, dans laquelle un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  représente un groupe 2-pyrimidinyle et l'autre représente l'hydrogène, qui peuvent être transformés dans leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon une variante du procédé de la présente invention, lorsque dans le composé de départ de formule II, dans laquelle un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  représente un groupe alkanoylé ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoylé, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzoylé ou un groupe cinnamoyle, le produit final obtenu après la réaction avec la 2-halopyrimidine est soumis à une réduction par un hydrure d'aluminium ou par un hydrure complexe de lithium et d'aluminium dans un solvant organique inerte à une température de 0°C à la température d'ébullition du solvant employé.

On obtient ainsi les composés de formule I ci-dessus, dans laquelle l'un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  représente un groupe 2-pyrimidinyle et l'autre représente un groupe alkyle ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzyle ou un groupe cinnamyle, qui peuvent être transformés dans leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La réaction de réduction est conduite selon les modes opérationnels connus en soi en utilisant comme agent de réduction l'hydrure d'aluminium ou un hydrure complexe de lithium et d'aluminium, tel que  $LiAlH_4$ ,  $LiAlH(OCH_3)_3$  et similaires. On opère en général dans un solvant inerte comme un éther, tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxanne ou le 1,2-diméthoxyéthane.

Selon un mode opérationnel préférentiel, on opère avec une quantité équimoléculaire d'hydrure de lithium et d'aluminium  $\text{LiAlH}_4$  par rapport au composé II de départ, à une température de 20-30°C dans de l'éther diéthylique et sous atmosphère inerte. Après environ 5 une heure, la réduction est complète et le produit final est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels.

Selon une autre variante du procédé de 10 la présente invention, lorsqu'on obtient un composé de formule I, où un des substituants  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  est 2-pyrimidinyle et l'autre est l'hydrogène, on peut traiter le produit final avec un composé de formule  $\text{R}^3\text{-X}$ , dans laquelle X représente un atome d'halogène, chlore de 15 préférence, et  $\text{R}^3$  a les mêmes significations données ci-dessus à  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$ , mais est autre que 2-pyrimidinyle et hydrogène.

Cette variante est préférable lorsque, comme composé de départ pour le procédé de la présente 20 invention, on utilise un produit de formule II, dans laquelle un des substituants  $\text{R}_o^1$  et  $\text{R}_o^2$  représente l'hydrogène et l'autre représente benzyle.

De cette façon, après la réaction avec la 2-halopyrimidine et la débenzylation catalytique, on 25 peut utiliser le 3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane ou le 8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane pour l'introduction du radical  $\text{R}^3$  comme indiqué ci-dessus.

Lorsque  $\text{R}^3$  représente un groupe acyle, 30 le produit que l'on obtient peut être soumis à réduction par exemple avec  $\text{LiAlH}_4$ , selon la première variante décrite ci-dessus, pour préparer le composé hydrocarboné correspondant.

Pour la préparation des produits de la 35 présente invention, l'homme de l'art peut choisir la variante la plus appropriée du procédé de l'invention selon

sa propre expérience ou les intermédiaires qu'il peut avoir à sa disposition.

Les exemples ci-dessous sont explicatifs pour toutes les variantes du procédé de la présente invention.

Les composés de formule II utilisés comme composés de départ pour le procédé de la présente invention sont décrits dans les brevets anglais 937 183, 949 088 et 988 526 ou bien ils peuvent être aisément préparés selon les procédés décrits dans les mêmes brevets.

Les composés de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques importantes; plus particulièrement, ils montrent une très bonne activité anxiolytique et sédatrice.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention se réfère à des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant qu'ingrédients actifs, des pyrimidinyl-diazabicyclooctanes de formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule I ci-dessus peuvent être administrés sous forme unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement de l'anxiété. Parmi les formes unitaires d'administration appropriées, il y a les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales et les formes d'administration sublinguale et buccale, de même que les formes d'administration parentérale utiles pour une administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Afin d'obtenir l'effet anxiolytique ou sédatif désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 et 100 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de  
 5 1 à 500 mg d'ingrédient actif en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 4 fois par jour pour le traitement de l'anxiété.

