

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 26064 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/40; C07D 209/48; A61P 13/08**
(43) Date de publication : **01.04.2004**

(21) N° Dépôt : **27188**
(22) Date de Dépôt : **30.05.2003**
(30) Données de Priorité : **30.11.2000 IN 1097/DEL/2000**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB01/02261 29.11.2001**
(71) Demandeur(s) : **RANBAXY LABORATORIES LIMITED, 19, NEHRU PLACE, NEW DELHI 110 019 (IN)**
(72) Inventeur(s) : **NITYA ANAND ; SANJAY JAIN ; JANG BAHADUR GUPTA ; ANITA CHUNG ; NEELIMA SINHA**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **DERIVES 1,4 DE PIPERAZINE SUBSTITUES UTILISES COMME BLOQUEURS A1-ADRENOCEPTEUR URO-SELECTIFS.**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES NOUVEAU DÉRIVÉS DE PIPÉRAZINE 1,4-DISUBSTITUÉS DE FORMULE (I), AINSI QUE LEURS SELS D'ADDITION ACIDES PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES, PRÉSENTANT UNE EXCELLENTE ACTIVITÉ ANTAGONISTE UROSÉLECTIVE DES RÉCEPTEURS β_1 -ADRENERGIQUES PAR COMPARAISON AVEC CELLE DES COMPOSÉS ANTÉRIEURS. LES COMPOSÉS DE LA PRÉSENTE INVENTION PERMETTENT DE TRAITER LES SYMPTÔMES ASSOCIÉS À L'HYPERPLASIE PROSTATIQUE BÉNIGNE (BPH). L'INVENTION SE RAPPORTE ÉGALEMENT À DES PROCÉDÉS DE FABRICATION DE CES NOUVEAUX COMPOSÉS, À DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT LESDITS COMPOSÉS, AINSI QU'À DES MÉTHODES DE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES ASSOCIÉS À L'HYPERPLASIE PROSTATIQUE BÉNIGNE AU MOYEN DES COMPOSÉS PRÉCITÉS.

Mémoire descriptif

Joint à l'appui de la demande de brevet d'invention

**et ayant pour titre : DERIVES 1, 4 DE PIPERAZINE SUBSTITUES UTILISES COMME
BLOQUEURS α 1-ADRENOCEPTEUR URO-SELECTIFS**

**Déposée par : RANBASY LABORATORIES LIMITED
19, Nehru Place,
New Delhi 110 019 Inde**

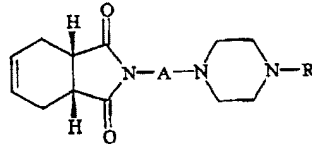
26064

2003

ABREGE

La présente invention concerne des nouveaux dérivés de pipérazine 1,4-disubstitués de formule I :

5



10

et leurs sels d'additions d'acides acceptables sur le plan pharmaceutique, ayant une excellente activité antagoniste et urosélective des récepteurs α_1 -adrénergiques, supérieure à celles des composés précédemment décrits. Les composés de la présente invention sont prometteurs pour le traitement des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). L'invention concerne en outre des procédés de fabrication des nouveaux composés, de compositions pharmaceutiques contenant les composés, et un procédé de traitement des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate utilisant les composés.

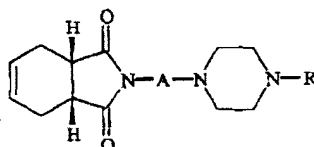
15

Dérivés de pipérazine 1,4-disubstitués utilisés comme bloqueurs
urosélectifs des récepteurs α_1 -adrénergiques

Domaine de l'invention

5 La présente invention concerne certains nouveaux dérivés de pipérazine 1,4-disubstitués de formule I,

10



FORMULE 1

15 et leurs sels d'addition d'acides acceptables sur le plan pharmaceutique ayant une excellente activité antagoniste urosélective des récepteurs α_1 -adrénergiques supérieure à celles des composés préalablement décrits. Les composés de la présente invention sont prometteurs pour le traitement des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). L'invention concerne en outre des procédés destinés à fabriquer les nouveaux composés, des
20 compositions pharmaceutiques contenant les composés, et un procédé destiné à traiter les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate utilisant les composés.

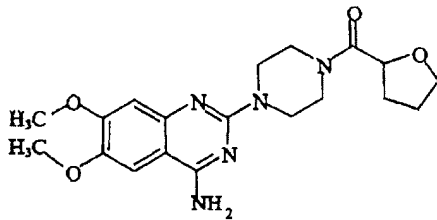
Contexte de l'invention

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une maladie courante chez les hommes vieillissant et un pourcentage important d'hommes souffrant de HBP développent une obstruction de la vessie. On suppose que l'obstruction provoquée par la HBP peut être attribuée à deux composants principaux, plus précisément à un composant statique lié à une masse de tissu prostatique plus importante et à un composant dynamique impliquant une contraction excessive de la prostate et de l'urètre. Les thérapies ayant le plus de succès se basent sur l'antagonisme des récepteurs α -adrénergiques et la modulation des taux d'androgène par des inhibiteurs de la 5α -réductase. Les inhibiteurs de la 5α -réductase ont une efficacité limitée en termes de soulagement symptomatique et urodynamique immédiat. Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques semblent être bien plus efficaces et fournissent des améliorations symptomatiques subjectives immédiates et sont, par conséquent, les modalités de traitement préférées dans le contrôle des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Les récepteurs α_1 -adrénergiques sont aussi présents dans les vaisseaux sanguins et jouent un rôle important dans la régulation de la pression sanguine. Ainsi, les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques sont d'une importance particulière étant donné qu'ils ont été à l'origine développés en tant qu'agents anti-hypertenseurs et qu'ils sont aussi susceptibles d'avoir un effet bénéfique sur la dysfonction lipidique et la résistance à l'insuline, qui sont communément associées aux hypertensions essentielles.

