

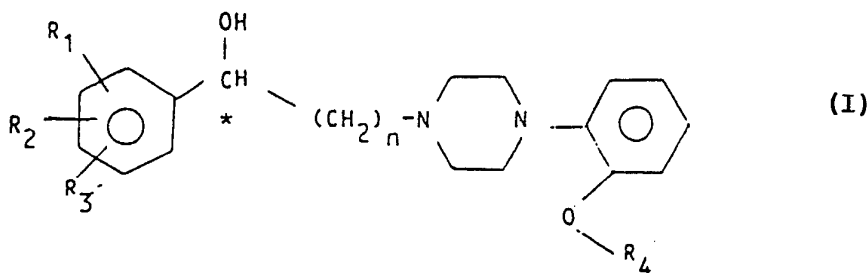


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 295/08, A61K 31/495	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/00442 (43) Date de publication internationale: 6 janvier 1994 (06.01.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00633 (22) Date de dépôt international: 24 juin 1993 (24.06.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/07750 24 juin 1992 (24.06.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES APPLIQUEES (I.R.C.E.B.A.) [FR/FR]; 62, Grande-Rue, F-78490 Vicq (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : HOUZIAUX, Patrick [FR/FR]; Chemin des Jonchères, Bazemont, F-78580 Maule (FR). RIFFAUD, Jean-Pierre [FR/FR]; 108, avenue des Etats-Unis, F-78000 Versailles (FR). SAUR, Patrick [FR/FR]; 15, rue des Bleuets, F-94550 Chevilly-Larue (FR). DANREE, Bernard [FR/FR]; 53, rue des Grands-Champs, F-78300 Poissy (FR).	(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue de l'Université, F-75340 Paris Cédex 07 (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

(54) Title: 1-ARYL(4-O-ALKOXYPHENYL 1-PIPERAZINYL)-2, -3 OR -4 ALKANOLS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND USE THEREOF IN THE PREPARATION OF DRUGS

(54) Titre: ARYL-1 (O-ALCOXYPHENYL-4 PIPERAZINYL-1)-2, -3 OU -4 ALCANOLS, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS

**(57) Abstract**

Use of compounds of general formula (I), in which R_1 , R_2 , R_3 , the same or different, are selected from a hydrogen atom, a hydroxy or methoxy group; R_4 is selected from a hydrogen atom and an alkyl group having 1 to 5 carbon atoms; and n is an integer from 1 to 3. Said compounds are used in the preparation of a drug for the treatment of dysurias, especially related to a urethral hypertonia or benign prostate hypertrophy.

(57) Abrégé

La présente invention concerne l'utilisation des composés de formule générale (I), dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy; R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone; et n est un nombre entier variant de 1 à 3; pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement des dysuries en particulier liées à une hypertonie urétrale ou à une hypertrophie bénigne de la prostate.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

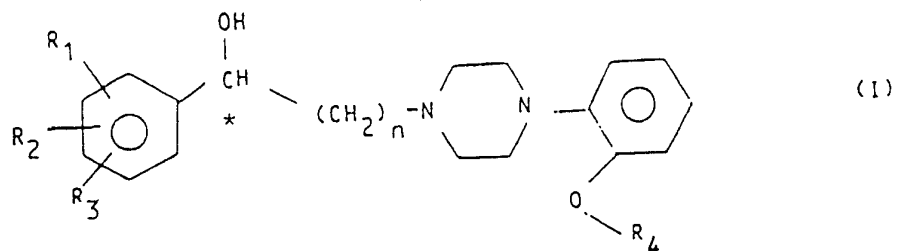
AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Aryl-1 (o-alcoxyphényl-4 pipérazinyl-1)-2, -3 ou -4 alcanols, leur procédé de préparation et leur utilisation pour la préparation de médicaments.

05 La présente invention concerne des aryl-1-(o-alcoxyphényl-4-pipérazinyl-1)-2, -3 ou -4 alcanols, leur procédé de préparation et leur utilisation pour la préparation de médicaments, destinés notamment au traitement des dysuries en particulier liées à une hypertonie urétrale, ou à une hypertrophie bénigne de la prostate.

10 Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que les composés de formule I ci-après présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes et une toxicité suffisamment faible pour permettre leur utilisation en thérapeutique. En particulier, le profil pharmacologique original de ces composés permet d'envisager leur utilisation pour la préparation de médicaments destinés au traitement des dysuries en particulier liées à une hypertonie urétrale, ou à une hypertrophie bénigne de la prostate.

20 Ces composés répondent à la formule générale :



25

dans laquelle :

- R_1 et R_2, R_3 identiques ou différents sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy ;

30 - R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ; et

- n est un nombre entier variant de 1 à 3.

On entend par groupe alkyle une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée. Un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone est par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopro-

35

pyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle. De préférence, il s'agira d'un groupe éthyle ou isopropyle.

05 Les composés de formule I peuvent également se présenter sous la forme de sels d'addition en particulier avec un acide pharmaceutiquement acceptable, minéral comme par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, ou organique comme par exemple l'acide citrique, tartrique, malique, maléique, fumarique ou méthane sulfonique.

10 Par ailleurs les composés de formule I présentant un atome de carbone asymétrique peuvent se présenter sous la forme d'énantiomère individualisé, ou sous la forme de racémique.

Considérés en tant que produits, les composés de formule I précitée ne sont pas tous nouveaux.

15 C'est ainsi que l'on connaît notamment par les documents FR-1 483 416 et FRM-5 977 les composés de formule I précitée dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène et R_1 et R_2 représentent simultanément un groupe hydroxy et occupent respectivement les positions 3 et 4 sur le noyau phényle (étant précisé que la position 1 est substituée par l'alcanol) ; R_4 représente un
20 groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone et n est égal à 1. On connaît en outre, par le document FR2 073 326 des dérivés d'arylbutanols correspondant à la formule I dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène et l'un de R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe
25 méthoxy ; R_4 représente un groupe alcoxy inférieur et n est égal à 3. On connaît également par les documents EP 0395312, EP 0479546 et EP 0395313 le dérivé correspondant à la formule I dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent simultanément un atome d'hydrogène et R_4 représente un radical méthyle

30 Par conséquent et selon un premier aspect, la présente invention vise à couvrir, en tant que produits nouveaux, les composés de formule I précitée, dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et n ont la signification indiquée précédemment, à la condition toutefois que lorsque n est égal à 1 et R_3 représente un atome d'hydrogène, R_1 et
35 R_2 ne représentent pas simultanément un groupe hydroxy respectivement en position 3 et 4 sur le noyau phényle, lorsque R_1 , R_2 et R_3

représentent simultanément un atome d'hydrogène R_4 ne représente pas un radical méthyle, et lorsque n égal à 3, l'un au moins de R_1 et R_2 représente un groupe hydroxy.

05 Il est à noter que les composés révélés par les documents FR-1 483 416 et FRM-5 977 sont présentés en tant que substances thérapeutiquement actives dans le traitement de l'hypertension, des troubles vasculaires périphériques, dans les bronchospasmes et dans les indications des antihistaminiques ainsi que des relaxants musculaires.

10 Par contre les composés révélés par les documents FR-2 073 326, EP 0395312, EP 0395313 et EP 0479546 sont seulement présentés comme des intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation de dérivés d'arylcétones.

15 Par conséquent, pour leur application en tant que substances thérapeutiquement actives, la présente invention vise à couvrir les composés de formule I précitée dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et n ont la signification mentionnée précédemment, à la condition toutefois que lorsque n est égal à 1, R_1 et R_2 ne représentent pas simultanément un groupe hydroxy respectivement en position 3 et 4 sur le noyau phényle.

