

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 567 519

②1 N° d'enregistrement national :

85 10587

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 403/06, 401/14; A 61 K 31/495 // (C 07 D 403/06, 209:46, 295:12) (C 07 D 213/74).

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 10 juillet 1985.

③0 Priorité : US, 11 juillet 1984, n° 629,649.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 17 janvier 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : BRISTOL-MYERS COMPANY. — US.

⑦2 Inventeur(s) : Terence M. Dolak.

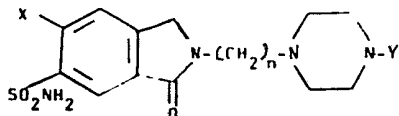
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Z. Weinstein.

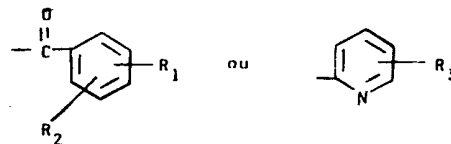
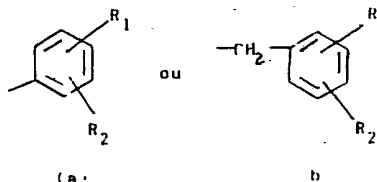
⑤4 Nouvelles isoindoliny-alcoyl-pipérazines, compositions pharmaceutiques les contenant, et leur procédé de préparation.

⑤7 La présente invention concerne d'une manière générale des composés d'isoindoliny-alcoyl-pipérazine.

Ces composés sont caractérisés par la formule :



dans laquelle X est un halogène ou un radical trifluoro-méthyle, n est un nombre entier compris entre 2 et 5, et Y est représenté par la formule :



dans lesquelles R₁ est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, ou cyano; R₂ est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, ou alcoxy inférieur; et R₃ est l'hydrogène ou un groupe cyano.

Ces composés sont utiles comme agents diurétiques et/ou anti-hypertension.

La présente invention se rapporte aux nouvelles isoindoliny-l-alcoyl-pipérazines ainsi qu'à leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

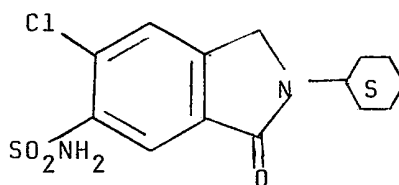
Elle vise également le procédé de préparation de ces composés, les compositions pharmaceutiques utilisant ces composés comme ingrédient actif, et les méthodes de traitement nécessitant l'emploi d'un agent diurétique et/ou d'un agent anti-hypertension.

Dans le brevet américain N° 3 198 798 (Zenitz et autres), ainsi que dans les brevets britannique (N° 942 866) et américain (N° 3 579 524) au nom de Van Dyke, on a décrit des composés de 3-oxoisoindole avec du pipérazinyl-alcoylène ou une partie pipérazinylalcoylène substituée, sur le substituant N de l'isoindole. Zenitz et autres ont décrit l'utilité anti-hypertension aussi bien que l'utilité pour traiter les troubles de l'appareil gastro-intestinal. Van Dyke décrit l'utilité anti-hypertension. Le brevet britannique décrit que les composés présentent des propriétés anesthésiques, spasmolytiques et pectorales.

Il peut être avantageux dans le traitement de certaines affections d'utiliser un médicament unique possédant à la fois une activité anti-hypertension et une activité diurétique (particulièrement natriurétique). Habituellement, on se trouve en face d'activités contraires. Par exemple, la prazosine, qui est un agent anti-hypertension très actif, possède une activité anti-diurétique.

Par conséquent, il convenait de procéder à une recherche active sur de nouveaux agents anti-hypertension et/ou diurétiques.

Par exemple, un composé cité dans la littérature comme possédant une activité hypertension et diurétique est la chlorexolone qui présente la formule structurale suivante :



10

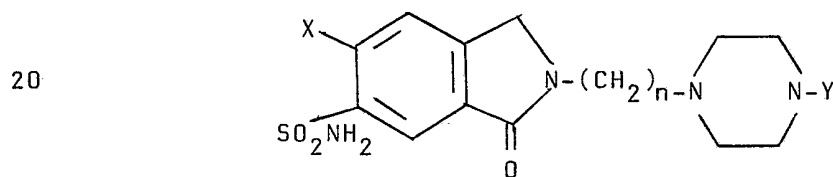
A cet égard, on peut se reporter aux publications
suivantes : Cornish et autres, J. Pharm. Pharmacol., 18,
65-80 (1966) et Himori et autres, Jpn. J. Pharmacol., 1978,
28 (6) , 811-818 (Chem. Abs. 90 : 97589t) et Suzuki et
15 autres, Nippon Yakurigaku Zasshi, 1972, 63(3), 276-289
(Chem. Abs. 81 : 58265d). Cornish et autres décrivent
la préparation des phtalimides et des 1-oxoisoindolines
en relation avec la chloroexolone diurétique. Himori et
autres ont étudié l'effet anti-hypertension d'une
20 combinaison de chlorexolone et de l'alprénolol , agent
de blocage β -adrénergique, chez les chiens conscients,
en hypertension rénale , et ces auteurs ont trouvé une
diminution significative de la pression du sang après
le deuxième jour de traitement. Suzuki et autres ont
25 révélé que les agents diurétiques d'hypotension,
l'hydrofluméthiazide, le triamtérène, la chlorexolone
etc..possèdent des effets favorables chez le rat en état
d'hypertension spontanée.

Dès lors, bien que des composés particuliers
30 avec du 6-chloro-5-sulfamoyl-isoindolinyle étaient connus
ou réputés avoir une activité anti-hypertension et
diurétique, et bien que des isoindolinyl-alcoyl-pipérazines
particulières soient déjà décrites comme possédant une
activité anti-hypertension, les 6-chloro-5-sulfamoyl
35 isoindolinyl-alcoyl-pipérazines demeuraient inconnues
jusqu'à présent.

Tel qu'utilisé présentement, le terme diurétique signifie un débit total d'urine accru et/ou une élimination de sodium accrue.

On a découvert maintenant que les composés de
 5 6 -halo ou trifluoro-méthyl-2,3-dihydro-3-oxo-5-sulfamoyl-
 isoindole portant de l'alcoylpipérazine substituée comme
 substituant N de l'isoindole possèdent une activité
 anti-hypertension et/ou diurétique. Les composés présen-
 10 temment préférés tels que le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-
 [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-
 isoindole-5-sulfonamide présentent à la fois des propriétés
 anti-hypertension et diurétiques. Certains composés
 présentent également une activité de liaison α in vitro
 et une activité de séquence ou bloc α in vivo.

15 Les composés selon la présente invention sont
 ceux qui présentent la formule suivante I

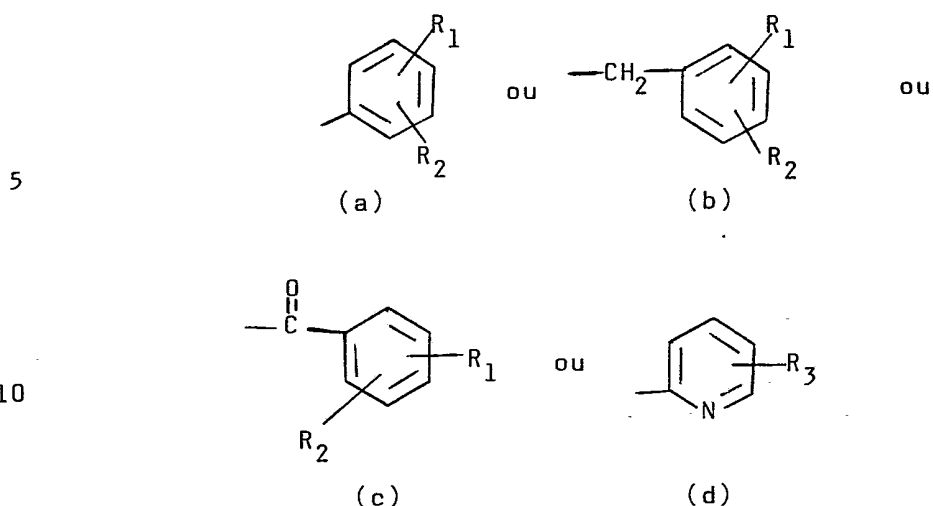


(I)

25

dans laquelle

30 X est un halogène ou trifluorométhyle,
 n est un nombre entier compris entre 2 et 5 et
 Y est :



dans lesquelles

- 15 R_1 est hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, cyano,
 R_2 est hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur,
 R_3 est hydrogène, cyano.