Les médicaments les plus souvent utilisés pour la HBP sont les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques à action prolongée, la térazosine, la doxazosine et la tamsulosine, telles qu'elles sont illustrées ci-dessous :

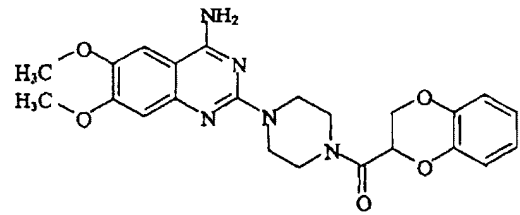
30

5

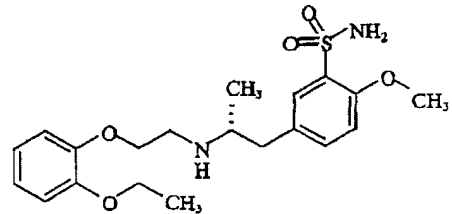


TERAZOSIN

10



DOXAZOSIN



(R)-(-)-TAMSULOSIN

Cependant, ces médicaments sont associés à des effets secondaires vasculaires (par exemple hypertension orthostatique, syncope, étourdissement, céphalées, etc.) en raison du manque de sélectivité d'action entre les récepteurs α_1 -adrénergiques prostatiques et vasculaires.

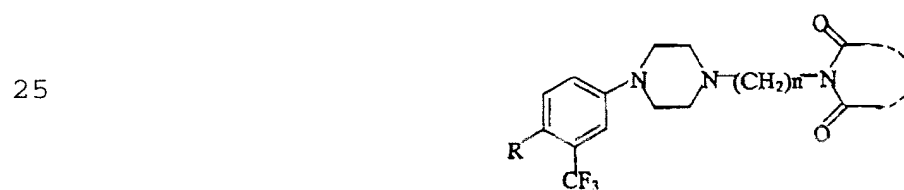
Au cours de la dernière décennie, une recherche poussée d'antagonistes "urosélectifs" des récepteurs α_1 -adrénergiques pour la HBP a été menée, qui éviteraient les effets secondaires cardiovasculaires, associés aux médicaments actuellement utilisés. En clair, les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques qui ont, de manière intrinsèque, une plus grande sélectivité pour les récepteurs α_1 -adrénergiques prostatiques, offrent le potentiel de bénéfices urodynamiques plus importants. Ceci souligne l'importance de la découverte d'antagonistes qui conféreront une amélioration urodynamique sans les effets secondaires associés aux médicaments existants.

Récemment, trois sous-types de récepteurs α_1 , précisément α_{1A} , α_{1B} , et α_{1D} ont été identifiés, qui peuvent fournir un développement clé pour l'amélioration de la sélectivité pharmacologique des agents α_1 bloquants. Ces sous-types ont une distribution tissulaire différente, les récepteurs α_{1A} étant prédominants dans le tissu du tractus urinaire inférieur et moins prévalents dans le système vasculaire. Ceci rend possible la mise au point d'agents ayant une action sélective contre les états pathologiques urodynamiques. Un

antagoniste α_{1A} urosélectif pourrait présenter une plus grande efficacité si l'augmentation croissante de la dose n'était pas limitée par des effets secondaires cardiovasculaires et un blocage plus complet des récepteurs α_1 -adrénergiques prostatiques pourrait être obtenu. On a évalué la puissance des composés contre l'agoniste ou l'augmentation induite par la stimulation de la pression urétrale par rapport à la réduction de la pression sanguine ou au blocage de la pression sanguine induite par l'agoniste. Un grand nombre d'antagonistes sélectifs ont été décrits par Hieble et al. dans *Exp opin Inves Drugs* ; 6, 367-387 (1997) et par Kenny et al. dans *J. Med. Chem.* ; 40, 1293-1315 (1997). Les relations de l'activité structurelle dans un grand nombre de ces séries structurales ont été étudiées en détails, et beaucoup de composés hautement sélectifs ont été identifiés.

La présente invention concerne le développement de nouveaux antagonistes α_1 , plus précisément de composés de pipérazine 1,4-disubstitués, avec une plus grande sélectivité d'action contre les récepteurs α_1 -adrénergiques et qui pourraient ainsi permettre de soulager les symptômes de la HBP.

Il existe un grand nombre de descriptions dans la littérature concernant les activités pharmacologiques associées aux phénylpipérazines, *Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica*, 12, 173-176 (1977), décrit les trifluorométhylphénylpipérazines substituées ayant des chaînes latérales cyclo-imido alkyles illustrées ci-dessous.