Les exemples suivants illustrent l'in-  
 10 vention sans toutefois la limiter.

#### PREPARATIONS

##### 1. 8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane

a) A un mélange de 92 g de 3-benzyl-8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane et 400 ml d'hydroxyde de sodium 2N on ajoute, par  
 15 portions, à une température de -5°C et sous agitation, 96 g de chlorure de 3,4-méthylènedioxybenzoyl, puis on agite le mélange réactionnel d'abord une heure à 10-15°C et ensuite 2 heures à 20-25°C. On verse dans de l'eau,  
 20 on extrait avec du benzène, on lave à l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. Par concentration et cristallisation de l'isopropanol, on obtient 120 g de 3-benzyl-8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 104-106°C.

b) Un mélange de 116 g de 3-benzyl-8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, 1000 ml d'éthanol 95% et 10 g de palladium à 10% est hydrogéné à la pression ambiante, avec absorption de 8,1 l d'hydrogène en 3 heures.  
 On filtre sur Büchner avec de l'amiante et l'on concentre  
 30 sous pression réduite. L'huile résiduelle solidifie peu à peu. On suspend dans de l'éther et l'on filtre. On obtient ainsi 71 g de 8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 75-77°C.

##### 2. 3-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane

a) A un mélange de 90 g de l'anhydride de l'acide 1-benzylpyrrolidine-2,5-dicarboxylique et 800 ml de benzène

- anhydre, on ajoute, en 15 minutes, sous agitation et à la température de 10-15°C, une solution de 43,5 g de o-toluidine dans 200 ml de benzène anhydre. On chauffe 5 heures au reflux, on concentre sous pression réduite jusqu'à siccité. Par cristallisation du résidu de l'éthanol, on obtient 117g d'acide 1-benzyl-2-(o-tolyl-carbamoyl)pyrrolidine-5-carboxylique; p.f. 130-133°C.
- 5 b) Un mélange du produit ainsi obtenu et 400 ml de chlorure de thionyle est maintenu 16 heures à 25°C, puis concentré sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'éthanol et on filtre. Par cristallisation de l'éthanol 95% on obtient 87 g de chlorhydrate de 3-(o-tolyl)-8-benzyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane-2,4-dione; p.f. 192-195°C.
- 10 c) A une suspension de 125 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 1400 ml d'éther diéthylique anhydre on ajoute, en 45 minutes à la température de 30°C, une solution de 75 g de 3-(o-tolyl)-8-benzyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane-2,4-dione dans 900 ml de tétrahydrofurane.
- 15 On chauffe 2 heures au reflux, puis on abandonne le mélange réactionnel 40 heures à la température ambiante. On verse dans de l'eau, on filtre, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. Par concentration sous pression réduite et distillation, on obtient 40g de 3-(o-tolyl)-8-benzyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.e. 165-175°C/0,13 bar.
- 20 d) On hydrogène le produit ainsi obtenu dans 600 ml d'éthanol en présence de 6 g de palladium 10% à une température de 40°C. Par filtration, concentration et distillation, on obtient 14,7 g de 3-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.e. 105-110°C/0,13 bar.
- 25 3. 8-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane
- On chauffe sous agitation un mélange de 164 g de 1-(o-tolyl)-2,5-dicarbéthoxypyrrolidine et 1000 ml de glycol éthylénique pour obtenir une solution limpide. On refroidit à 20°C et on ajoute 68 g de benzylamine et,
- 30
- 35

ensuite, une solution de méthylate de sodium obtenue de 95 ml de méthanol et 6,6 g de sodium métallique. On chauffe la solution ainsi obtenue tout en éliminant par distillation les alcools qui se libèrent. Après 5 2 heures, on recueille 120 ml d'un mélange de méthanol et d'éthanol. On chauffe ensuite 20 heures à 240°C externes, on concentre sous pompe à l'eau, on ajoute au résidu un mélange d'isopropanol et d'acétone et l'on élimine par filtration le précipité constitué par un 10 solide qui ne fond pas. On évapore à sec la solution, on reprend l'huile résiduelle avec de l'eau, puis on recristallise deux fois dans de l'éthanol 95%. On obtient ainsi 20 g de 8-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 124-126°C.