20 L'invention vise également les sels pharmaceutiquement acceptables des composés répondant à la formule I ci-dessus.

Les composés préférés sont ceux possédant la formule ci-dessus dans laquelle X est un halogène, préfé-
 25 rablement le chlore, n est compris entre 2 et 4, Y est du phényle substitué, c'est-à-dire (a), R_1 est de l'hydrogène ou un halogène, de préférence de l'hydrogène, et R_2 est hydrogène, alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur, de préférence méthoxy.

30 Il faut comprendre que l'utilisation de l'expression "alcoyle inférieur" et "alcoxy inférieur" telle que présentement employée, signifie, que les chaînes de carbone de chaque groupe comprennent à la fois des radicaux carbonés droits et ramifiés contenant jusqu'à
 35 6 atomes de carbone, de préférence pas plus de 4 atomes de carbone. Des exemples de radicaux à chaîne carbonée sont le méthyle, l'éthyle, l'isopropyle, le 1-butyle,

le 1-méthylpropyle, le 2-méthylpropyle, le tert.-butyle, l'hexyle ou analogue. En outre, le terme "halogène" présentement utilisé désigne tous les éléments de ce groupe mais de préférence le chlore, le brome et le fluor.

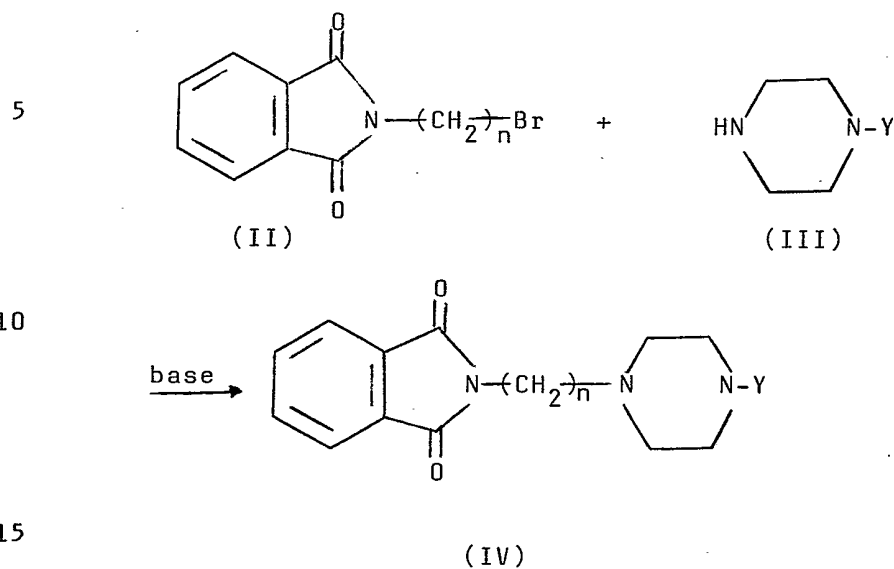
5 Les sels pharmaceutiquement acceptables de l'invention sont ceux dans lesquels l'anion ne contribue pas de manière significative à la toxicité ou à l'activité pharmacologique du sel, et sont par conséquent considérés comme des équivalents pharmacologiques des bases de
10 formule I. Il s'agit typiquement de sels d'addition d'acide.

Dans le but de former le sel des substances de formule I, on peut mentionner des acides pharmaceutiquement acceptables tels que l'acide chlorhydrique et les
15 acides à halogènes autres, les acides sulfurique, phosphorique, nitrique, aliphatiques, alicycliques, aromatiques, ou les acides carboxyliques hétérocycliques ou encore les acides sulfoniques, tels que l'acide formique, acétique, propionique, succinique, glycollique, lactique,
20 malique, tartarique, citrique, ascorbique, maléïque, hydroxymaléïque ou pyruvique, fumarique, benzoïque, p-amine-benzoïque, anthranilique, p-hydroxy-benzoïque, salicyclique, ou p-aminosalicyclique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, hydroxyéthanesulfonique, éthylène-sulfonique;
25 l'acide halogéno-benzènesulfonique, l'acide toluènesulfonique, l'acide naphthalènesulfonique ou l'acide sulfanilique.

Des méthodes classiques sont utilisées pour préparer les sels. Ainsi, le mélange d'une base de
30 formule I avec l'acide choisi dans un solvant inerte tel que eau, acétate d'éthyle, méthanol, diméthylformamide ou analogue, avec isolation du sel par des techniques classiques de concentration et de cristallisation, peut constituer la méthode utilisée.

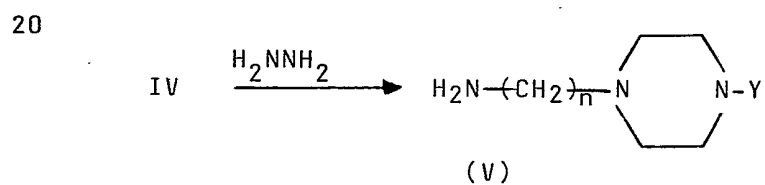
35 Les composés de cette invention sont préparés par la séquence suivante de phases opératoires :

Phase 1 :

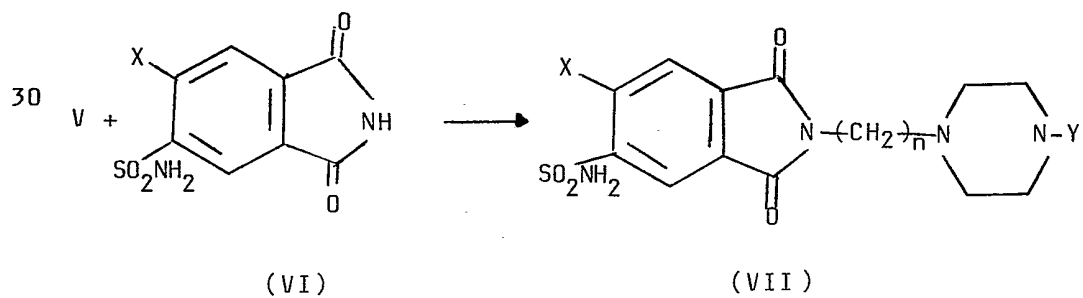


où n et Y sont comme définis pour la formule I.