Ces composés sont des agents anorexigènes potentiels sans effet secondaire sur le SNC. D'autres composés apparentés qui ont été préparés en tant que des agents anxiolytiques, neuroleptiques, anti-diabétiques et anti-allergiques sont décrits dans les références suivantes :

- Yukihiro et al. ; demande PCT WO 98/37893 (1998).

- Steen et al. ; *J. Med. Chem.*, 38, 4303-4308 (1995).
- Ishizumi et al. ; *Chem. Pharm. Bull.* 39 (9), 2288-2300 (1991).
- Kitaro et al. ; brevet JP 02-235865 (1990).
- Ishizumi et al. ; brevet US 4 598 078 (1986).
- 5 - New et. al. ; *J. Med. Chem.*, 29, 1476-1482 (1986).
- Shigeru et al. ; brevet JP 60-204784 (1985).
- New et al. ; brevet US 4 524 206 (1985).
- Korgaonkar et al. ; *J. Indian Chem. Soc.*, 60, 874-876 (1983)

La synthèse et la pharmacologie de certaines 2-[3-(4-aryl-1-pipérazinyl) propyl]-1H-benz(de) isoquinoline-1,3-(2H)-diones/2,5-pyrrolidinediones (*J. Indian. Chem. Soc.*, Vol., LXIII, 529-530 (1986), de N-(N⁴-aryl-N¹-pipérozinylméthyl)-4-(4-méthoxyphényl)pipéridine-2,6-diones [*Indian Chem. Soc.*, Vol. LV, 819-821 (1978)], et de N-(N⁴-arylpipérazinylalkyl)-phthalimides (*J. Indian. Chem. Soc.*, Vol. LVI, 1002-1005 (1979)] ont été rapportées. On a
15 démontré que les composés présentaient une activité antihypertensive et dépressive du SNC chez les animaux expérimentaux.

Cependant, aucune des références susmentionnées ne décrit ni ne suggère l'activité bloquante et sélective des récepteurs α_1 -adrénergiques des composés décrits dans celles-ci, et donc leur utilité dans le traitement des
20 symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate n'a pas été révélée.

La synthèse de 1-(4-arylpipérazine-1-yl)- ω -[N-(α,ω -dicarboximido)]-alcanes utiles en tant que bloqueurs urosélectifs des récepteurs α_1 -adrénergiques est décrite dans les brevets US n° 6 083 950 et 6 090 809. Ces composés ont présenté une bonne sélectivité et une bonne activité bloquante
25 α_1 -adrénergique et un de ces composés se trouve en phase II d'essais cliniques.

On a maintenant découvert que la modification structurelle de ces composés de glutarimide en tétrahydrophthalimide améliorerait l'activité bloquante des récepteurs adrénégiques et améliorerait aussi grandement la sélectivité pour
30 l'activité bloquante des récepteurs α_{1A} -adrénégiques par rapport aux α_{1B} -

adrénergiques, une exigence essentielle pour que les composés soient de bons candidats pour le traitement de la HBP.

Objets de l'invention

5 Un objet de la présente invention consiste à proposer de nouveaux dérivés d'arylpipérazine qui présentent une plus grande puissance bloquante α_{1A} -adrénergique et une plus grande sélectivité que les composés disponibles et connus et qui soient utiles pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

10 Un objet de l'invention consiste aussi à proposer un procédé de synthèse des nouveaux composés.

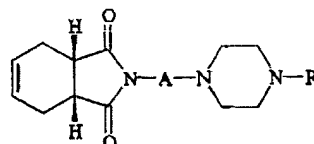
Un autre objet de la présente invention consiste à proposer des compositions contenant les nouveaux composés qui sont utiles dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

15

Résumé de l'invention

Les objectifs susmentionnés sont atteints par une nouvelle classe de dérivés de la pipérazine de formule générale I, telle qu'illustrée ci-dessous :

20



25

leurs sels, amides, énantiomères, diastéréomères, N-oxydes, promédicaments, métabolites acceptables sur le plan pharmaceutique ou leurs polymorphes, dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle, phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment
30 choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle.

L'halogène de formule I peut être choisi dans le groupe comprenant le chloro, le fluoro, l'iodo ; l'alkyle en C₁ à C₆ peut être choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle, le butyle, le tert-butyle ; et l'alcoxy en C₁ à C₆ peut être choisi parmi le méthoxy, l'éthoxy, le n-propoxy, l'isopropoxy, ou l'hexyloxy.

La présente invention propose en outre des compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Ces compositions comprennent une quantité efficace d'au moins un des composés de formule I, ou une quantité efficace d'au moins un sel d'addition d'acide de ceux ci acceptable sur le plan physiologique, avec un vecteur acceptable sur le plan pharmaceutique.