20 Pour des raisons de simplicité, ces composés seront désignés ci-après par l'expression "composé de formule (IA).

Ainsi, l'invention concerne également des médicaments, notamment utiles dans le domaine de l'urologie en particulier pour le traitement des dysuries liées à une hypertonie urétrale ou à une hypertrophie bénigne de la prostate, caractérisés en ce qu'ils contiennent, comme principe actif, au moins un composé de formule (IA) précitée ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en association avec un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

30 Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (IA), par exemple les chlorhydrates, peuvent être obtenus de façon connue en mettant en contact une solution d'un composé de formule (IA) avec un acide minéral ou organique. On obtiendra par exemple un chlorhydrate en additionnant une solution titrée

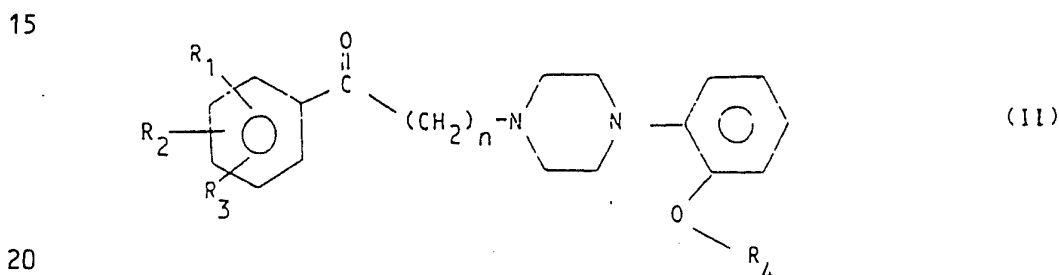
35

d'acide chlorhydrique dans un alcool, à une solution d'un composé de formule (IA).

Bien entendu, ces sels d'addition peuvent comporter 1 ou 2 moles d'acide salifiant par mole de composé de formule (IA).

05 L'invention concerne aussi un procédé de préparation de médicaments, notamment utiles dans le domaine de l'urologie et en particulier dans le traitement des dysuries liées à une hypertonie urétrale ou à une hypertrophie bénigne de la prostate, caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer, comme principe actif, au moins
10 un composé de formule (IA) précitée ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

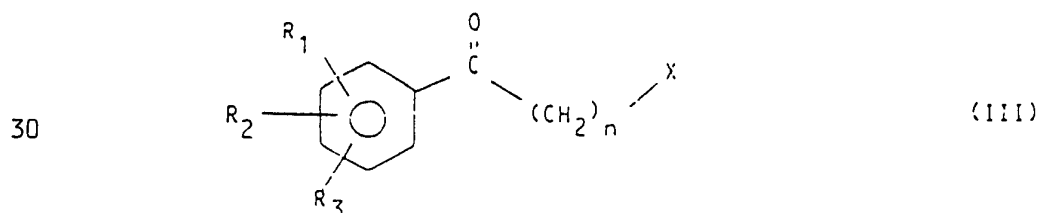
Les composés de formule (I) ou (IA) seront généralement obtenus par réduction des composés de formule (II) :



avec un agent réducteur comme par exemple le borohydrure de sodium dans un solvant comme par exemple l'éthanol.

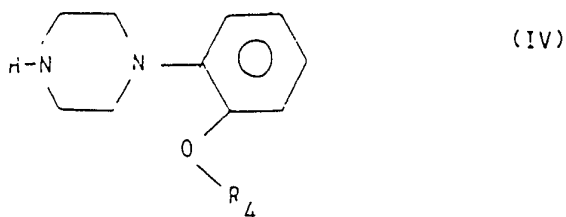
Ce type de réaction est parfaitement décrit dans la littérature à laquelle l'homme de métier pourra se reporter.

25 Les composés de formule (II) seront obtenus par réaction d'une cétone halogénée de formule (III) :



dans laquelle

35 - R₁, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène, de préférence le brome ou le chlore, sur une o-alcoxy-phényl-pipérazine de formule (IV) :



05

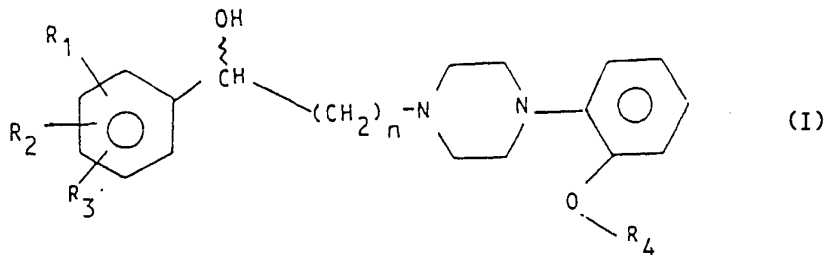
dans laquelle

R_4 a la même signification qu'indiqué précédemment.

Cette réaction sera de préférence réalisée en présence d'un accepteur d'hydracide tel que la triéthylamine dans un solvant tel que le tétrahydrofurane.

10

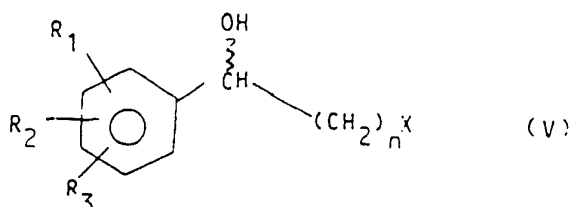
Les énantiomères, des composés de formule (I)



15

ont été préparés par réaction d'un alcool-halogéné chiral de formule (V)

20

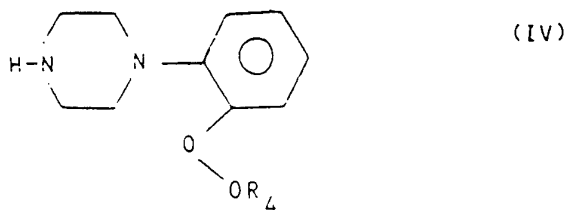


25

dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène, de préférence le brome ou le chlore sur une o-alcoxy-phényl-pipérazine de formule (IV)

30



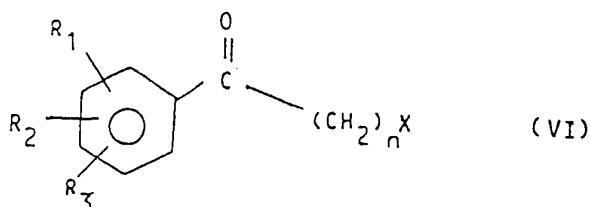
35

dans laquelle

- R_4 a la même signification qu'indiqué précédemment.

Cette réaction sera de préférence réalisée en présence
d'un accepteur d'hydracide tel qu'une amine tertiaire, en
particulier la triéthylamine dans un solvant comme le THF, le
05 benzène ou le toluène, ou en l'absence de solvant, dans des
conditions non racémisantes.

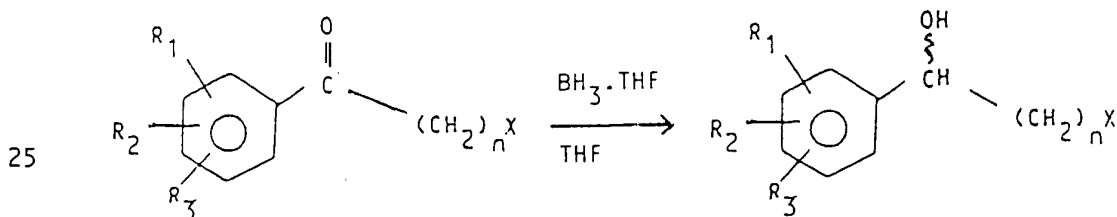
D'une façon générale, les composés de formule (V),
pourront être obtenus par réduction de cétones prochirales de
10 formule (VI)



15

dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et X
représente un atome d'halogène, de préférence le brome ou le
20 chlore par exemple selon le schéma réactionnel et la référence
suivante :



Cette réduction au $BH_3.THF$ s'effectue en présence
d'auxiliaire de chiralité de COREY, le S ou le R suivant
30 l'énantiomère recherché :

S-(-)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine.

R-(+)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine.