Phase 2 :

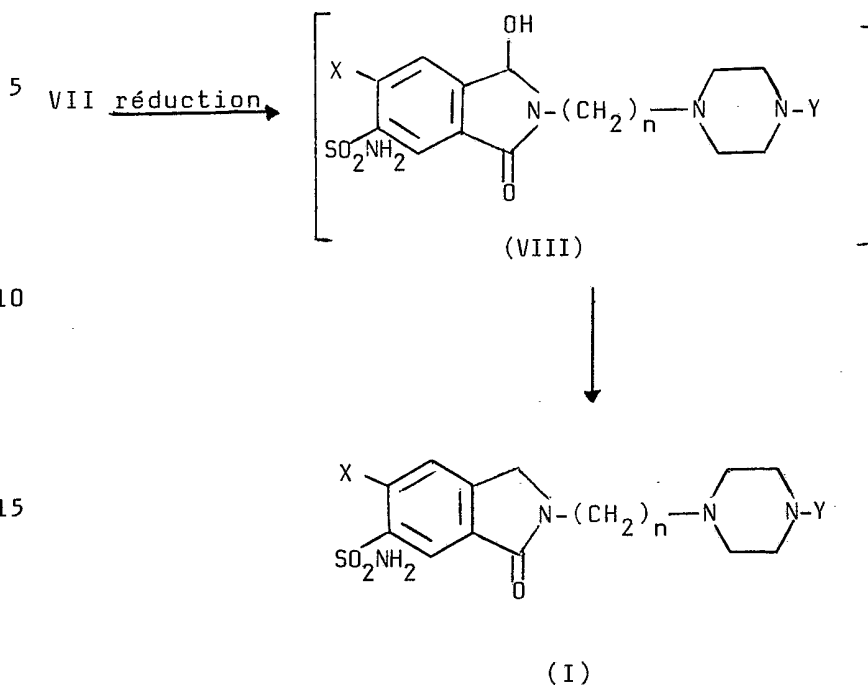


Phase 3 :



où X est comme défini pour la formule I.

Phase 4 :



La phase 1 est une réaction de condensation réalisée en présence d'une base qui réagit avec le HBr qui s'élimine. D'une manière typique, la réaction est réalisée par exemple à des températures élevées d'environ 500 à 200°C. Les solvants qui sont utilisés sont ceux que l'on utilise typiquement dans les réactions entre des amines et des halogénures organiques. Le solvant est de préférence l'acétonitrile et peut également être, par exemple, du n-pentanol ou du diméthylformamide. La base est de préférence un carbonate de métal alcalin, par exemple un carbonate de sodium ou de potassium, ou bien une amine organique tertiaire, telle que la N,N-diisopropyléthylamine. D'autres bases utiles comprennent par exemple les bicarbonates tels que le bicarbonate de sodium ou de potassium ou les hydroxydes de métal alcalin. La réaction peut être réalisée en présence d'un catalyseur tel que l'iodure de potassium.

La phase 2 est une hydrolyse d'hydrazine du groupe phthalimide et est obtenue immédiatement par reflux du mélange réactionnel , par exemple dans l'éthanol.

La phase 3 est une réaction de condensation
5 réalisée par exemple par reflux du mélange réactionnel dans le n-pentanol et par élimination de l'ammoniac qui est engendré .

La phase 4 est une réaction de réduction dans laquelle les composés de 1,3-dioxoisoindole de formule VII
10 sont réduits pour enlever le groupe oxo à la position 1. La réduction est réalisée avec du zinc et de l'acide acétique ou avec de l'étain et de l'acide chlorhydrique concentré à des températures élevées comprises généralement entre 60-150°C pendant des périodes d'environ 6-48 heures
15 dans un solvant organique inerte. Dans le cas de l'acide acétique-zinc, des températures de 100-150°C sont préférées et la réduction est convenablement obtenue dans l'acide acétique à la température de reflux. En outre la réduction avec de l'acide acétique-zinc est
20 particulièrement préférée parce que les composés de formule I sont immédiatement purifiés par des techniques classiques telles que la basification, l'extraction et la trituration de l'extrait ou la précipitation des sels d'addition d'acide à partir des extraits bruts. Dans le
25 cas de la réduction par l'acide chlorhydrique concentré et l'étain, on opère de préférence à 60-100°C dans le méthanol , les produits de formule I étant plus difficiles à purifier, dans certains cas, car ils forment des complexes relativement stables avec les sels d'étain.
30 Le traitement des produits de formule I complexés avec l'étain, avec de l'hydrogène sulfuré sous des conditions acides ou avec de la tétraméthyléthylènediamine dans un solvant inerte tel que le méthanol, permet d'éliminer l'étain respectivement sous la forme d'un sulfure insoluble
35 ou d'un complexe de tétraméthyléthylènediamine, de façon à procurer des produits purs en ce qui concerne l'analyse élémentaire mais avec des traces d'étain comme démontré

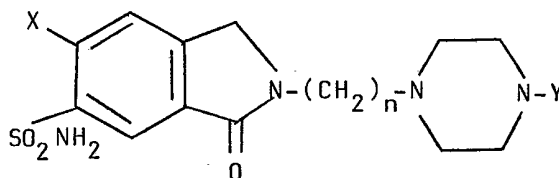
par spectrophotométrie de flamme.

Les composés de formule VIII sont formés pendant la réduction des composés de 1,3-dioxoisindole selon la formule VII, et sont considérés comme faisant partie de la présente invention comme constituant des intermédiaires valables. Les composés de formule VIII peuvent être obtenus et isolés de préférence par réduction des composés de formule VII avec un excès de zinc, dans l'acide acétique, en dessous de 100°C, de préférence à la température ambiante ou à une température proche de la température ambiante.

La précédente phase 4 de réduction fait partie du procédé unitaire selon cette invention pour préparer les composés caractérisés par la formule I

15

20

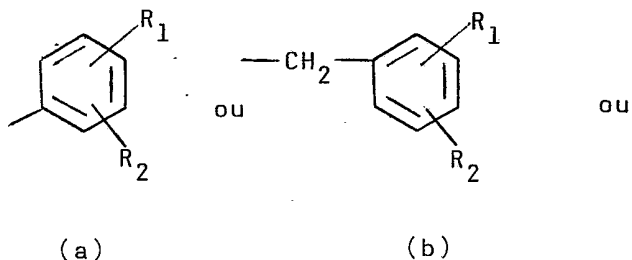


dans laquelle

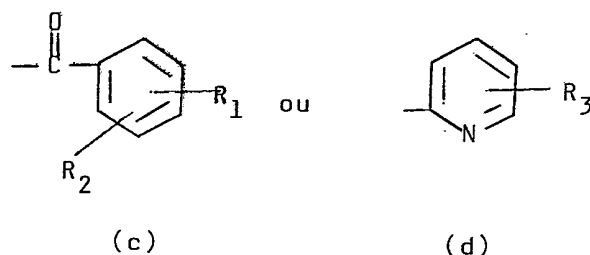
25

X est un halogène ou un radical trifluorométhyle, n est un nombre entier compris entre 2 et 5, et Y est :

30



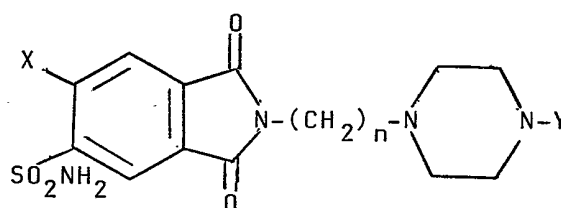
5



10 dans lesquelles R_1 est hydrogène, halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, cyano, R_2 est hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, et R_3 est l'hydrogène ou un radical cyano, laquelle phase 4 consiste à :

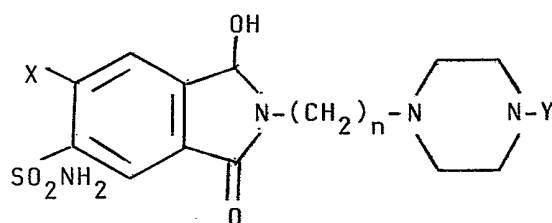
15 (a) réduire un composé de 1,3-dioxoisoindole de formule VII ou un composé de 1-hydroxy-3-oxoisoindole de formule VIII