Une liste illustrative des composés particuliers de l'invention est proposée ci-dessous :

Composé Numéro	nom
1.	2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
2.	2-[3-{4-(3-chlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
3.	2-[3-{4-(2-méthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
4.	2-[3-{4-(4-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
5.	2-[3-{4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
6.	2-[3-{4-(2-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
7.	2-[3-{4-(3,4-diméthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
8.	2-[3-{4-(2-méthoxy-5-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-

	tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
9.	2-[3-{4-(3-éthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
10.	2-[3-{4-(2,4-difluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
11.	2-[3-{4-(2-éthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
12.	2-[3-{4-(2-méthyl-5-chlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
13.	2-[3-{4-(phényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
14.	2-[3-{4-(benzyl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
15.	2-[3-{4-(cinnamyl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
16.	2-[3-{4-(4-nitrophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
17.	2-[3-{4-(3-chloro-4-méthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
18.	2-[3-{4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
19.	2-[3-{4-(bis-4-fluorophényl)méthylpipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
20.	2-[3-{4-(2,4-dichlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
21.	2-[3-{4-(2,4-diméthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
22.	2-[3-{4-(2,6-diméthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
23.	2-[3-{4-(2-isopropoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-

	1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
24.	2-[3-{4-(2-propoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
25.	2-[3-{4-(2-n-hexyloxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
26.	2-[3-{4-(2,5-diméthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
27.	2-[3-{4-(4-tert-butylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
28.	2-[3-{4-(2-méthoxy-6-hydroxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
29.	2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-3-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
30.	2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-2-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;
31.	2-[3-{4-(2-éthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-3-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ;

Description détaillée de l'invention

Les composés de la présente invention peuvent être préparés par une des séquences de réaction (schémas I et II) illustrées ci-dessous pour donner des composés de formule I dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle, phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle.

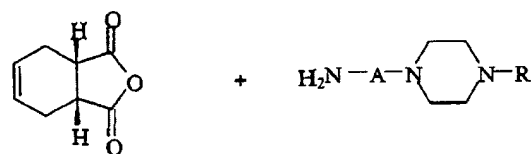
Schéma I

Les composés de formule I peuvent être préparés par condensation de dérivés de pipérazine de formule III avec l'anhydride de formule II, dans laquelle

A et R sont tels que définis ci-dessus, de préférence dans un solvant choisi dans le groupe comprenant la pyridine, le n-butanol, le benzène et le xylène sous reflux.

5

10

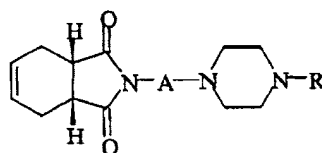


FORMULA II

FORMULA III

Solvant, Δ

15



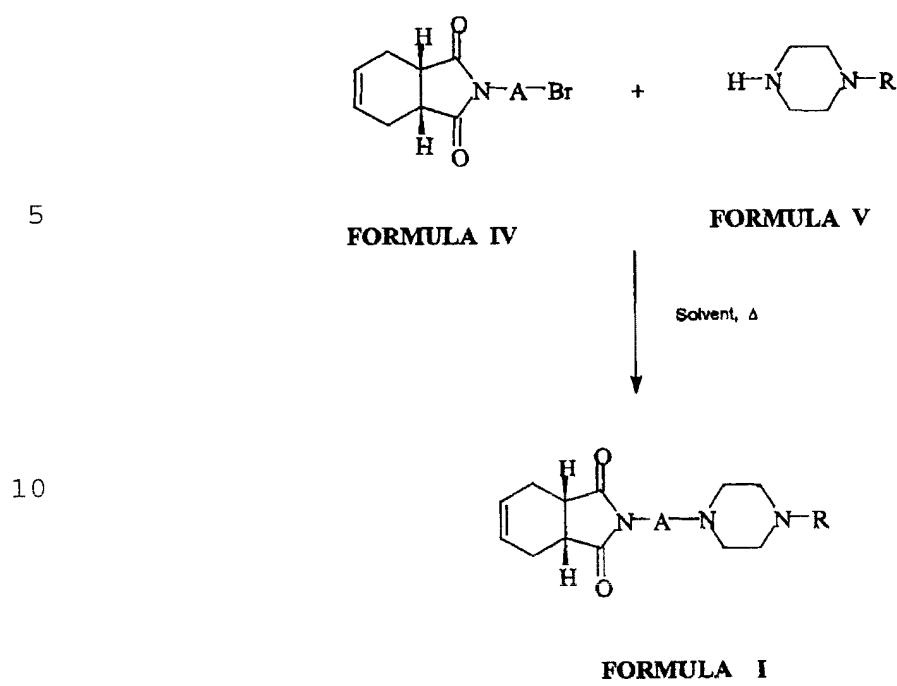
FORMULA I

20

Schéma II

Les composés de formule I, dans laquelle A et R sont tels que définis ci-dessus, peuvent aussi être synthétisés en respectant les séquences de réaction illustrées sur le schéma II, par condensation du 1-(ω-haloalkyl)-cis-3a,4,7,7a-tétrahydrophthalimide de formule IV, dans laquelle A est tel que défini ci-dessus avec une pipérazine 1-substituée de formule V, dans laquelle R est tel que défini ci-dessus.