(références LANCASTER 9219 et 9230)

35

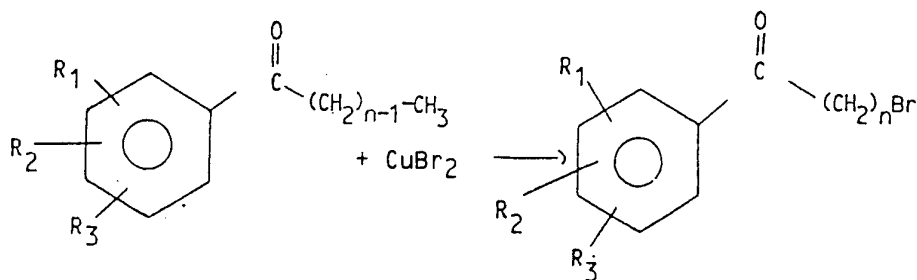
voir E. J. COREY, R.K. BAKSHI, S. SHIBATA

J. Org. Chem. (1988), 53, 2861-2863;

D'une façon générale, les composés de formule (III) pourront être obtenus par halogénéation de l'acétophénone substituée correspondante, par exemple selon le schéma réactionnel et la référence suivants :

05

10

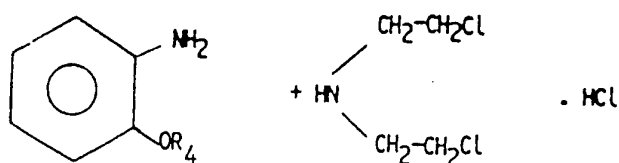


M.L. MALIK et al., (1976) Indian J. Chemistry, vol. 14B, 513-515.

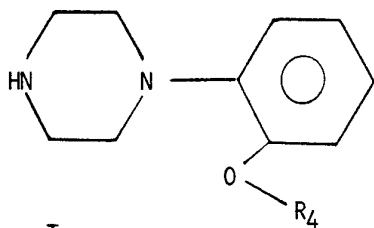
De même, Les composés de formule (IV) pourront être obtenus à partir d'une alcoxy-2 aniline selon le schéma réactionnel et les références suivants :

15

20



25



BYSOUTH, Peter T.

CLARKE, Robert W.

- S. African 68 04,082, 28 janvier 1969.

- Brit. Appl. 05 juillet 1967.

30

L'alcoxy-2 aniline précitée pourra être facilement obtenue par alkylation et déprotection subséquente d'acétamido-2 phénol selon des processus expérimentaux connus de l'homme de l'art.

35

Les exemples non limitatifs suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1**Synthèse du monochlorhydrate du (diméthoxy-2,5-phényl)-1 (o-isopropoxyphényl-4-pipérazinyl-1)-2-éthanol**

Nom de code = B1450

05 Produit de formule I dans laquelle

R_1 = méthoxy-2

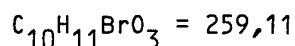
R_2 = méthoxy-5

R_4 = isopropyle

$n = 1$

10 sous forme de chlorhydrate.

On prépare dans un premier temps la bromo-2 diméthoxy-3,4-acétophénone (A) puis l'(isopropoxy-2 phényl)-1-pipérazine (B) suivant les protocoles expérimentaux suivants :

15 A. Synthèse de bromo-2 diméthoxy-3,4 acétophénone

Dans un tricol de 2 l, muni d'un réfrigérant équipé d'un compte bulles garni d'acide sulfurique, on met en suspension sous agitation magnétique :

20 - 123,94 g (0,555 mol) de bromure cuivreux dans 600 ml d'acétate d'éthyle sec. (Milieu hétérogène verdâtre).

On additionne alors une solution de :

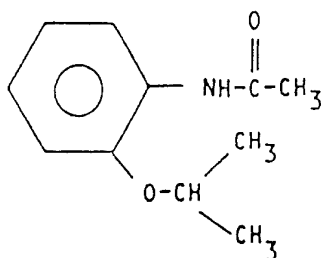
- 50 g (0,277 mol) de diméthoxy-3,4 acétophénone dans 600 ml de chloroforme sec.

25 Le milieu réactionnel est porté au reflux. On note un dégagement d'acide bromhydrique. Après 5 h, les sels sont filtrés, lavés au pentane. Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées par de l'eau saturée de chlorure de sodium (pH 4). On sèche sur sulfate de sodium.

30 Les solvants organiques sont évaporés sous vide. Les cristaux obtenus sont lavés au pentane, puis recristallisés dans un mélange hexane-éthanol (1-1).

On obtient 45,53 g de cristaux violets qui fondent à 80-82°C (Rdt : 63,3%). La pureté est de 97% (G.C.).

05



B. Synthèse de l'(isopropoxy-2 phényl)-1 pipérazine

B1. Synthèse d'acétamido-1 isopropoxy-2 benzène

$$C_{11}H_{15}NO_2 = 193,25$$

10

Dans un tricol de 4 l muni d'un réfrigérant équipé d'un compte bulles garni d'acide sulfurique, muni d'une agitation pneumatique, d'un thermomètre et d'une ampoule à introduction, on dissout :

15

- 73,13 g (3,14 atom.g) de sodium dans 2,3 l d'éthanol anhydre, par portions.

Puis on ajoute 470 g (3,10 mol) d'acétamido-2 phénol en solution dans 1 200 ml d'éthanol.

20

Le milieu homogène est porté au reflux durant 20 min, puis refroidi à 50°C. On ajoute alors goutte à goutte, 615 g (5 mol) de bromo-2 propane en 55 min et on maintient le milieu réactionnel au reflux durant 2 h.

Les sels formés sont filtrés et lavés par de l'éthanol. La phase alcoolique est évaporée sous vide.

25

Le résidu est repris par de l'éther éthylique, puis lavé par de la soude 1N, de l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration le solvant est chassé sous vide.

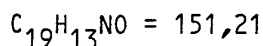
On obtient une huile brune qui cristallise mal. Elle est distillée sous vide :

30

$$Eb/0,05 \text{ mbar} = 100-118^{\circ}\text{C}$$

35

On obtient 599 g d'une huile jaune qui cristallise (Rdt 78%). Ces cristaux jaunes fondent à moins de 50°C. Ils sont monotache en C.C.M. sur SiO₂ (CH₂Cl₂-MeOH 9-1) et ont une pureté de 99,7% (G.C.).

B2. Synthèse de l'isopropoxy-2 aniline

Dans un tricol de 4 l muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation pneumatique on introduit :

05 - 468,30 g (2,433 mol) d'acétamido-1 isopropoxy-benzène, dans 1 875 ml d'acide chlorhydrique à 18%.

Le mélange réactionnel est chauffé au reflux durant 1 h. On note la solubilisation du composé organique.

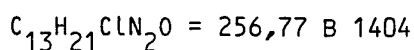
10 La solution est refroidie sur bain de glace puis basifiée par de l'ammoniaque à 30% (pH 9).

On pratique une extraction au chlorure de méthylène et des lavages par de l'eau jusqu'à pH 5-6. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration on évapore à sec, sous vide, la phase chlorométhylénique.

15 363,10 g d'une huile marron sont obtenus et distillés sous vide :

$$Eb/0,2 \text{ mbar} = 68-70^{\circ}\text{C}$$

20 On récupère 357,0 g d'une huile jaune (Rdt 98%). Ce produit est monotache en C.C.M. sur SiO_2 (CH_2Cl_2 90-MeOH 10). La pureté est de 100% (G.C.). Le spectre infrarouge est conforme à la structure proposée.

25 B3. Synthèse du chlorhydrate de l'(isopropoxy-2 phényl)-1 pipérazine

Dans un tricol de 4 l muni d'un réfrigérant d'une agitation pneumatique et d'un thermomètre, on dissout :

30 - 356,33 g (2,356 mol) d'isopropoxy-2 aniline dans 1 650 ml de butanol sec et,

- 504,62 g (2,827 mol) de chlorhydrate de dichloro-2,2' diéthylamine.

Milieu hétérogène, rose.

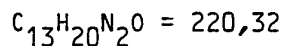
On additionne 249,72 g (2,356 mol) de carbonate de sodium anhydre, par portions.

Puis on porte au reflux durant 3 jours.

05 L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse.

Filtration de l'insoluble sur verre fritté, lavages de celui-ci par 3 x 500 ml de butanol. Les phases butanoliques sont évaporées sous vide. Les cristaux rouges obtenus sont lavés par de 10 l'éther éthylique et de l'acétone, séchés sous vide à 50°C, sur anhydride phosphorique. On obtient 448 g (Rdt 74%) de cristaux roses d'une pureté de 100% en G.C., monotache en C.C.M. sur SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) (80-20-2). La pureté déterminée par argentimétrie est de 99,78% et le spectre infrarouge est conforme à la 15 structure proposée. Ce chlorhydrate sublime à 190°C.

B4. Synthèse de l'(isopropoxy-2 phényl)-1 pipérazine



Dans un réacteur de 10 l muni simplement d'une agitation 20 pneumatique on dissout :

- 445,80 g (1,736 mol) de chlorhydrate de l'(isopropoxy-2 phényl)-1 pipérazine.