20



(VII)

25



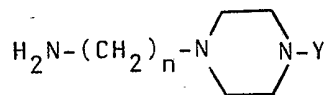
30

(VIII)

35 dans lesquelles X, n et Y sont comme définis ci-dessus; ou bien

(b) à faire réagir un composé de 4-aminopipéridine

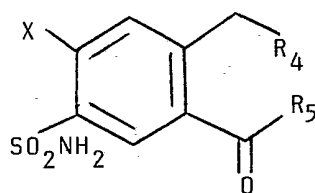
de formule V



5

(V)

dans laquelle n et Y sont comme définis ci-dessus,
avec un composé sulfamoylé de formule IX dans un solvant
10 inerte

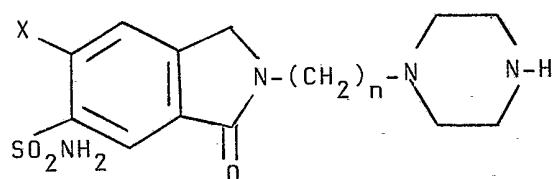


15

(IX)

dans laquelle X est comme défini ci-dessus, R₅ est amino,
20 halogène, alcoxy inférieur; et R₄ est un halogène ou
bien pris comme le radical R₄CH₂- est carbamoylé ou
formyle; et R₅ et R₄ pris ensemble sont l'oxygène;
ou bien

25 (c) à faire réagir un composé pipérazinyle de
formule X



30

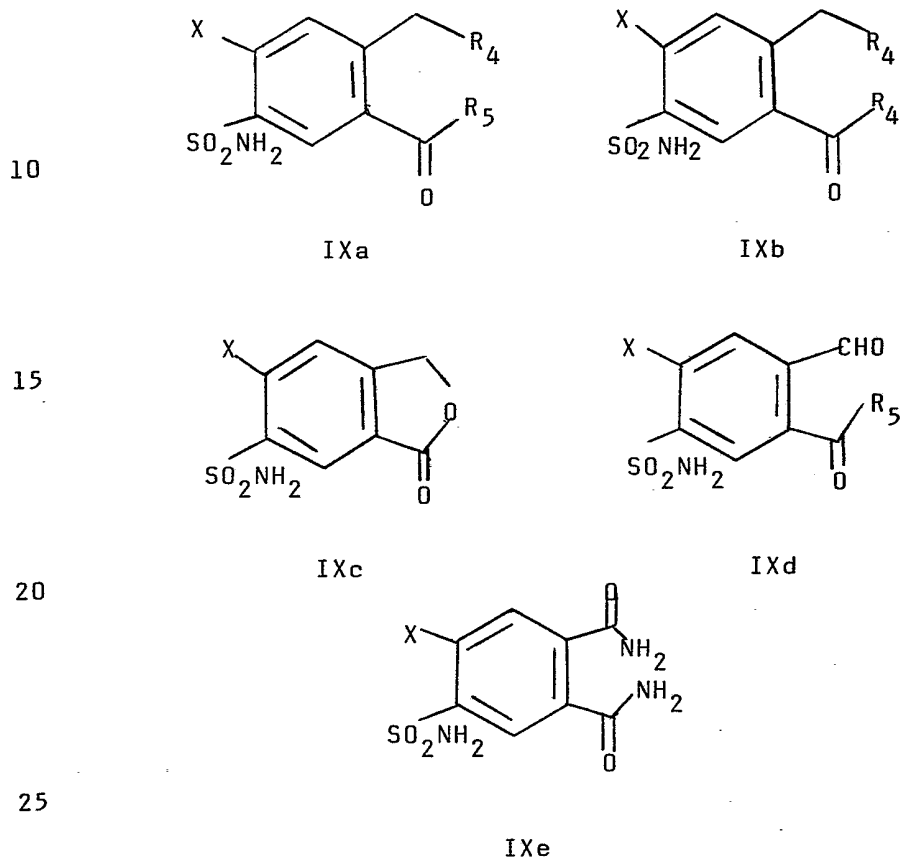
(X)

35 dans laquelle n et X sont comme définis ci-dessus,
avec un composé de formule XI

Z-Y (XI)

dans laquelle Y est comme défini ci-dessus et Z est un groupe réactif enlevable ou séparable.

Il faut comprendre que les intermédiaires de sulfamoyle de formule IX englobent en particulier des composés tels que



et de préférence ceux dans lesquels X est halogène ou trifluorométhyle, R_5 est un radical alcoxy inférieur, de préférence méthoxy et R_4 est un halogène.

Des méthodes connues sont utilisées pour préparer les intermédiaires de formule IX et X comme illustré par la demande de brevet européenne N° 26 749.

En ce qui concerne la réaction du composé pipérazinyle de formule X avec un composé de formule XI, un solvant organique inerte tel que le n-pentanol ou le diméthylformamide est utilisé à une température élevée

de l'ordre de 50 à 200°C en présence d'un agent de condensation basique, préférentiellement un hydroxyde de métal alcalin, un carbonate ou un bicarbonate, par exemple le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium ou le bicarbonate de potassium, ou bien des bases organiques d'amine à azote tertiaire, telles que la triéthylamine ou la pyridine. L'intermédiaire de formule X est obtenu à partir d'un composé de formule I dans laquelle le radical Y est benzyle par débenzylation catalytique. Les composés de formule XI sont disponibles dans le commerce ou préparés comme décrit présentement. L'expression "groupe réactif séparable" telle qu'utilisée en ce qui concerne "Z" dans la formule XI signifie un groupe réactif hydroxy estérifié tel que celui obtenu après estérification par des acides organiques ou minéraux forts tels que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, l'acide sulfurique, ou un acide organique sulfonique, par exemple, l'acide benzène-sulfonique, l'acide p-bromobenzènesulfonique ou l'acide p-toluènesulfonique. Des groupes séparables particulièrement préférés sont le chlore ou le brome.

Les composés de formule I présentent des propriétés diurétiques et/ou anti-hypertension comme cela peut être démontré par des essais pharmacologiques standard et connus pour permettre une corrélation avec des effets chez l'homme. En ce qui concerne l'utilité anti-hypertension, on peut mentionner des essais classiques tels que celui de l'hypertension spontanée et de l'hypertension par sel DOCA chez le rat. Ces essais typiques sont réalisés de la manière suivante :

Hypertension spontanée chez le rat- Des rats mâles pesant 300-400 grammes, précédemment conditionnés pour réaliser la méthode sont préchauffés dans une chambre de chauffage (30°C) pendant 10-20 minutes, et sont ensuite retenus dans un support en fil métallique à cette température. La pression systolique du sang et la fréquence ou le battement du coeur sont mesurés par la technique du

coup sur la queue en utilisant un transducteur pneumatique à impulsions et un biotachymètre avant et 2,4 et 24 heures après administration par voie orale du véhicule (Methocel 0,25% dans l'eau) ou des composés d'essai suspendus dans le véhicule à une dose volumique équivalente à 5 mL/kg. Les données de pression sanguine et de battement du coeur sont notées sous la forme de changements à partir de mesures à l'heure zéro avec des groupes témoins ayant absorbé le véhicule et soumis périodiquement à des essais pour confirmer que le véhicule n'a pas d'effet.