15 EXEMPLE 1

On chauffe 21 heures à 130°C un mélange de 7 g de 8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3,8-diazabicyclo [3,2,1]octane, 50 ml de diméthylformamide, 10 mg de carbonate de potassium et 3 g de 2-chloropyrimidine, 20 puis on filtre, on concentre, on reprend le résidu avec de l'eau et l'on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre, on concentre et l'on cristallise de l'isopropanol. On obtient ainsi 5,6 g de 8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3-(2-pyrimidinyl)- 25 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 145-147°C.

EXEMPLE 2

A une suspension de 1,5 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 170 ml d'éther diéthylique anhydre on ajoute sous agitation et atmosphère d'azote, 30 4,5 g de 8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane et 70 ml de tétrahydrofurane. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 5 heures, on le refroidit, on le verse dans de l'eau et on le filtre. On sèche la phase organique sur du sulfate de 35 sodium anhydre, on la concentre et on dissout le résidu

dans de l'acide chlorhydrique dilué. On extrait avec de l'acétate d'éthyle au pH 1; 2; 3,3; 4; 5; 6; 7,2; 8,5; 9,2 et 12,5 tout en contrôlant par chromatographie en couche mince (chloroforme : méthanol 48 : 2). On élimine les trois premières fractions, on réunit la quatrième, la cinquième et la sixième fraction et on concentre le mélange ainsi obtenu. On dissout le résidu dans de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait encore avec de l'acétate d'éthyle. On élimine la première fraction, on réunit les fractions de la deuxième à la septième, on lave avec de l'hydroxyde de sodium dilué et ensuite à l'eau. On sèche la solution sur du sulfate de sodium anhydre, on la concentre sous pression réduite. On dissout le résidu dans de l'éther diisopropylique et on ajoute à cette solution une solution d'acide chlorhydrique gaz. Par cristallisation du précipité de l'éthanol, filtration et séchage, on obtient 0,6 g de dichlorhydrate de 8-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane monohydraté; p.f. 237-240°C.

### 20 EXEMPLE 3

On chauffe 17 heures à 130°C un mélange de 10 g de 8-propionyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, 7 g de 2-chloropyrimidine, 15 g de carbonate de potassium anhydre et 80 ml de diméthylformamide, puis on concentre sous pression réduite jusqu'à siccité. On reprend l'huile résiduelle avec de l'eau et on cristallise de l'eau les cristaux qui se sont formés. On obtient ainsi 7 g de 8-propionyl-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 134-136°C.

30 Le produit ainsi obtenu est dissous dans de l'isopropanol et traité avec une solution de gaz chlorhydrique en isopropanol. Après recristallisation de l'isopropanol, on obtient 5,5 g de chlorhydrate de 8-(propionyl)-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 204-206°C.

EXEMPLE 4

On chauffe 8 heures à 130°C un mélange de 1 g de 8-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, 0,6 g de 2-chloropyrimidine, 1,4 g de carbonate de potassium anhydre et 7 ml de diméthylformamide, puis on élimine le sel par filtration et on évapore le solvant. On reprend le résidu avec de l'eau, on filtre et l'on recristallise de l'éthanol à 95%. On obtient 0,7 g de 3-(2-pyrimidinyl)-8-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 83-85°C.

De la même façon, à partir du 8-méthyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, on obtient le 8-méthyl-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.

EXEMPLE 5

On chauffe à 130°C pendant 24 heures un mélange de 10 g de 3-benzyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, 6 g de 2-chloropyrimidine, 14 g de carbonate de potassium anhydre et 70 ml de diméthylformamide, puis on filtre et l'on concentre la solution sous pression réduite. On reprend le résidu huileux avec de l'eau, on filtre et l'on lave à l'eau le précipité. Par cristallisation du produit d'un mélange isopropanol/eau, on obtient 9 g de 3-benzyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 78-80°C.