Après refroidissement sur un bain de glace, on ajoute 440 ml de soude à 30%, par petites quantités. Le mélange réactionnel est agité durant une nuit à température ambiante, puis extrait 25 par de l'éther éthylique en plusieurs fois.

Les phases étherées sont lavées par de l'eau saturée de chlorure de sodium (jusqu'à pH 6), séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées sous vide.

30 On récupère 363,7 g (95% de rendement) d'une huile marron que l'on distille sous vide

$$Eb/_{0,08 \text{ mbar}} = 105-110^{\circ}\text{C}$$

afin d'obtenir une huile incolore : $n_D^{25} = 1,5440$, 352 g (Rdt 92%)
d'une pureté de 100% en G.C., et de 100,12% par perchlorimétrie.

Le spectre infrarouge est conforme à la structure proposée.

05

**1a (Diméthoxy-2,5-phényl)-1 (o-isopropoxyphényl-4-pipérazinyl-1)-
2-éthanone** $C_{23}H_{30}N_2O_4 = 398,49$

10

Dans un tricol de 1 L, muni d'un réfrigérant équipé d'un
compte bulles garni d'acide sulfurique, on dissout sous agitation
magnétique :

- 25 g (0,0965 mol) de bromo-2-diméthoxy-3,4-acéto-
phénone

- 13,45 ml (0,0965 mol) de triéthylamine dans 275 ml de
T.H.F. (tétrahydrofuranne).

15

A une température de 10-12°C, on introduit goutte à
goutte 19,32 g (0,0877 mol) de (o-isopropoxyphényl)-1 pipérazine en
solution dans 200 ml de T.H.F.

On observe une précipitation. L'agitation est maintenue
durant 12 h.

20

Après filtration sur verre fritté, le T.H.F. est évaporé
sous vide. Le résidu est repris par de l'éther éthylique. Après un
traitement acide-base classique, on récupère une huile jaune :

28,2 g soit 73,3% de rendement.

25

**1b Chlorhydrate de (diméthoxy-2,5 phényl)-1 (o-isopropoxyphényl)-4
pipérazinyl-1)-2 éthanone** $C_{23}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl = 434,95$

28,2 g de l'huile obtenue ci-dessus sont dissous dans
500 ml d'éthanol. On introduit 27 ml d'éthanol chlorhydrique
2,02 N.

30

La solution obtenue est maintenue sous agitation durant
1 h. L'éthanol est chassé sous vide et le résidu est repris par de
l'acétate d'éthyle et cristallisé. Les cristaux obtenus sont fil-
trés sur verre fritté et lavés par de l'éther éthylique.

35

On effectue une recristallisation dans l'alcool isopropy-
lique.

On obtient 19,66 g de cristaux blancs qui fondent à 202-204°C. (Rendement : 82,9%)

Dosage par TBAH : 96,4% de pureté.

05 **1c (Diméthoxy-2,5 phényl)-1 (o-isopropoxyphényl-4 pipérazinyl-1)-2**
éthanol $C_{23}H_{32}N_2O_4 = 400,5$

17,49 g (0,0402 mol) du chlorhydrate obtenu en **1b** sont mis en solution dans 200 ml de MeOH et traités par 4,79 g (0,127 mol) de borohydrure de sodium, à une température de -6°C. On
10 maintient sous agitation durant 12 h.

Le milieu réactionnel est versé sur de la glace, acidifié par de l'acide acétique, neutralisé par du bicarbonate de sodium puis extrait par de l'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous
15 vide.

On obtient 15,9 g d'huile (Rdt 98,8%) d'une pureté de 97,7% (G.C.)

20 **1d Chlorhydrate de (diméthoxy-2,5 phényl)-1 (o-isopropoxyphényl-4 pipérazinyl-1)-2** éthanol $C_{23}H_{32}N_2O_4, HCl = 436,98$

14,5 g (0,0362 mol) du composé **1c**, sont mis en solution dans 400 ml d'éthanol et traités par 18 ml d'éthanol chlorhydrique 2,02 N.

Après 1 h de contact, la solution est évaporée sous vide,
25 Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, cristallisé, filtré sur verre fritté.

Les cristaux blancs sont recristallisés dans un mélange d'heptane et isopropanol (55/45).

On obtient 11,92 g de cristaux blancs (Rdt 75%) de point
30 de fusion 178-180°C, d'une pureté de 103,5%, évaluée par un dosage potentiométrique au nitrate d'argent.

Exemple 2**Synthèse du monochlorhydrate du phényl-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl-1)-4 butanol-1**

Nom de code = B1567

05 Produit de formule I dans laquelle

$R_1 = R_2 = H$

$R_4 = \text{éthyle}$

$n = 1$

sous forme de monochlorhydrate.

10

2a Chlorhydrate de phényl-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl-1)-4 butanone $C_{22}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl = 388,93$

On chauffe dans un ballon sous agitation durant 17 h à une température de 80-90°C un mélange de :

- 15 - 12,78 g (0,07 mol) de chloro-4 butyrophénone
 - 14,43 g (0,07 mol) de (o-éthoxyphényl)-1 pipérazine
 - 11 ml de triéthylamine.

Le mélange réactionnel est repris par 100 ml d'éther éthylique. Les cristaux formés sont écartés, puis la phase étherée est acidifiée.

20

On récupère 16,96 g de cristaux blancs (Rdt 69%) qui fondent à 130-132°C, d'une pureté de 102,5% (argentimétrie).

2b Synthèse du monochlorhydrate du phényl-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl-1)-4 butanol-1 $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl = 390,95$

25

16,90 g (0,0434 mol) de la butanone **2a** sont mis en solution dans 250 ml de méthanol, puis on ajoute 5,74 g (0,152 mol) de borohydrure de sodium par portions. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation durant une nuit.

30

Après évaporation sous vide du méthanol et reprise par de l'eau, on extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de l'eau saturée de chlorure de sodium, jusqu'à neutralité des lavages. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium.

L'huile obtenue est dissoute dans 350 ml d'éther éthylique anhydre, puis traitée par 18,95 ml d'éthanol chlorhydrique 2,18 N.

05 Le précipité formé est filtré, lavé par de l'éther éthylique et séché sous vide.

Les cristaux sont recristallisés dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (100/35).

10 On obtient 11,44 g, soit 71% de rendement, de cristaux blancs qui fondent à 186-187°C d'une pureté de 98% (argentimétrie).

Exemple 3

Synthèse du monochlorhydrate du (diméthoxy-3,4-phényl)-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl)-2 éthanol

Nom de code = B1614

15 Produit de formule I avec

R_1 = méthoxy-3

R_2 = méthoxy-4

R_4 = éthyle

$n = 1$

20 sous forme de monochlorhydrate

3a Chlorhydrate de (diméthoxy-3,4-phényl)-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl)-2 éthanone

25 Dans un tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant équipé d'un compte bulles garni d'acide sulfurique, on dissout sous agitation magnétique :

- 25 g (0,0965 mol) de bromo-2 diméthoxy-3',4' acétophénone

30 - 13,45 ml (0,0965 mol) de triéthylamine dans 100 ml de T.H.F.

A température ambiante, on introduit goutte à goutte, 19,9 g (0,0965 mol) de (o-éthoxyphényl)-1 pipérazine en solution dans 100 ml de T.H.F. On note une légère exothermicité.

35 La solution est maintenue sous agitation durant 92 h. On note l'apparition d'un précipité. Celui-ci est filtré, puis le T.H.F. est évaporé sous vide.

L'huile orange est reprise par de l'éther éthylique et triturée. Les cristaux jaunes obtenus sont recristallisés dans un mélange d'hexane et d'éthanol (5/1).

On obtient des cristaux beiges qui fondent à 96-98°C
05 d'une pureté de 97,3% (G.C.) (Rdt 52%).

Ces cristaux dissous dans de l'acétate d'éthyle sont traités par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol anhydre. Le chlorhydrate blanc précipite ; il est filtré sur verre fritté, lavé par de l'éther éthylique, puis séché à l'étuve sous
10 vide sur anhydride phosphorique.