Hypertension par sel DOCA chez le rat - Des rats mâles pesant initialement 80-100 grammes sont rendus hypertendus par implantation chirurgicale de deux comprimés de 50 mg d'acétate de déoxycorticostérone (DOCA) sous la peau de l'abdomen de chaque rat et par administration d'une solution saline 1% ad libitum. Après trois semaines, la solution saline 1% est remplacée par de l'eau distillée. Une semaine plus tard, les animaux sont anesthésiés avec du méthoxyflurane et on fait pénétrer un cathéter dans l'aorte via l'artère carotide commune gauche de façon à enregistrer la pression sanguine artérielle moyenne (MABP) et la cadence du coeur. On fait passer le cathéter rempli d'héparine en dessous de la peau et on le fait sortir derrière la tête. Deux jours plus tard la cadence du coeur et la pression sanguine artérielle moyenne (MABP) sont déterminées avant et 4 heures après administration orale du véhicule (Methocel 0,25% dans solution saline 0,9%) ou du composé d'essai suspendu dans le véhicule à une dose équivalant à 5 mL/kg.

En ce qui concerne l'efficacité diurétique, on peut mentionner l'essai de l'écran diurétique du rat conscient de Lipschitz et autres (J. Pharmacol. Exp. Therap. 79-97 (1943)). Suivant cette méthode, des essais de réponse aux doses en ce qui concerne l'activité kaliurétique, natriurétique et diurétique, sont déterminés par administration orale de la substance d'essai.

Comme indiqué ci-dessus, un composé préféré présentant à la fois une action anti-hypertension et diurétique est le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide (qui sera appelé présentement le MJ 15037). Il possède une réponse natriurétique dépendant de la dose, dans un intervalle de dose compris entre 3 et 30 mg/kg de poids du corps. En tant qu'agent anti-hypertension, le MJ 15037 démontre une activité chez le rat hypertendu par DOCA et chez le rat spontanément hypertendu. Dans ce dernier cas, le MJ 15037 présente une diminution dépendant de la dose pour ce qui est de la pression sanguine systolique en suivant des doses de 3 à 30 mg/kg de poids du corps avec un effet anti-hypertension visible après environ 2 heures. Le MJ 15037 présente également une activité dans la liaison à la fois des sites α_1 et α_2 .

Comme expliqué ci-avant, les composés de formule I présentent des propriétés anti-hypertension et/ou diurétiques, étant entendu que les composés présentant une activité anti-hypertension et diurétique complémentaires sont préférés. Par conséquent, la présente invention est également axée sur le traitement de l'hypertension qui consiste à administrer systématiquement à un mammifère ayant besoin d'un tel traitement une quantité efficace d'un agent anti-hypertension répondant à la formule I ou bien d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de cet agent. Les composés préférés sont les produits de formule I des exemples I, II, III, IV, V, IX, X, XI et XII, étant entendu que le composé le plus préféré est le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide. Par administration systémique, il faut comprendre à la fois les voies parentérale et orale, la voie orale étant préférée. Des exemples d'administration parentérale sont l'administration intramusculaire, intraveineuse, intrapéritonéale, rectale

et sous-cutanée. La dose varie en fonction de la nature de l'administration et du composé particulier choisi. Cependant, une dose d'environ 0,1 à 50 mg/kg de poids du corps d'un mammifère, d'un composé répondant à la
5 formule I, administrée à l'unité ou suivant des doses multiples, est généralement satisfaisante. Selon la pratique clinique classique, un composé de formule I est administré à une dose sensiblement moindre que la dose du composé que l'on pense être efficace. Si la réponse
10 anti-hypertension et/ou diurétique est suffisante après un essai convenable, la dose est augmentée par petites quantités jusqu'à ce que l'effet optimum soit atteint.

Lorsqu'il est administré en tant qu'agent anti-
15 hypertension dans le cadre de la pratique clinique générale, le composé de formule I est donné oralement suivant une dose quotidienne de 3 à 300 mg et de préférence de 7 à 280 mg suivant une manière similaire à la prazosine. Pour l'administration parentérale, une dose
20 convenable est généralement moindre proportionnellement et est habituellement de un dixième à un tiers de la dose suggérée pour l'administration orale.

Pour mettre en oeuvre l'administration de l'agent anti-hypertension et/ou diurétique, l'ingrédient actif
25 de formule I et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable et de telles compositions font partie de la présente invention. Des formes convenables pour l'administration orale sont les
30 comprimés, les poudres dispersibles, les granulés, les capsules, les sirops et les élixirs. Pour réaliser l'administration parentérale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des dispersions, des émulsions ou analogues. Les compositions pour l'utilisation orale
35 peuvent contenir un ou plusieurs adjuvants tels que des agents pour sucrer ou adoucir, des agents parfumants, des agents colorants et des agents de préservation, afin de

réaliser une composition possédant une présentation pharmaceutique convenable et élégante. Les comprimés peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des excipients classiques et pharmaceutiquement acceptables

5 comprenant des diluants inertes tels que le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose et le talc; des agents de désintégration et de granulation tels que l'amidon et l'acide alginique; des agents de liaison tels que l'amidon, la gélatine et l'acacia et des agents

10 de lubrification tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc. Les comprimés peuvent être non revêtus ou revêtus au moyen de techniques connues pour retarder la désintégration et l'absorption dans l'appareil gastro-intestinal et de cette manière procurer

15 une action retardée pendant une période plus longue. De la même façon, les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir les ingrédients actifs en mélange avec n'importe quel excipient classique utilisé pour la préparation de telles compositions, ces

20 excipients constituant par exemple des agents de suspension (par exemple méthylcellulose, tragacanthé et alginate de sodium), des agents mouillants (par exemple lécithine, stéarate de polyoxyéthylène) et des agents de préservation tels que l'éthyl-p-hydroxybenzoate. Les capsules peuvent

25 contenir l'ingrédient actif seul ou mélangé avec un diluant solide inerte tel que le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin. Les compositions injectables sont formulées comme cela est connu dans la technique et peuvent contenir des agents appropriés

30 mouillants ou dispersants et des agents de suspension identiques ou similaires à ceux mentionnés ci-dessus.

Les exemples suivants seront donnés pour illustrer la présente invention. Toutes les températures sont exprimées en degrés centigrades et les points de fusion,

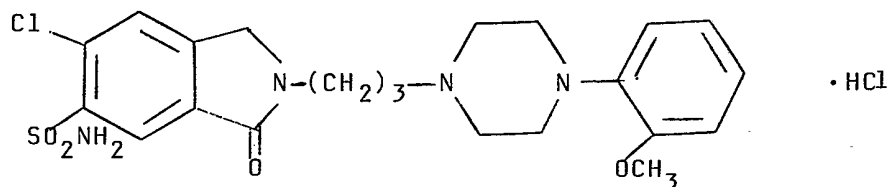
35 obtenus avec un appareil à capillaire Thomas Hoover, ne sont pas corrigés.

EXEMPLE I

6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-2-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

5

10



Ce composé fut préparé suivants les phases opératoires suivantes :

15 Phase (a) : Préparation du N-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-phtalimide

Un mélange de 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine (0,019 mole) , de N-(3-bromopropyl)phtalimide (0,186 mole)
 20 et de carbonate de potassium micropulvérisé (0,465 mole) dans l'acétonitrile (375 mL) fut chauffé au reflux pendant 16 heures. Le mélange refroidi fut évaporé sous vide et le résidu dilué dans l'eau (800 mL) et extrait avec du chloroforme (4 x 350 mL). Après séchage (MgSO₄),
 25 les extraits combinés furent évaporés sous vide. Le résidu fut séché sous un vide élevé (< 0,05 mm de Hg) à la température ambiante pendant 16 heures pour donner 72 g d'un solide jaune (rendement d'environ 100%, point de fusion de 85-93°C). Les spectres étaient cohérents
 30 avec la structure attribuée.