30



15 Les sels d'addition d'acides non toxiques et acceptables sur le plan pharmaceutique des composés préparés selon la présente invention ayant l'utilité des bases libres de formule I peuvent être formés avec des acides inorganiques ou organiques, par des procédés bien connus dans l'art et peuvent être utilisés à la place des bases libres. Des exemples représentatifs

20 d'acides adaptés pour la formation de ces sels d'addition d'acides sont les acides malique, fumarique, benzoïque, ascorbique, pamoïque, succinique, bisméthylène, salicylique, méthanesulfonique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartarique, citrique, gluconique, aspartique, stéarique, palmitique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzènesulfamique,

25 phosphorique, bromhydrique, sulfurique, chlorhydrique et nitrique, et équivalents.

La présente invention comprend aussi dans sa portée des promédicaments des composés de formule I. En général, ces promédicaments seront des dérivés fonctionnels de ces composés qui sont facilement convertis

30 *in vivo* en les composés définis. Des procédures conventionnelles de sélection et de préparation de promédicaments adaptés sont connues.

L'invention comprend aussi les énantiomères, les diastéréomères, les N-oxydes, les sels acceptables sur le plan pharmaceutique, les amides et les

formes polymorphes de ces composés, ainsi que des métabolites ayant la même activité. L'invention comprend en outre des compositions pharmaceutiques comprenant les molécules de formule I, ou des promédicaments, des métabolites, des énantiomères, des diastéréomères, des N-oxydes, des sels acceptables sur le plan pharmaceutique ou formes polymorphiques de ceux-ci, en combinaison avec un vecteur acceptable sur le plan pharmaceutique et des excipients sont facultativement compris.

Dans un autre aspect, l'invention concerne des procédés destinés à bloquer sélectivement les récepteurs α_1 en délivrant dans l'environnement desdits récepteurs, par exemple dans le milieu extracellulaire (ou en administrant à un mammifère possédant lesdits récepteurs) une quantité efficace des composés de l'invention.

Alors que l'invention a été décrite par référence à des modes de réalisation spécifiques, ceci était à des fins d'illustration uniquement. De nombreuses variantes de modes de réalisation seront évidentes aux hommes du métier, et on considère qu'elles se trouvent dans la portée de l'invention.

Les exemples mentionnés ci-dessous illustrent la préparation générale synthétique ainsi que spécifique du composé préféré. Ces exemples sont donnés afin d'illustrer les détails de l'invention et ne devraient pas être considérés comme limitant la portée de la présente invention.

Exemple

Préparation de 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione.

25 Schéma I

On a porté à reflux un mélange de 1-amino-3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl]propane (0,498 g, 2,0 mmoles) et d'anhydride cis-1,2,3,6-tétrahydrophthalique (0,273 g, 1,8 mmoles) dans de la pyridine (10 ml) pendant environ 5 heures. Lorsque la réaction a été terminée, on a éliminé le solvant sous vide et on a dissous le résidu dans du chloroforme (25 ml). On a lavé la phase de chloroforme avec de l'eau (2 x 15 ml), on l'a séchée sur du sulfate de sodium anhydre et on l'a concentrée sous vide. On a purifié le composé brut ainsi obtenu par chromatographie sur colonne sur du

gel de silice (100 à 200 meshes) en utilisant du chloroforme en tant qu'un éluant (rendement = 0,502 g, 72 %).

On a préparé le sel chlorhydrate par l'addition d'une quantité molaire de solution de chlorure d'hydrogène étherée à la solution étherée de base libre et on a collecté le solide précipité par filtration (p.f. 184-185°C).

Schéma II

On a chauffé un mélange de 1-(3-bromopropyl)-cis-3a, 4,7,7a-tétrahydroptalimide (7,04 g, 25,88 mmoles), de chlorure de 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (5,32 g, 23,29 mmoles), de carbonate de potassium (7,14 g, 51,76 mmoles) et d'iodure de potassium (0,026 g, 1,55 mmoles) dans du N,N-diméthylformamide (27 ml) à 75 à 80°C pendant environ 12 heures. Lorsque la réaction a été terminée, on a fait évaporer le solvant sous vide, on a mis le résidu en suspension dans l'eau (130 ml) et on a extrait le composé avec du dichlorométhane (2 x 65 ml). On a lavé la couche de dichlorométhane combinée avec de l'eau (2 x 30 ml), on l'a séchée sur du sulfate de sodium anhydre, et on a concentré le solvant sous vide pour obtenir 8,308 g (93 %) de base brute. On a converti le composé ainsi obtenu en son sel chlorhydrate (p.f. 184 à 185°C).

Une liste illustrative des composés de l'invention que l'on a synthétisés par un ou plusieurs des procédés décrits ci-dessus est maintenant proposée.

1.	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 184 à 185°C.
2	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(3-chlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 221 à 223°C.
3	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 186 à 187°C.
4	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(4-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 228 à 230°C.
5	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 215 à 217°C.

6	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 203 à 204°C.
7	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(3,4-diméthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 194 à 196°C.
8	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthoxy-5-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 163 à 165°C.
9	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-éthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 232,5 à 233,5°C.
10	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2,4-difluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 218 à 219°C.
11	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-éthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 221,9 à 222,7°C.
12	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthyl-5-chlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 231 à 232°C.
13	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(phényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 231 à 232°C.
14	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(benzyl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 275 à 276°C.
15	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(cinnamyl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 263 à 265°C.
16	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(4-nitrophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 259,5 à 261°C.
17	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(3-chloro-4-méthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 248 à 249°C.
18	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 232 à 233°C.
19	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(bis-4-fluorophényl)méthylpipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 235 à 236°C.
20	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2,4-dichlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 210 à 211°C.