Le rendement de recristallisation est de 99% pour un produit qui fond à 210-215°C et qui est monotache en C.C.M. sur SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

15 **3b (Diméthoxy-3,4-phényl)-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl)-2-éthanol**

19,9 g (0,0473 mol) du chlorhydrate obtenu en **3a**, sont mis en solution dans 1 000 ml de méthanol et traités par 8,95 g (0,237 mol) de borohydrure de sodium, à une température comprise
20 entre 10 et 25°C. On maintient sous agitation durant 12 h.

On chasse le méthanol à l'évaporateur rotatif. On obtient des cristaux blancs que l'on reprend par 300 ml d'eau et 300 ml d'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée par de l'eau saturée de
25 chlorure de sodium jusqu'à pH 5. Après séchage sur sulfate de sodium, on évapore sous vide.

On obtient 17,68 g de cristaux beiges, soit un rendement de 96,77%. Ce produit fond à 99-101°C.

30 **3c Monochlorhydrate du (diméthoxy-3,4-phényl)-1 (o-éthoxyphényl-4 pipérazinyl)-2 éthanol**

17,14 g (0,044 mol) du composé **3b**, sont mis en solution dans 180 ml de méthanol anhydre, et traités par 22,5 ml d'éthanol chlorhydrique 1,93 N.

35 On laisse sous agitation, à température ambiante, pendant 30 min.

Le milieu est évaporé à sec, sous vide. Les cristaux obtenus sont lavés par de l'éther éthylique et filtrés sur verre fritté et séchés sous vide sur anhydride phosphorique.

05 On obtient 18,92 g de cristaux blancs, qui fondent à 197-198°C, soit un rendement de 97,8%.

Ces cristaux sont recristallisés dans de l'éthanol. Ils fondent alors à 198-200°C et ont une pureté de 100,4% (Argentimétrie).

10 Exemples 4 à 24

En utilisant des processus expérimentaux analogues à ceux décrits dans les exemples 1 à 3, et que l'homme du métier retrouvera facilement, on a préparé d'autres composés dont on a donné au tableau I, la formule brute, le poids moléculaire, le point de fusion et le titre AgNO₃.

15 La synthèse détaillée des exemples 20 et 21 est donnée ci-après.

Exemple 20

20 **Synthèse du monochlorhydrate du S-(+)-(diméthoxy-2,4-phényl)-1[(o-éthoxyphényl)-4-pipérazinyl]-2-éthanol**

Nom de code : B1778

Produit de formule I dans laquelle :

25 R₁ = méthoxy-2

R₂ = méthoxy-4

R₄ = éthyle

n = 1

sous forme de monochlorhydrate

30 **20a S-(diméthoxy-2,4-phényl)-1 bromo-2-éthanol**

Dans un tricol muni de deux chandeliers, d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition, d'un thermomètre, d'un septum, d'un balayage d'azote, le tout sur un agitateur magnétique, on introduit :

35 - 0,45 g (1,52 mmol) de S-(-)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine.

- 9,15 ml d'une solution molaire de complexe borane-THF dans du THF, à l'aide d'une seringue via le septum.

On laisse sous agitation durant 5 min.

05 Puis on additionne goutte à goutte une solution de
- 3,25 g (15,24 mmol) de bromo-2-diméthoxy-2',4'-acéto-
phénone dans 33 ml de THF anhydre.

La température est maintenue à 20°C par un bain d'eau glacée. Agiter durant 8 h.

10 On ajoute dans le milieu réactionnel, à 0°C, 3,70 ml
d'une solution de HCl dans du MeOH (0,5 M).

Le milieu jaune limpide devient blanchâtre ; on note l'apparition d'un précipité blanc. Laisser sous agitation pendant 1 h.

15 Filtrer l'insoluble sur verre fritté ; laver celui-ci par
70 ml de n-butanol. La phase butanolique est lavée par de l'eau saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium.

On chasse le butanol sous vide, puis on reprend le résidu dans du THF anhydre.

20 La qualité de l'alcool bromé obtenu est vérifiée par CCM
sur SiO₂, avec du CHCl₃ pour éluant.

L'excès énantiomérique est évalué par H.P.L.C. sur colonne chirale (DAICEL).

25 **20b Monochlorhydrate du S-(+)-(diméthoxy-2,4-phényl)-1-[(o-éthoxy-
phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthanol (B1778)**

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition, d'un thermomètre, le tout sur un agitateur magnétique, on introduit :

30 - 2,5 g (9,57 mmol) de S-(diméthoxy-2,4-phényl)-1-bromo-2
éthanol, dans 25 ml de THF anhydre,

- 0,96 g (9,57 mmol) de triéthylamine.

On ajoute ensuite

- 1,97 g (9,57 mmol) de (o-éthoxyphényl)-1 pipérazine en solution dans 25 ml de THF anhydre.

35 Porter le mélange réactionnel au reflux, durant 48 h.

Le THF est chassé sous vide et le résidu est repris par 400 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par de l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée sous vide à sec.

05 L'huile brune est purifiée par passage sur une colonne de gel de silice, en éluant par du chloroforme, puis un mélange CHCl_3 /acétone (90/10).

On obtient 2,68 g d'une huile orange, soit un rendement de 72%.

10 Celle-ci est dissoute dans du méthanol, puis on additionne la quantité calculée de HCl gazeux sec, afin d'obtenir le monochlorhydrate.

15 Les cristaux blancs qui ont précipité sont essorés, lavés par de l'acétate d'éthyle et séchés à l'étuve sous vide sur de l'anhydride phosphorique.

Ce monochlorhydrate fond à 178-179°C et est monotache en CCM sur SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) (95/4,5/0,5).

20 La pureté déterminée par argentimétrie est de 100%. Le spectre infrarouge et le spectre de RMN sont conformes à la structure proposée.

Le pouvoir rotatoire est de :

$$[\alpha]_D^{25} = + 30 \pm 1^{\circ} (0,5 ; \text{MeOH})$$

25 Exemple 21

Synthèse du monochlorhydrate du R(-)-(diméthoxy-2,4-phényl)-1 [(o-éthoxyphényl-4-pipérazinyl-1)]-2 éthanol

Nom de code : B1783

Produit de formule I dans laquelle :

30 R_1 = méthoxy-2

R_2 = méthoxy-4

R_4 = éthyle

$n = 1$

sous forme de monochlorhydrate.

35 Ce composé est obtenu en utilisant des processus expérimentaux analogues à ceux décrits dans l'exemple 20, en utilisant

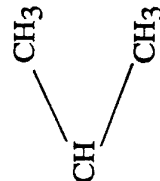
l'auxiliaire de chiralité de COREY, le R-(+)-2-méthyl-CBS-oxazaborolidine. La formule brute, le poids moléculaire, le point de fusion et le titre AgNO_3 sont donnés au tableau I.

Tableau I (suite 1)

Ex. n°	R1	R2	R3	R4	Config.	n	Code B	Formule brute	x	PM	FBK(°C)	Titre
1	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -5	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	R, S	1	1450	C ₂₃ H ₃₃ ClN ₂ O ₄	1	436,98	178-180	103,5 %
10	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -4	-H	-C ₂ H ₅	R, S	1	1509	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O ₄	1	422,96	214-215	106 %
2	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	R, S	3	1567	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	1	390,96	186-187	97,9 %
12	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -5	-H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	R, S	1	1573	C ₂₅ H ₃₈ Cl ₂ N ₂ O ₄	2	501,50	150-155	101 %
13	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	R, S	2	1574	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	1	376,93	164-166	100,7 %
14	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -5	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	R, S	1	1587	C ₂₄ H ₃₆ Cl ₂ N ₂ O ₄	2	487,47	208-210	101,5 %
15	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -5	-H	-CH ₃	R, S	1	1589	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₄	1	408,93	217-220	101,1 %
3	-OCH ₃ -3	-OCH ₃ -4	-H	-C ₂ H ₅	R, S	1	1614	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O ₄	1	422,96	198-200	100,4 %

AgNO₃

Tableau I (suite 2)