Phase (b) : Préparation du 1-(3-amino-1-propyl)-4-(2-méthoxyphényl)pipérazine

Un mélange du composé formé suivant (a) ci-dessus (0,184 mole) et d'hydrate d'hydrazine (0,184 mole) dans
 35 l'éthanol (750 mL) fut chauffé au reflux pendant 16 heures. La suspension refroidie fut filtrée et le filtrat rendu basique (pH de 10) avec une solution d'hydroxyde de sodium 10%, ce qui a donné une suspension

blanche. Les produits volatils furent enlevés sous vide et le résidu dilué dans l'eau (400 mL). Le produit fut extrait avec du chloroforme (5 x 400 mL). Après séchage (MgSO_4), les extraits combinés furent évaporés sous vide et l'huile résultante orange fut mise sous vide élevé ($< 0,05$ mm de Hg) pendant 16 heures pour donner 43,6 g d'une huile orange (rendement : 95%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

10 Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] - 2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

Un mélange de 4-chloro-5-sulfamoyl phtalimide (0,076 mole) et du composé formé suivant (b) ci-dessus (0,076 mole) dans le n-pentanol (375 mL) fut chauffé au reflux pendant 16 heures. Un tube d'entrée de gaz fut placé juste au-dessus de la surface du solvant et de l'azote sec fut introduit pendant le reflux pour faciliter l'élimination de l'ammoniac engendré. Lors du refroidissement, un solide a précipité et fut recueilli par filtration. La trituration avec du diéthyl-éther a donné 22,8 g d'un solide jaune (rendement 61%), point de fusion 121-137°C. Les résultats des spectres sont cohérents avec la structure assignée et indiquaient également une légère impureté de n-pentanol ($< 2\%$). Ce matériau est utilisé sans purification ultérieure.

Le traitement ultérieur d'un échantillon au pentanol-éther a donné un matériau jaune pâle, à point de fusion de 134-137°C.

Analyse : Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$:
C, 51,71; H, 5,33; N, 10,96; H_2O , 3,53.

Trouvé : C, 51,71; H, 5,36; N, 10,72; H_2O , 3,09.

Phase (d) : Préparation du produit du titre

35 Un mélange du composé formé dans la phase (c) ci-dessus (0,045 mole) et de poudre de zinc (0,25 mole) dans de l'acide acétique glacé (500 mL) fut agité à la

température ambiante pendant 1 heure. La suspension fut ensuite chauffée au reflux pendant 4 heures. Le mélange refroidi fut filtré pour éliminer les sels de zinc et le zinc en excès. Le gâteau recueilli sur le filtre fut lavé avec de l'acide acétique (50 mL) et les filtrats combinés furent évaporés sous vide pour donner une huile orange. Du bicarbonate de sodium aqueux saturé (250 mL) et de l'acétate d'éthyle (300 mL) furent ajoutés au résidu huileux. Les couches furent séparées et la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle (5 x 300 mL). Les extraits combinés furent séchés (MgSO_4) et évaporés sous vide. Le résidu fut dissous dans de l'acétate d'éthyle chaud (50 mL) et traité avec du chlorure d'hydrogène éthanolique 8,9 N (10 mL), ce qui a provoqué la précipitation immédiate d'un solide beige. La suspension refroidie fut filtrée et le gâteau pulvérisé et séché sous vide élevé ($< 0,05$ mm de Hg) à 110°C , pendant 16 heures, ce qui a donné 17,8 g (rendement 77%) de 6-chloro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide analytiquement pur sous forme d'un sel de chlorhydrate (appelé MJ 15037-1); point de fusion $158-170^\circ\text{C}$ (décomposition)- solide beige. Le composé présente une utilité sur le plan diurétique, anti-hypertension et de la liaison alpha.

25 Analyse : Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$: C, 51,26; H, 5,48; N, 10,87. Trouvé : C, 51,11; H, 5,61; N, 10,90. Spectre RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 2,18 (2, m); 3,15 (6, m); 3,53 (6, m); 3,77 (3, s); 4,62 (2, s); 6,94 (4, m); 7,78 (2, bs); 7,95 (1, s); 8,20 (1, s); 11,43 (1, bs).

30 Spectre IR (KBr) : 755, 1020, 1170, 1240, 1330, 1450, 1500, 1615, 1675.

Le sel de chlorhydrate du produit du titre préparé comme indiqué ci-dessus fut mis en suspension dans l'isopropanol (12 mL/g) et chauffé sur un bain de vapeur pendant 0,5 heure, filtré à chaud et lavé avec de l'isopropanol. Le produit fut séché dans un four sous vide à 80°C pour donner du 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-

méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide analytiquement pur sous la forme d'un sel de chlorhydrate 3/4 mole (appelé MJ 15037-1A); point de fusion 270-272°C (décomposition).

5 Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S$, 3/4HCl : C, 52,19; H, 5,52; N, 11,06; Cl, 12,25. Trouvé : C, 52,36; H, 5,66; N, 11,02; Cl, 11,90.

RMN (DMSO- d_6) : 2,20 (2, m); 3,15 (6, m);
3,5 (6, m) ; 3,79 (3, s); 4,65 (2, s); 6,95 (4, m);
10 7,80 (2, bs); 7,96 (1, s); 8,22 (1, s); 11,50 (1, bs).
IR (KBr) : 750, 1020, 1170, 1245, 1335, 1450, 1500, 1615, 1685.

Un échantillon du produit selon le titre préparé sous la forme du chlorhydrate fut trituré avec de
15 l'isopropanol chaud et ensuite séché sous vide à environ 100°C pendant une période de 72 heures pour donner du monochlorhydrate de 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide, sous la forme d'un matériau de 2-propanolate
20 solvaté (appelé MJ 15037-1-3), possédant un point de fusion de 278-279°C (décomposition), et présentant les caractéristiques RMN et analytiques suivantes .

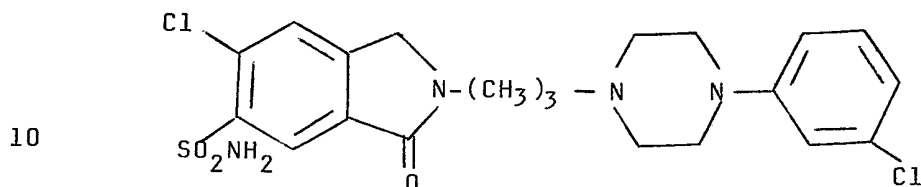
Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S$. HCl
 $0,2C_3H_8O \cdot 0,15H_2O$: C, 51,20; H, 5,68; N, 10,57; H_2O , 0,51.
25 Trouvé : C, 51,52; H, 5,75; N, 10,51; H, 0,77
RMN (DMSO- d_6) : 2,17 (2,m); 3,12 (6,m); 3,44 (6,M);
3,76 (3,s); 4,63 (2,s); 6,92 (4,m); 7,75 (2,bs); 7,94 (1,s);
8,20 (1,s).

IR (KBr) : 750, 1245, 1165, 1330, 1500, 1615, 1670.