21	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2,4-diméthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 226 à 227°C.
22	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2,6-diméthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 223 à 224°C.
23	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-isopropoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 223 à 224°C.
24	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-propoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 193 à 194°C.
25	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-n-hexyloxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 165 à 166°C.
26	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2,5-diméthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 193 à 195°C.
27	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(4-tert-butylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 264 à 265°C.
28	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthoxy-6-hydroxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 267 à 268°C.
29	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-3-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 219 à 220°C.
30	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-2-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 184 à 185°C.
31	Chlorhydrate de 2-[3-{4-(2-éthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-3-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ; p.f. 246 à 248°C.

Aucun des points de fusion rapportés n'est corrigé et ils ont été mesurés en utilisant la méthode au tube capillaire ouvert en utilisant un Buchi 535.

5 Résultats des tests pharmacologiques

Test de liaison aux récepteurs

On a réalisé les tests de liaison aux récepteurs en utilisant des récepteurs α -adrénergiques natifs. On a évalué l'affinité de différents composés pour les sous-types de récepteurs α_{1A} et α_{1B} adrénégiques en étudiant leur

capacité à déplacer la liaison de la [³H]prazosine spécifique des membranes de glande sous-maxillaire et de foie de rat, respectivement (Michel et al., *Br. J. Pharmacol.*, 98, 883-889 (1989)). Les tests de liaison ont été réalisés selon U'Prichard et al. (*Eur. J. Pharmacol.*, 50: 87-89 (1978) avec de légères
5 modifications.

On a isolé les glandes sous-maxillaires immédiatement après le sacrifice. On a perfusé le foie avec un tampon (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4). On a homogénéisé les tissus dans 10 volumes de tampon (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4). On a filtré l'homogénat au
10 travers de deux couches de gaze mouillée et on a centrifugé le filtrat à 500 g pendant 10 minutes. On a ensuite centrifugé le surnageant à 40 000 g pendant 45 minutes. On a remis en suspension le culot ainsi obtenu dans le même volume de tampon de test (Tris HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7,4) et on l'a stocké à -70°C jusqu'au moment du test.

15 Les homogénats membranaires (150 à 250 µg de protéine) ont été incubés dans 250 µl du tampon de test (Tris HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7,4) à 24 à 25°C pendant 1 heure. On a déterminé la liaison non spécifique en présence de prazosine 300 nM. On a terminé l'incubation par une filtration sous vide sur des filtres de fibres GF/B. On a alors lavé les filtres avec un tampon
20 Tris HCl 50 mM glacé (pH 7,4). On a séché les toiles filtrantes et on a mesuré la radioactivité liée retenue sur les filtres. On a estimé la IC_{50} et la K_d en utilisant le programme d'ajustement de courbe non linéaire à l'aide du logiciel G Pad Prism. On a calculé la valeur de la constante d'inhibition K_i à partir des études de liaison compétitive en utilisant l'équation de Cheng & Prusoff (Cheng &
25 Prusoff, *Biochem Pharmacol*, 1973, 22: 3099-3108), $K_i = IC_{50}/(1+L/K_d)$ où L est la concentration de [³H]prazosine utilisée dans l'expérience particulière (tableau I).

Etudes fonctionnelles in vitro

30 De manière à étudier sélectivement l'action de ces composés envers différents sous-types de récepteurs α -adrénergiques, on a étudié la capacité de ces composés à antagoniser la réponse contractile induite par les agonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques sur le α_{1D} de l'aorte, le α_{1A} de la prostate, et le

α_{1B} de la rate. On a isolé les tissus de l'aorte et de la rate sur des rats Wistar mâles anesthésiés à l'uréthane (1,5 gm/kg). On a placé les tissus isolés dans un bain d'organe contenant un tampon de Krebs Henseleit de la composition suivante (mM) : NaCl 118 ; KCl 4,7 ; CaCl_2 2,5 ; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2 ; NaHCO_3 5 25 ; KH_2PO_4 1,2 ; glucose 11,5. On a maintenu le tampon à 37°C et on l'a aéré avec un mélange de 95 % d' O_2 et de 5 % de CO_2 . On a appliqué aux tissus une tension de repos de 2 g (aorte) ou 1 g (rate et prostate). On a surveillé la réponse contractile en utilisant un capteur de force/déplacement et on l'a enregistrée sur des enregistreurs à tracé continu. On a laissé les tissus 10 s'équilibrer pendant 2 heures. A la fin de la période d'équilibration, des courbes concentration réponse à la norépinéphrine (aorte) et à la phényléphrine (rate et prostate) ont été obtenues en l'absence et en présence d'un composé testé (à une concentration de 0,1, 1 et 10 mM). L'affinité de l'antagoniste a été calculée et exprimée comme des valeurs pK_B dans le tableau II.