Ex. n°	R1	R2	R3	R4	Config.	n	Code B	Formule brute	x	PM	FBK(°C)	Titre
16	-OCH ₃ -4	-H	-H	-C ₂ H ₅	R, S	3	1697	C ₂₃ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	1	420,98	126-130	100,3 % AgNO ₃
17	-OH-4	-H	-H	-C ₂ H ₅	R, S	3	1711	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₃	0	370,50	158-160	(Base)
18	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -4	-H	-C ₂ H ₅	R, S	3	1713	C ₂₄ H ₃₅ ClN ₂ O ₄	1	451,01	150-153	96,2 %
19	-OCH ₃ -3	-OCH ₃ -4	-H	-C ₂ H ₅	R, S	3	1766	C ₂₄ H ₃₅ ClN ₂ O ₄	1	451,01	174-176	100,2 %
20	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -4	-H	-C ₂ H ₅	S(+)	1	1778	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O ₄	1	422,96	178-179	100 %
21	-OCH ₃ -2	-OCH ₃ -4	-H	-C ₂ H ₅	R(-)	1	1783	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O ₄	1	422,96	178-179	100 %
22	-OH-2	-OCH ₃ -4	-OCH ₃ -4	-C ₂ H ₅	R, S	3	1804	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₅	0	430,55	124-126	(Base)
23	-OH-2	-OCH ₃ -3	-OCH ₃ -4		R, S	3	1851	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₅	0	444,58	52-60	(Base)
24	-OCH ₃ -3	-OCH ₃ -4	-OCH ₃ -5	-C ₂ H ₅	R, S	3	1853	C ₂₅ H ₃₇ ClN ₂ O ₅	1	481,04	194-196	104,6 %

Les propriétés toxicopharmacologiques des produits faisant l'objet de la présente invention sont décrites ci-après.

I. Toxicité aiguë chez la souris

05

a) Principe

Les produits ont été administrés par voie orale à dose unique chez la souris. La mortalité a été enregistrée pendant une période de 14 jours. Les résultats sont exprimés sous forme de dose létale 50 (D.L. 50) en mg.kg^{-1} .

10

b) Résultats

Ils sont rapportés dans le tableau II.

Tableau II
Toxicité aiguë chez la souris

Produit	B1407	B1434	B1437	B1440	B1441	B1443	B1447	B1450
D.L. 50 mg.kg ⁻¹ p.o.	>250	334	361	500	607	378	361	>1030

Produit	B1509	B15367	B1573	B1574	B1587	B1589	B1614	B1697
D.L. 50 mg.kg ⁻¹ p.o.	237	243	>500	170	>1000	337	>500	<250

Produit	B1711	B1713	B1766	B1778	B1783	B1804	B1851	B1853
D.L. 50 mg.kg ⁻¹ p.o.	>>500	361	292	/	189	1000	540	354

II. Détermination de l'activité alpha-bloquante sur canal déférent isolé de rat

a) Principe

05 La stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques post-synaptiques par la noradrénaline provoque la contraction du canal déférent isolé. On recherche la concentration de produit en présence de laquelle il faut multiplier par deux la concentration de noradrénaline pour obtenir le même effet qu'en l'absence dudit produit.

10 Le logarithme changé de signe de cette concentration constitue la valeur de pA_2 du produit.

b) Résultats

15 Ils sont rapportés dans le tableau III. Ils montrent que les produits se comportent comme des antagonistes compétitifs de la noradrénaline au niveau des récepteurs alpha-adrénergiques, avec une activité alpha-bloquante intéressante.

Tableau III
Action alpha-bloquante des produits sur canal déférent isolé de rat

Produit	B1407	B1434	B1437	B1440	B1441	B1443	B1447	B1450
pA ₂	7,4	7	6,9	7	<6	7,1	6,6	8,7

Produit	B1509	B1567	B1573	B1574	B1587	B1589	B1614	B1697
pA ₂	8,2	8,67	7,56	7,4	7,41	7,06	8,38	7,41

Produit	B1711	B1713	B1766	B1778	B1783	B1804	B1851	B1853
pA ₂	8,1	8	8,05	7,72	8,01	6,23	7,9	8,12

III. Détermination de l'activité adrénolytique "in vivo" chez le rat

a) Principe

05 L'injection intraveineuse de noradrénaline ($0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) chez le rat vigile provoque la mort de 100% des animaux. L'administration préalable d'une substance à propriété alpha-bloquante permet de réduire cette toxicité.

Les produits revendiqués ont été administrés par voie orale, 30 min avant l'injection intraveineuse de noradrénaline.

10 b) Résultats

Ils sont exprimés sous forme de dose efficace 50 (D.E. 50) dose, en mg.kg^{-1} , protégeant 50% des animaux.

Les D.E. 50 correspondantes aux produits revendiqués sont portées dans le tableau IV.

15 Les composés B1450, B1509, B1567, B1614, B1697, B1711 et B1713 exercent une excellente protection contre la toxicité de la noradrénaline, confirmant l'activité mise en évidence sur organe isolé.

Tableau IV
 Activité alpha-adrénergique des composés "in vivo" chez le rat

Produit	B1407	B1434	B1437	B1440	B1441	B1443	B1447	B1450
D.E. 50 mg.kg ⁻¹	4,7+0,92	3,7+1,2	6,3+1,3	1,9+1,4	1,2+0,3	1,7+0,7	9,3+1,5	0,5+0,13

Produit	B1509	B1567	B1573	B1574	B1587	B1589	B1614	B1697
D.E. 50 mg.kg ⁻¹	1+0,22	0,38+0,06	2,5+0,56	4,85+0,73	4,64+1,42	10,6+1,2	0,89+0,31	0,46+0,17

Produit	B1711	B1713	B1766	B1778	B1783	B1804	B1851	B1853
D.E. 50 mg.kg ⁻¹	0,18+0,05	0,35+0,06	0,27+0,04	12,55+1,66	1,99+0,4	0,04+0,03	0,13+0,03	0,40+0,08

IV. Activité sur l'hyper-pression urétrale chez le lapin

a) Principe

05 Une augmentation de la pression artérielle et de la pression urétrale est induite, chez le lapin anesthésié, par une injection intraveineuse de noradrénaline. Ces hyper-pressions peuvent être inhibées par l'administration préalable de molécules à potentiel alpha-bloquant.

10 L'efficacité est appréciée par la dose inhibitrice 50 (D.I. 50) c'est-à-dire la dose inhibant de 50% les augmentations des pressions artérielle et urétrale. La comparaison des D.I. 50 aux deux niveaux permet de mettre en évidence une éventuelle spécificité urétrale.

b) Résultats

Ils sont présentés dans le tableau V.

Tableau V
Activité sur l'hyper-pression urétrale chez le lapin

D.I. 50 mg.kg ⁻¹ I.V.			
Produits	Pression artérielle	Pression urétrale	$R = \frac{\text{Art.}}{\text{Urétr.}}$
B1450	0,7	0,14	5
B1509	1,14	0,14	8
B1567	0,13	0,031	4,2
B1587	2,94	0,73	4,0
B1614	2,85	0,44	6,5
B1766	0,29	0,04	7,3
B1783	0,85	0,43	2
B1804	0,11	0,02	5,5

Ces résultats montrent l'efficacité plus importante de ces composés au niveau de la pression urétrale qu'au niveau de la pression artérielle.

Les produits de l'invention présentent donc des propriétés pharmacologiques très intéressantes et leur toxicité est suffisamment faible pour permettre leur utilisation en thérapeutique.

Les produits de l'invention peuvent donc être employés en médecine humaine ou vétérinaire, notamment dans le traitement des dysuries en particulier liées à une hypertonie urétrale.

Les produits peuvent être administrés par voie générale (parentérale, orale, rectale) ou par voie topique en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, peuvent être solides ou liquides et se présenter, par exemple, sous forme de préparations injectables, de comprimés, gélules, granulés. La posologie peut varier dans de larges proportions, en particulier suivant le type et la gravité de l'affection à traiter et suivant le mode d'administration.

Le plus souvent, chez l'adulte, par voie parentérale, elle est comprise entre 0,1 et 0,5 g par jour, par voie orale, elle est comprise entre 0,25 et 4 g par jour.