EXEMPLE 6

On soumet à hydrogénation, à 40°C et à la pression ambiante, 7 g de 3-benzyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane dans 100 ml d'éthanol à 95% en présence de 1 g de palladium à 10%. Après 6 heures, 700 ml d'hydrogène sont absorbés. On filtre alors les solides présents et l'on concentre la solution. On dissout l'huile résiduelle dans de l'isopropanol et l'on traite la solution ainsi obtenue avec une solution de gaz chlorhydrique en isopropanol. Par cristallisation du précipité d'un mélange isopropanol : éthanol 9 : 1, on obtient

4 g de dichlorhydrate de 8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane monohydraté; p.f. 244-248°C (déc.).

EXEMPLE 7

On chauffe 8 heures sous agitation à 130°C un mélange de 10 g de 3-propionyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, 7 g de 2-chloropyrimidine, 15 g de carbonate de potassium anhydre et 80 ml de diméthylformamide, puis on concentre sous pression réduite et on reprend le résidu avec une solution de gaz chlorhydrique en isopropanol. Par cristallisation de l'éthanol on obtient 11 g de chlorhydrate de 3-propionyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; p.f. 213°C.

De la même façon, à partir du 3-acétyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, du 3-butyryl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane et du 3-benzoyl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, on obtient le 3-acétyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, le 3-butyryl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane et le 3-benzoyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, tous sous forme de chlorhydrate.

EXEMPLE 8

On chauffe 6 heures à 130°C un mélange de 10 g de 3-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, 6 g de 2-chloropyrimidine, 14 g de carbonate de potassium anhydre et 70 ml de diméthylformamide, puis on filtre, l'on concentre sous pression réduite et l'on dissout l'huile résiduelle dans de l'éther diisopropylique. On lave à l'eau la solution étherée, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On obtient 15 g de chlorhydrate de 8-(2-pyrimidinyl)-3-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane qui, après cristallisation d'un mélange isopropanol/éther diisopropylique, fond à 172-177°C.

De la même façon, par réaction du 3-phényl-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane avec 2-chloropyrimidine,

on obtient le chlorhydrate de 3-phényl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.

EXEMPLE 9

A une solution de 14 g de dichlorhydrate  
5 de 8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane dans  
100 ml d'hydroxyde de sodium 2 N, on ajoute, par portions  
et en 15 minutes, 10,7 g de chlorure de 3,4-méthylènedioxy-  
benzoyl, puis on agite à la température ambiante  
pendant 5 heures. On extrait la suspension avec de l'acé-  
10 tate d'éthyle, on lave à l'eau la phase organique, on la  
sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on la con-  
centre sous pression réduite. Par cristallisation du rési-  
du de l'isopropanol, on obtient 10 g de 3-(3,4-méthylène-  
dioxybenzoyl)-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]  
15 octane; p.f. 180-182°C.

EXEMPLE 10

On chauffe au reflux pendant 5 heures  
un mélange obtenu par addition d'une solution de chlorure  
de 3,4-méthylènedioxybenzyle dans 20 ml de xylène anhydre  
20 à une solution de 4,8 g de 8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diaza-  
bicyclo[3,2,1]octane base libre dans 80 ml de xylène  
anhydre. Après refroidissement, on filtre, on concentre  
sous pression réduite et on cristallise le résidu de  
l'éther diisopropylique. On obtient ainsi 3 g de 3-(3,4-  
25 méthylènedioxybenzyl)-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo  
[3,2,1]octane; p.f. 99-101°C. Des eaux mères on récupère  
2 g de produit ayant un point de fusion de 85-88°C.

Les 5 grammes réunis sont dissous en iso-  
propanol et acidifiés avec de l'acide chlorhydrique en iso-  
30 propanol. On obtient ainsi 4 g de dichlorhydrate de 3-  
(3,4-méthylènedioxybenzyl)-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diaza-  
bicyclo[3,2,1]octane; p.f. 224-228°C.