15

Etude d'urosélectivité *in vivo*

De manière à évaluer l'urosélectivité *in vivo*, on a étudié les effets des ces composés sur la pression artérielle moyenne (MAP) et la pression intra-urétrale (IUP) chez des chiens Beagle conscients selon le procédé de Brune et al. (*Pharmacol.* 1996, 53: 356-368). En bref, on a placé des instruments sur des chiens mâles pour des mesures continues et chroniques de la pression artérielle en implantant un transmetteur de télémétrie (TL11M2-D70-PCT, Data Sci. International, St. Paul, MN, USA) dans l'artère fémorale, deux semaines 20 avant l'étude. Durant la période de récupération, l'animal a été acclimaté pour rester dans la cage de contention. Le jour du test, on a placé l'animal ayant jeûné pendant la nuit dans la cage de contention. On a introduit un cathéter portant à son extrémité un ballonnet Swan-Ganz dans l'urètre au niveau de la prostate et on a gonflé le ballon (Brune et al., 1996). Après l'enregistrement des 25 lectures de base, on a enregistré l'effet de la phényléphrine (i.v.) à 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sur la MAP et l'IUP. On a enregistré la réponse de la phényléphrine sur la MAP et l'IUP 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 et 24 heures après l'administration orale du véhicule ou du médicament testé. On a enregistré en ligne les variations de la MAP en 30

utilisant le logiciel Dataquest (Data Sci. International., St. Paul, MN., USA) et on a enregistré l'IUP sur un polygraphe Grass (Modèle 7, Grass Instruments, USA). La modification de la réponse de la phényléphrine sur la MAP et l'IUP après l'administration du médicament du test a été calculée comme le

5 pourcentage de modification de celui des valeurs de contrôle. On a calculé l'aire sous la courbe et on a utilisé le rapport des valeurs pour la MAP et l'IUP pour calculer l'urosélectivité (tableau III).

Tableau I : études de liaison des radioligands

Affinité des composés pour les sous-types de récepteurs alpha-1 adrénergiques

Composé n°	α_{1A} (glande sous-maxillaire de rats)	α_{1B} (foie de rats)	Sélectivité (α_{1B}/α_{1A})
	Ki (nM)	Ki (nM)	
01	0,8	73	91
02	83	398	4,8
03	32,5	168	5
04	80	363	4,5
05	259	>500	2
06	36	469	13
07	183	>500	2,7
08	0,34	29	85
09	0,3	62	207
10	62	165	2,7
11	0,13	19	146
12	8,66	51,3	5,9
13	6,3	384	61
14	>500	>500	1
15	>500	>500	1
16	>500	>500	1
17	48	37	0,78
18	10	271	27
19	5,26	81	15
20	46,8	>500	11
21	>500	>500	1
22	208	>500	2,4
23	0,16	28	175
24	0,24	28	117
25	3,3	>500	>151

26	38	>500	13
27	>500	>500	1
28	>500	>500	1
29	3,45	708	205
30	48	611	13
31	2,1	232	110

Tableau II
Tests fonctionnels in vitro

5

Composé N°	Sous-type de récepteurs α -adrénergiques (pK _B)			Sélectivité	
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{1A}/α_{1D}	α_{1A}/α_{1B}
01	9,27	7,66	8,64	4	41
08	8,93	8,40	9,05	-1,31	3,4
09	9,17	7,8	8,6	3,6	23
11	9,95	8,28	8,76	15	47
13	8,04	6,09	7,29	5,6	89
23	9,94	7,71	9,91	1	170
24	10,4	7,85	9,27	13	355
25	8,90	7,17	9,00	-1,26	54
29	7,06	5,8	7,47	-2,57	18
31	8,3	ND	7,79	3,24	

Tableau III : Etudes d'urosélectivité *in vivo* sur des chiens Beagle conscients

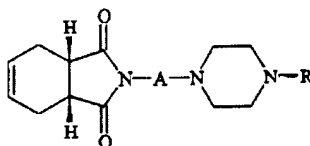
Composé N°	Dose (µg/kg)	Voie	Aire sous la courbe		Rapport d'urosélectivité
			MAP	IUP	IUP/MAP
01	100	p.o	93	514	5,54
11	10	p.o	10	661	66
23	3	p.o	197	790	4
24	3	p.o	68	522	7,6

Alors que la présente invention a été décrite en les termes de ses modes de réalisation spécifiques, certaines modifications et équivalents seront évidents aux hommes du métier et sont destinés à être compris dans la portée de la présente invention.

REVENDECATIONS

1. Composé ayant la structure de formule I

5



10 ses sels, amides, énantiomères, diastéréomères, N-oxydes, promédicaments, métabolites acceptables sur le plan pharmaceutique ou leurs polymorphes, dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle, phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment
15 choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel l'halogène est choisi dans le groupe comprenant le chloro, le fluoro, l'iodo ; l'alkyle en C₁ à C₆ est
20 choisi dans le groupe comprenant le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle, le butyle, le tert-butyle, et l'alcoxy en C₁ à C₆ est choisi dans le groupe comprenant le méthoxy, l'éthoxy, le n-propoxy, l'isopropoxy, et l'hexyloxy.

3. Composés selon la revendication 1 choisis dans le groupe se composant de :

25 - 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 01).