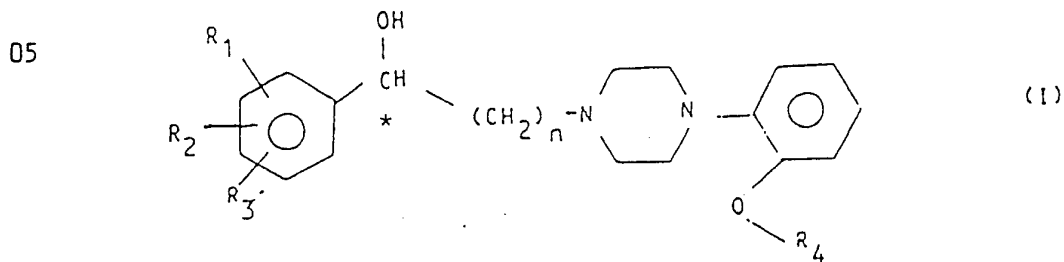
De telles compositions pharmaceutiques constituent un objet de l'invention. Leur procédé de préparation en constitue un autre.

Il consiste à mélanger à des excipients convenables une dose efficace d'un composé de formule I.

L'invention concerne enfin l'utilisation des composés de formule I pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des dysuries en particulier liées à une hypertrophie bénigne de la prostate, ou à une hypertonie urétrale.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale : I



10 dans laquelle

- R_1 , R_2 , R_3 identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy ;

- R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ; et

15 - n est un nombre entier variant de 1 à 3 ;

à la condition que :

lorsque n est égal à 1, R_1 , R_2 et R_3 ne représentent pas simultanément un groupe hydroxy respectivement en position 3 et 4 sur le noyau phényle lorsque R_1 , R_2 et R_3 représentent simultanément un atome d'hydrogène, R_4 ne représente pas un radical méthyle ; et

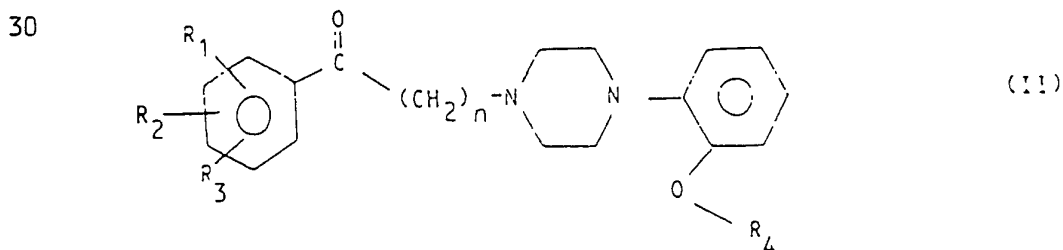
20

lorsque n est égal à 3, l'un au moins de R_1 , R_2 et R_3 est un groupe hydroxy ;

sous forme de racémique ou d'énantiomères,

25 ainsi que leurs sels d'addition.

2. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la réduction d'un composé de formule : II



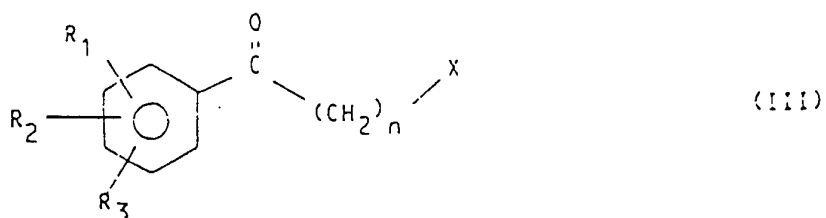
dans laquelle

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et n sont tels que défini à la revendication 1, avec un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, dans un solvant tel que le méthanol ; et

05 éventuellement la transformation du composé ainsi obtenu en un sel par réaction avec un acide minéral ou organique.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les composés de formule (II) sont obtenus par réaction d'une cétone de formule : (III)

10



15

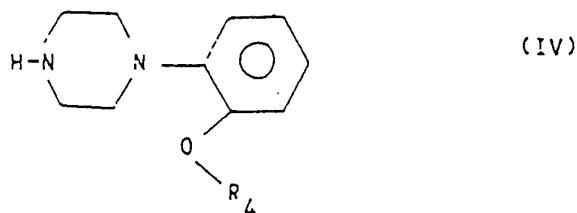
dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 sont tels que défini à la revendication 1 et

- X représente un atome d'halogène ;

20 avec une o-alcoxy-phénylpipérazine de formule : (IV)

25

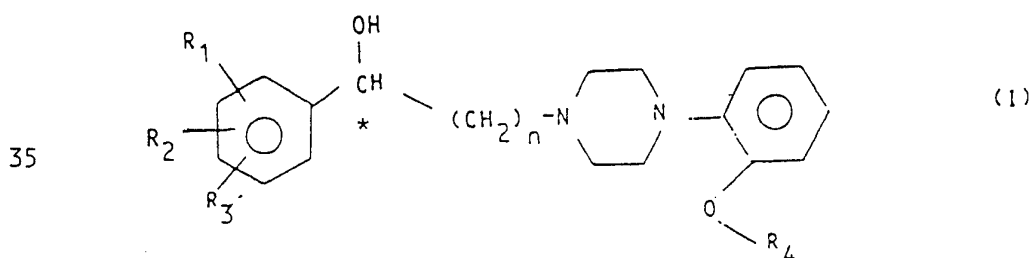


dans laquelle

- R_4 est tel que défini à la revendication 1 ; dans un solvant approprié tel que le tétrahydrofurane, en présence d'un accepteur d'hydracide tel que la triéthylamine.

30

4. Composés de formule générale : I



35

dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy ;

05 - R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ; et

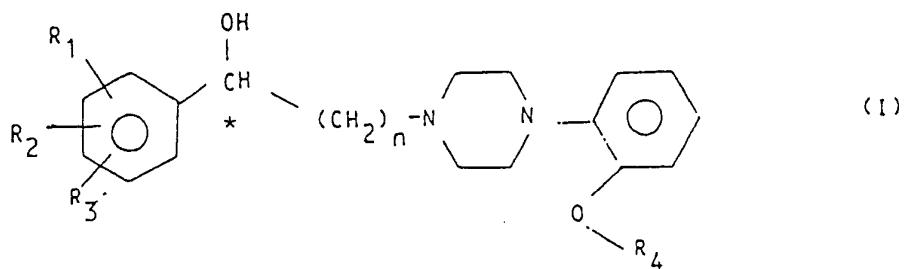
- n est un nombre entier variant de 1 à 3 ;

à la condition que :

10 lorsque n est égal à 1, R_1 , R_2 et R_3 ne représentent pas simultanément un groupe hydroxy respectivement en position 3 et 4 sur le noyau phényle ; ainsi que ses sels d'addition, pour leur application en tant que substances thérapeutiquement actives.

5. Médicaments utiles en thérapeutique humaine ou vétérinaire contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule générale (I) :

15



20

dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy ;

25 - R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ; et

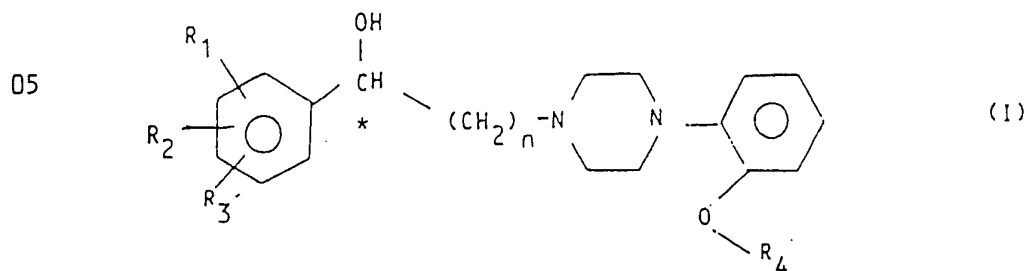
- n est un nombre entier variant de 1 à 3 ;

à la condition que :

30 lorsque n est égal à 1, R_1 , R_2 et R_3 ne représentent pas simultanément un groupe hydroxy respectivement en position 3 et 4 sur le noyau phényle ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable, dans un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

35 6. Médicaments utiles en thérapeutique de l'appareil urinaire, notamment dans le traitement des dysuries en particulier liées à une hypertonie urétrale ou à une hypertrophie bénigne de

la prostate, contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule générale (I) :



10

dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy ;
- R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ; et
- n est un nombre entier variant de 1 à 3 ;