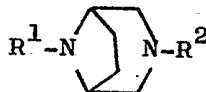
EXEMPLE 11

20.000 gélules contenant 50 mg d'un des  
35 composés décrits aux exemples 1 à 10 sont préparées à

partir des constituants suivants : 1.000 g de principe  
actif, 990 g de cellulose microcristalline et 10 g de  
gel de silice amorphe. Les constituants ci-dessus sont  
bien mélangés et introduits dans des gélules de gélatine  
5 dure de dimension 4.

REVENDEICATIONS

1. Pyrimidinyl-diazabicyclo[3,2,1]octanes de formule

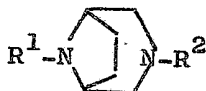


- 5 dans laquelle un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  représente un groupe 2-pyrimidinyle et l'autre représente l'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe tolyle, un groupe benzyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzyle, un groupe cinnamyle, un groupe alkanoyle ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoyle, 10 un groupe 3,4-méthylènedioxybenzoyle ou un groupe cinnamoyle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
2. 8-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
3. Dichlorhydrate de 8-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
- 15 4. Chlorhydrate de 8-propionyl-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
5. 3-(2-pyrimidinyl)-8-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
- 20 6. 8-méthyl-3-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
7. 3-benzyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
8. Dichlorhydrate de 8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane monohydraté.
- 25 9. Chlorhydrate de 3-propionyl-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
10. Chlorhydrate de 8-(2-pyrimidinyl)-3-(o-tolyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
- 30 11. 3-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.
12. 3-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane et ses sels pharma-

ceutiquement acceptables.

13. Dichlorhydrate de 3-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-8-(2-pyrimidinyl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane.

14. Procédé pour la préparation de pyrimidinyl-diazabicyclo[3,2,1]octanes de formule



dans laquelle un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  représente un groupe 2-pyrimidinyle et l'autre représente hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe tolyle, un groupe benzyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzyle, un groupe cinnamyle, un groupe alkanoyle ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzoyle ou un groupe cinnamoyle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule



dans laquelle un des substituants  $R_0^1$  et  $R_0^2$  représente hydrogène et l'autre représente un groupe alkyle ayant 1 à 8 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe tolyle, un groupe benzyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzyle, un groupe cinnamyle, un groupe alkanoyle ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzoyle ou un groupe cinnamoyle, avec une 2-halopyrimidine dans un solvant organique en présence d'un agent de condensation basique et que, lorsqu'un des substituants  $R_0^1$  et  $R_0^2$  est benzyle, l'on soumet éventuellement le produit ainsi obtenu à une hydrogénation catalytique et qu'on transforme éventuellement les produits

ainsi obtenus dans leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15. Variante du procédé selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'on soumet le produit final ayant la formule donnée à la revendication 1, dans laquelle un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  est 2-pyrimidinyle et l'autre représente un groupe alkanoyle ayant 2 à 8 atomes de carbone, un groupe benzoyle, un groupe 3,4-méthylènedioxybenzoyle ou un groupe cinnamoyle à une réduction par un hydrure d'aluminium ou par un hydrure complexe de lithium et d'aluminium dans un solvant organique inerte à une température de 0°C à la température d'ébullition du solvant employé.

16. Variante du procédé selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'on traite le produit final ayant la formule donnée à la revendication 1, dans laquelle un des substituants  $R^1$  et  $R^2$  est 2-pyrimidinyle et l'autre est l'hydrogène, avec un composé de formule  $R^3-X$ , dans laquelle X représente un atome d'halogène et  $R^3$  a les mêmes significations données à  $R^1$  et  $R^2$  dans la revendication 1, mais est autre que 2-pyrimidinyle et hydrogène.

17. Composition pharmaceutique renfermant, en tant qu'ingrédient actif un composé selon l'une des revendications 1 à 13.

18. Composition selon la revendication 17 sous forme d'unité de dosage, renfermant 1 à 500 mg d'ingrédient actif par unité de dosage, en mélange avec un excipient pharmaceutique.