- 2-[3-{4-(3-chlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 02).

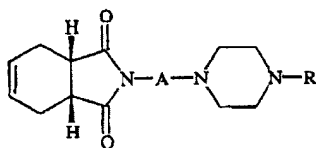
30 - 2-[3-{4-(2-méthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 03).

- 2-[3-{4-(4-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 04).

- 2-[3-{4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 05).
- 2-[3-{4-(2-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 06).
- 5 - 2-[3-{4-(3,4-diméthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 07).
- 2-[3-{4-(2-méthoxy-5-fluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 08).
- 2-[3-{4-(2-éthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 09).
- 10 - 2-[3-{4-(2,4-difluorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 10).
- 2-[3-{4-(2-éthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 11).
- 15 - 2-[3-{4-(2-méthyl-5-chlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 12).
- 2-[3-{4-(phényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 13).
- 2-[3-{4-(benzyl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 14).
- 20 - 2-[3-{4-(cinnamyl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 15).
- 2-[3-{4-(4-nitrophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 16).
- 25 - 2-[3-{4-(3-chloro-4-méthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 17).
- 2-[3-{4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 18).

- 2-[3-{4-(bis-4-fluorophényl)méthylpipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 19).
- 2-[3-{4-(2,4-dichlorophényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 20).
- 5 21. 2-[3-{4-(2,4-diméthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 21).
- 2-[3-{4-(2,6-diméthylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 22).
- 2-[3-{4-(2-isopropoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 23).
- 10
- 2-[3-{4-(2-propoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 24).
- 2-[3-{4-(2-n-hexyloxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 25).
- 15
- 2-[3-{4-(2,5-diméthoxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 26).
- 2-[3-{4-(4-tert-butylphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 27).
- 2-[3-{4-(2-méthoxy-6-hydroxyphényl)pipérazine-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 28).
- 20
- 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-3-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 29).
- 2-[3-{4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-2-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 30).
- 25
- 2-[3-{4-(2-éthoxyphényl)pipérazine-1-yl}-3-méthylpropyl]-3a,4,7,7a-tétrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (composé 31).

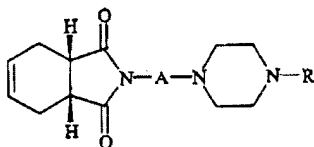
4. Procédé destiné à antagoniser sélectivement les récepteurs α_1 -adrénergiques chez un mammifère comprenant l'administration au dit mammifère d'un composé ayant la structure de formule I :



5

ses sels, amides, énantiomères, diastéréomères, N-oxydes, promédicaments, métabolites acceptables sur le plan pharmaceutique ou leurs polymorphes, dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle, phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle.

5. Procédé de traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate chez un mammifère comprenant l'administration au dit mammifère d'un composé ayant la structure de formule I :



20

ses sels, amides, énantiomères, diastéréomères, N-oxydes, promédicaments, métabolites acceptables sur le plan pharmaceutique ou leurs polymorphes, dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle, phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle.

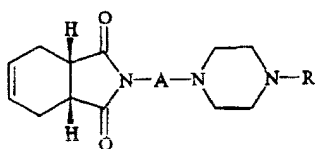
6. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon la revendication 1, et un vecteur acceptable sur le plan pharmaceutique.

7. Procédé destiné à antagoniser de manière sélective les récepteurs α_1 -adrénergiques chez un mammifère comprenant l'étape consistant à administrer au dit mammifère la composition pharmaceutique selon la revendication 6.

8. Procédé de traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate chez un mammifère comprenant l'étape consistant à administrer au dit mammifère la composition pharmaceutique selon la revendication 6.

9. Processus de préparation d'un composé de formule I

10

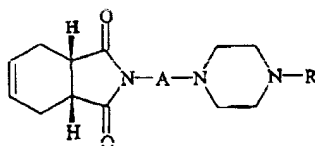


ou ses sels, amides, énantiomères, diastéréomères, N-oxydes, promédicaments, métabolites acceptables sur le plan pharmaceutique ou leurs polymorphes, dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle, phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle, qui comprend la réaction d'un composé de formule II avec des dérivés de pipérazine de formule III, tel que ceci est illustré sur le schéma I, dans laquelle A et R sont tels que décrits ci-dessus.

20

10. Processus de préparation d'un composé de formule I :

25



30

ou ses sels, amides, énantiomères, diastéréomères, N-oxydes, promédicaments, métabolites acceptables sur le plan pharmaceutique ou leurs polymorphes, dans laquelle A est une chaîne alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifiée ; R est un groupe cinnamyle, benzyle, benzyle substitué, phényle,

phényle mono- ou disubstitué substitué par les substituants indépendamment choisis dans le groupe comprenant l'halogène, un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, alcoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle, nitro et trifluoroalcoxy, ou (dihalodiphényl)méthyle, qui comprend la réaction du 1-(ω -haloalkyl)cis-
5 3a,4,7,7a-tétrahydroptalimide de formule IV, dans laquelle A est tel que défini ci-dessus, avec un composé de formule V, dans laquelle R est tel que décrit ci-dessus, tel que ceci est illustré sur le schéma II.