15

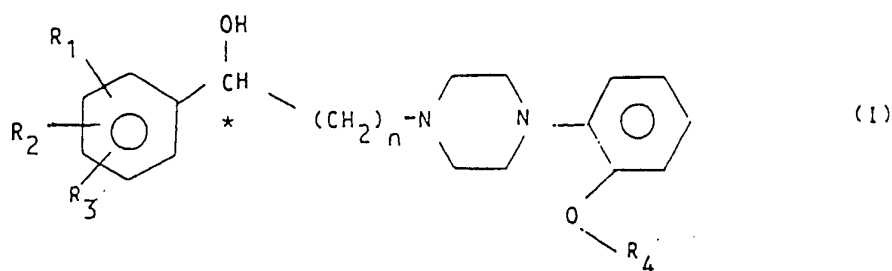
à la condition que :

lorsque n est égal à 1, R_1 , R_2 et R_3 ne représentent pas simultanément un groupe hydroxy respectivement en position 3 et 4 sur le noyau phényle ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

20

7. Utilisation des composés de formule générale (I) :

25



30

dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe méthoxy ;
- R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ; et

35

- n est un nombre entier variant de 1 à 3 ;
pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement des
dysuries en particulier liées à une hypertonie urétrale ou à une
hypertrophie bénigne de la prostate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C07D295/08; A61K31/495

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,2 997 474 (PAUL A.J. JANSSEN) 22 August 1961 *whole document*	1-7

A	FR,A,1 458 905 (PAUL ADRIAAN JAN JANSSEN) 10 October 1960 *whole document*	1-7

A	FR,A,1 332 560 (CIBA) 10 June 1963 *whole document*	1-7

A	EP,A,0 395 312 (JOHN WYETH & BROTHER) 31 October 1990 cited in the application *examples 38,40,47,48*	1-4

	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 1993 (19.08.93)

Date of mailing of the international search report

27 September 1993 (27.09.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00633

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 395 313 (AMERICAN HOME PRODUCTS) 31 October 1993 cited in the application *examples 23,24*	1-4
A	--- EP,A,0 479 546 (JOHN WYETH & BROTHER) 8 April 1992 cited in the application *example 1 sub a, ex 7; ex 8*	1-4
A	--- FR,A,1 483 416 (SCIENCE UNION ET CIE) 24 April 1967 cited in the application *whole document*	1-7
A	--- FR,A,2 073 326 (SUMITOMO) 1 October 1971 cited in the application *whole document*	1-7

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300633
SA 75626

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 19/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-2997474		None	
FR-A-1458905		BE-A- 589092 DE-B- 1185615 GB-A- 872352 NL-C- 127061 NL-A- 249827	
FR-A-1332560		CH-A- 431544 CH-A- 432531 GB-A- 995036	31-08-67
EP-A-0395312	31-10-90	AU-B- 619677 AU-A- 5377890 AU-B- 619678 AU-A- 5377990 EP-A- 0395313 GB-A, B 2230780 GB-A, B 2230781 GB-A, B 2255976 JP-A- 3011059 JP-A- 3020263 US-A- 4921958 US-A- 4988814	30-01-92 25-10-90 30-01-92 25-10-90 31-10-90 31-10-90 25-11-92 18-01-91 29-01-91 01-05-90 29-01-91
EP-A-0395313	31-10-90	AU-B- 619677 AU-A- 5377890 AU-B- 619678 AU-A- 5377990 EP-A- 0395312 GB-A, B 2230780 GB-A, B 2230781 GB-A, B 2255976 JP-A- 3011059 JP-A- 3020263 US-A- 4921958 US-A- 4988814 CA-A- 2015033	30-01-92 25-10-90 30-01-92 25-10-90 31-10-90 31-10-90 25-11-92 18-01-91 29-01-91 01-05-90 29-01-91 22-10-90
EP-A-0479546	08-04-92	AU-A- 8488391	09-04-92

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300633
SA 75626

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 19/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0479546		GB-A- 2248616	15-04-92
		JP-A- 4257570	11-09-92
		US-A- 5177078	05-01-93

FR-A-1483416		BE-A- 682206	07-12-66
		CH-A- 463511	
		DE-A- 1620379	30-04-70
		FR-M- 5977	22-04-68
		GB-A- 1111785	
		NL-C- 131192	
		NL-A- 6606392	19-12-66
		US-A- 3505334	07-04-70

FR-A-2073326	01-10-71	AT-A- 302333	15-09-72
		BE-A- 758380	16-04-71
		CA-A- 962681	11-02-75
		CH-A- 559740	14-03-75
		CH-A- 557823	15-01-75
		DE-A- 2053759	27-05-71
		GB-A- 1294720	01-11-72
		NL-A- 7016097	06-05-71
		AT-A- 301553	15-08-72

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00633

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 C07D295/08; A61K31/495		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	US,A,2 997 474 (PAUL A. J. JANSSEN) 22 Août 1961 *Document complet* ---	1-7
A	FR,A,1 458 905 (PAUL ADRIAAN JAN JANSSEN) 10 Octobre 1960 *Document complet* ---	1-7
A	FR,A,1 332 560 (CIBA) 10 Juin 1963 *Document complet* ---	1-7
A	EP,A,0 395 312 (JOHN WYETH & BROTHER) 31 Octobre 1990 cité dans la demande *Exemple 38,40,47,48* ---	1-4
		-/--
<p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
19 AOUT 1993	27. 09. 93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	LUYTEN H.W.	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0 395 313 (AMERICAN HOME PRODUCTS) 31 Octobre 1990 cité dans la demande *Exemple 23,24*	1-4
A	EP,A,0 479 546 (JOHN WYETH & BROTHER) 8 Avril 1992 cité dans la demande *Exemple 1 sub a; ex 7; ex 8*	1-4
A	FR,A,1 483 416 (SCIENCE UNION ET CIE) 24 Avril 1967 cité dans la demande *Document complet*	1-7
A	FR,A,2 073 326 (SUMITOMO) 1 Octobre 1971 cité dans la demande *Document complet*	1-7

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9300633
SA 75626

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

19/08/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-2997474		Aucun	
FR-A-1458905		BE-A- 589092 DE-B- 1185615 GB-A- 872352 NL-C- 127061 NL-A- 249827	
FR-A-1332560		CH-A- 431544 CH-A- 432531 GB-A- 995036	31-08-67
EP-A-0395312	31-10-90	AU-B- 619677 AU-A- 5377890 AU-B- 619678 AU-A- 5377990 EP-A- 0395313 GB-A, B 2230780 GB-A, B 2230781 GB-A, B 2255976 JP-A- 3011059 JP-A- 3020263 US-A- 4921958 US-A- 4988814	30-01-92 25-10-90 30-01-92 25-10-90 31-10-90 31-10-90 31-10-90 25-11-92 18-01-91 29-01-91 01-05-90 29-01-91
EP-A-0395313	31-10-90	AU-B- 619677 AU-A- 5377890 AU-B- 619678 AU-A- 5377990 EP-A- 0395312 GB-A, B 2230780 GB-A, B 2230781 GB-A, B 2255976 JP-A- 3011059 JP-A- 3020263 US-A- 4921958 US-A- 4988814 CA-A- 2015033	30-01-92 25-10-90 30-01-92 25-10-90 31-10-90 31-10-90 31-10-90 25-11-92 18-01-91 29-01-91 01-05-90 29-01-91 22-10-90
EP-A-0479546	08-04-92	AU-A- 8488391	09-04-92

EPO FORM P0472

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300633
SA 75626

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

19/08/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0479546		GB-A- 2248616	15-04-92
		JP-A- 4257570	11-09-92
		US-A- 5177078	05-01-93

FR-A-1483416		BE-A- 682206	07-12-66
		CH-A- 463511	
		DE-A- 1620379	30-04-70
		FR-M- 5977	22-04-68
		GB-A- 1111785	
		NL-C- 131192	
		NL-A- 6606392	19-12-66
US-A- 3505334	07-04-70		

FR-A-2073326	01-10-71	AT-A- 302333	15-09-72
		BE-A- 758380	16-04-71
		CA-A- 962681	11-02-75
		CH-A- 559740	14-03-75
		CH-A- 557823	15-01-75
		DE-A- 2053759	27-05-71
		GB-A- 1294720	01-11-72
		NL-A- 7016097	06-05-71
		AT-A- 301553	15-08-72

EPO FORM P0472