EXEMPLE II

Chlorhydrate semi-hydraté de 6-chloro-2-[3-[4-(3-chloro-phényl)-1-pipérazinyl] propyl] -2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

5



15 Ce composé fut préparé sous la forme d'un chlorhydrate semi-hydraté suivant les phases opératoires suivantes :

Phase (a) ; Préparation du N-[3-[4-(3-chloro-phényl)-1-pipérazinyl] propyl] -phtalimide

20 Un mélange de 1-(m-chlorophényl)pipérazine (0,025 mole), de N-(3-bromopropyl)phtalimide (0,025mole), de N,N-diisopropyléthylamine (0,025 mole) et d'iodure de potassium (0,003mole) dans l'acétonitrile (20 mL) fut chauffé au reflux pendant 16 heures. Le mélange refroidi fut évaporé sous vide. De l'eau (100 mL) fut ajoutée au résidu noir et le produit extrait avec du chloroforme (4 x 125 mL). Les extraits combinés furent lavés à l'eau (100 mL), séchés sur MgSO₄ et évaporés sous vide pour donner 10,7 g d'une huile orange qui s'est solidifiée en restant au repos. La trituration avec de l'éthanol absolu a donné 10,2 g d'un solide blanc (rendement 98%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

Phase (b) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-4-(3-chlorophényl)pipérazine

35 Cette préparation fut réalisée de la même manière que la phase (b) de l'exemple I sauf que 0,025 mole du produit de la phase (a) fut utilisée à la place du produit.

de la phase (a) de l'exemple I, et que l'hydrazine fut utilisée suivant une quantité donnant le même rapport molaire des réactifs qu'utilisé dans la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné 5,1 g d'une huile limpide (rendement 80%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2-[3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

Cette préparation fut effectuée par la méthode et les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I avec 0,019 mole du produit de la présente phase (b) qui est utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné un produit solide se présentant sous la forme d'une cire. Ce matériau fut recueilli et trituré avec de l'acétonitrile pour donner 5,95 g d'un solide jaune (rendement 62%), point de fusion 192-195°C (décomposition). Les résultats des spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (d) : Préparation du produit du titre

Cette préparation fut réalisée par la méthode et les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I avec 0,012 mole du produit de la phase (c) présentement utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. La réaction a donné 5,2 g d'un résidu sous forme de mousse. Ce matériau fut dissous dans de l'acétate d'éthyle chaud (150 ml), traité avec du chlorure éthanolique 9N (3,5 ml) et le mélange fut refroidi à la température ambiante. Le solide filtré fut trituré avec de l'acétonitrile, recueilli par filtration et séché sous vide (< 0,05 mm de Hg) à 100°C pendant 16 heures, ce qui a donné 5 g (rendement 79%) d'un chlorhydrate de 6-chloro-2-[3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl]-2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide analytiquement

pur, sous forme semi-hydratée. Le solide blanc obtenu présentait un point de fusion de 140-175°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{21}H_{24}Cl_2N_4O_3S.HCl$.

0,5 H_2O : C, 47,69; H, 4,96; N, 10,59; H_2O , 1,70.

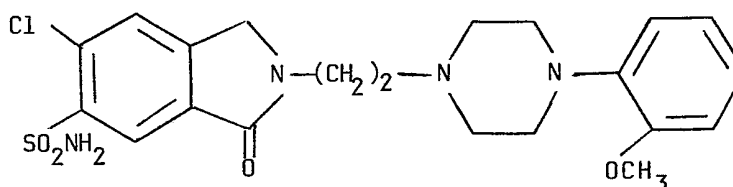
5 Trouvé : C, 47,99; H, 5,03; N, 10,65; H_2O , 1,64.

Les résultats de la spectrométrie sont cohérents avec la structure attribuée.

EXEMPLE III

10 6-chloro-2,3-dihydro-2-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

15



20 Ce composé fut préparé suivant les phases opératoires suivantes :

Phase (a) : Préparation du N-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]-phtalimide

25 Cette préparation fut réalisée avec la méthode et les rapports molaire de la phase (a) de l'exemple I avec 0,026 mole de N-(2-méthoxyphényl)pipérazine et avec l'utilisation de N-(2-bromoéthyl)phtalimide à la place du N-(3-bromopropyl)phtalimide. La réaction a donné 4,25 g
30 de solide blanc (rendement 45%), point de fusion 76-81°C. Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (b) : Préparation de la 1-(2-amino-1-éthyl)-4-(2-méthoxyphényl)pipérazine

35 Cette préparation fut effectuée par la méthode et avec les rapports molaire de la phase (b) de l'exemple I sauf que le 0,012 molaire du produit de

réaction de la phase (a) fut présentement utilisé à la place du produit de réaction de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 2,12 g d'une huile claire (rendement 75%). Les résultats des spectres sont
5 cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]-
10 2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

Cette préparation fut réalisée par la méthode et les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le 0,009 molaire du produit de la phase (b) ici fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I.
15 La réaction a donné un précipité brun. La trituration de ce matériau avec de l'hexane-dioxane (3:1) a donné 3,25 g d'un précipité de la couleur du tan (rendement 80%), point de fusion 198-214°C. Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé
20 sans purification ultérieure.

Phase (d) : Préparation du produit du titre

La réaction fut réalisée par la méthode et les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf que 0,007 mole du produit de la phase (c) présentement fut
25 utilisée à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. La réaction a donné une huile jaune. Ce matériau fut dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 mL) et on l'a laissé cristalliser. Le solide jaune pâle fut recueilli et séché sous vide (< 0,05mm de Hg) à la
30 température ambiante pendant 72 heures ce qui a donné 0,97 g (rendement 32%) de 6-chloro-2,3-dihydro-2-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]éthyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide analytiquement pur. Le solide jaune pâle présentait un point de fusion de 212-215°C (décomposition).

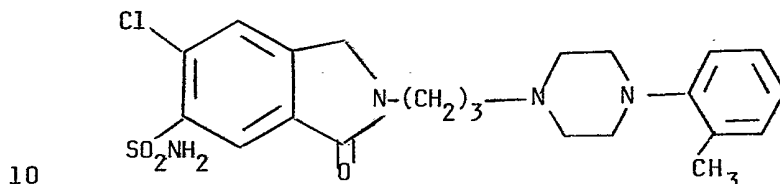
35 Analyse : Calculé pour $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$: C, 54,25; H, 5,42; N, 12,05. Trouvé : C, 54,25; H, 5,37; N, 11,92.

Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

EXEMPLE IV

6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

5



10

Ce composé fut préparé suivant les phases opératoires suivantes :

15 Phase (a) : Préparation du N-[3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-phtalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple II sauf
20 que la N-(2-méthylphényl)pipérazine (0,028 mole) fut utilisée à la place de la 1-(m-chlorophényl)pipérazine. La réaction a donné 11,1 g d'une huile orange. Les spectres étaient cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

25 Le matériau de départ, la N-(2-méthylphényl)-pipérazine, fut préparé à partir du sel de dichlorhydrate correspondant en ajoutant le sel par portions à une solution de sodium (0,087 mole) dans le méthanol (150 mL) à la température ambiante. Le mélange résultant fut
30 agité à la température ambiante pendant 4 heures. Le chlorure de sodium précipité fut enlevé par filtration. Le filtrat fut évaporé sous vide et le résidu fut trituré avec de l'acétonitrile (50 mL). Le mélange fut filtré et le filtrat évaporé sous vide ce qui a donné 7,15 g
35 d'une huile jaune (rendement 100%). Les données spectrales sont cohérentes avec la base libre. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (b) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-
4-(2-méthylphényl)pipérazine

La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I
5 sauf que le produit de la présente phase (a) (0,028 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 6,5 g d'une huile orange (rendement 98,5%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans
10 purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2-[3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -
2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindole-
5-sulfonamide

15 La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la présente phase (b) (0,02mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné un solide jaune. Ce
20 matériau fut trituré avec de l'éther pour donner 4,3 g d'un solide jaune (rendement 45%), point de fusion 133-145°C (décomposition). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

25 Phase (d) : Préparation du produit du titre

La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf que le produit de la présente phase (c) (0,009 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de
30 l'exemple I. La réaction a donné 3,5 g d'un solide cireux beige. Ce matériau fut trituré avec de l'isopropanol (50 mL), la suspension fut filtrée et le précipité fut séché sous vide (40-50 mm de Hg) à 50°C pendant 16 heures, ce qui a donné 2,2 g (rendement 50%) de 6-chloro-2,3-
35 dihydro-2-[3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] propyl] - 3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide. Le solide beige présentait un point de fusion de 193-198°C (décomposition).

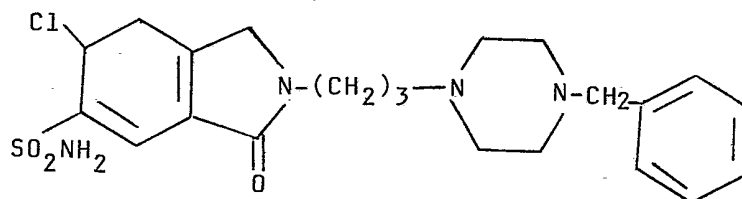
Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$:
 C, 57,07; H, 5,88; N, 12,10. Trouvé : C, 57,30; H, 6 ;
 N, 11,85.

Les résultats des spectres sont cohérents
 5 avec la structure attribuée.

EXEMPLE V

6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-(phénylméthyl-1-
pipérazinyl]propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide

10



15

Ce composé fut préparé suivant les phases
 opératoires suivantes :

20 Phase (a) : Préparation du N-[3-[4-(phényl-
méthyl)-1-pipérazinyl]propyl] -
phtalimide

La réaction fut réalisée à l'aide de la méthode
 et des rapports molaires de la phase (a) de l'exemple II
 25 sauf que la 1-benzylpipérazine (0,028 mole) fut utilisée
 à la place de la 1-(m-chlorophényl)pipérazine. La réaction
 a donné 10,5 g d'une huile orange (rendement 100%). Les
 résultats des spectres sont cohérents avec la structure
 attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification
 30 ultérieure.

Phase (b) : Préparation de la 1-(3-amino-1-
propyl)-4-(phénylméthyl)pipérazine

La réaction fut réalisée à l'aide de la méthode
 et des rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I
 35 sauf que le produit de la présente phase (a) (0,028 mole)
 fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de
 l'exemple I.

La réaction a donné 6,1 g d'une huile claire (rendement 92%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

5 Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2-[3-[4-(phénylméthyl)-1-pipérazinyl]propyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

10 La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la présente phase (b) (0,021 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné 7,7 g d'un solide jaune (rendement 77%); point de fusion 180-183°C. La
15 trituration d'une partie (1,6 g) de ce matériau avec du méthanol a donné 1,3 g d'un solide jaune dont le point de fusion était de 180-183°C (décomposition).

 Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$: C, 55,40; H, 5,28; N, 11,75. Trouvé : C, 55,73; H, 5,55 et
20 N, 11,48. Les données spectrales sont cohérents avec la structure attribuée.

Phase (d) : Préparation du produit du titre

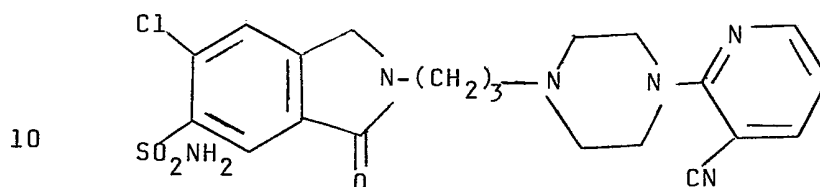
 La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf
25 que le produit de la présente phase (c) (0,013 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. La réaction a donné un solide blanc qui fut trituré avec de l'acétate d'éthyle-éther (1:1) et la suspension fut filtrée. Le précipité fut séché sous vide
30 (< 0,05 mm de Hg) à 80°C pendant 16 heures pour donner 4,3 g (rendement 74%) de 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-(phénylméthyl)-1-pipérazinyl]propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide analytiquement pur. Le solide blanc obtenu présentait un point de fusion de 187-191°C (décomposition).

35 Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$: C, 57,07; H, 5,88; N, 12,10. Trouvé : C, 57,16; H, 5,52; N, 12,07.

Les spectres étaient cohérents avec la structure attribuée.

EXEMPLE VI

6-chloro-2-[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl]-propyl]-2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide



Ce composé fut préparé sous la forme d'un matériau hydraté de chlorhydrate suivant les phases opératoires suivantes :

Phase (a) : Préparation de la 1-(3-cyano-2-pyridinyl)pipérazine

Un mélange de pipérazine (0,5 mole) et de 2-chloro-3-cyanopyridine (0,1 mole) dans de l'éthanol absolu (225 mL) fut chauffé au reflux pendant 16 heures. Le mélange refroidi fut filtré pour enlever le chlorhydrate de pipérazine précipité et le filtrat fut évaporé sous vide. Le résidu fut dilué avec de l'eau (200 mL), rendu basique (pH > 10) avec de l'hydroxyde de sodium 5N et extrait avec de l'éther (5 x 300 mL). Les extraits combinés furent séchés (MgSO₄) et évaporés sous vide pour donner 13,6 g d'un solide blanc (rendement 72,5%), à point de fusion de 99-103°C. Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification supplémentaire.

Phase (b) : Préparation du N-[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl]propyl]-phtalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple II sauf

que le produit formé dans la phase (a) dans cet exemple (0,037 mole) fut utilisé à la place de la 1-(m-chloro-phényl)pipérazine. La réaction a donné 14,1 g d'une huile orange (rendement de 100%). Les spectres sont
5 cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-4-(3-cyano-2-pyridinyl)pipérazine

La réaction fut réalisée par la méthode et avec
10 les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf que le produit formé dans la phase (b) de cet exemple fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 7,6 g d'une huile orange (rendement 83,5%). Les spectres sont cohérents avec la
15 structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (d) : Préparation du 6-chloro-2-[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl]-propyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la présente phase (c) (0,021 mole) fut
25 utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné 8,9 g d'un solide jaune foncé ayant un point de fusion de 190-200°C. Ce matériau fut trituré dans du méthanol chaud pour donner 7,2 g d'un solide jaune (rendement 71%); point de fusion 200-204°C (décomposition).

30 Analyse : Calculé pour $C_{21}H_{21}ClN_6O_4S$: C, 51,59; H, 4,33; N, 17,19. Trouvé : C, 51,76; H, 4,36; N, 17,25. Les spectres sont compatibles avec la structure attribuée.

Phase (e) : Préparation du produit du titre

La réaction fut réalisée par la méthode et avec
35 les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (d) (0,012 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I.

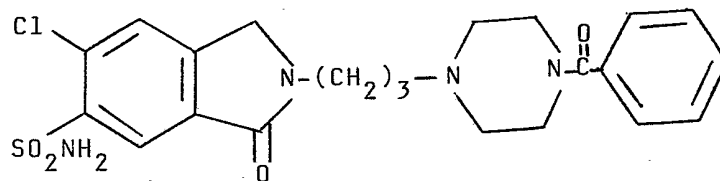
La réaction a donné 5,3 g d'un solide beige. Ce matériau fut dissous dans du méthanol chaud (50 ml), traité avec du chlorure éthanolique 9N (4 ml), et le solide résultant fut recueilli par filtration. Le séchage de ce matériau sous vide ($< 0,05$ mm de Hg) à 80°C pendant 16 heures a donné 3,07 g (rendement 49%) de chlorhydrate de 6-chloro-2-[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl]-propyl]-2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide, hydraté avec 0,75 mole d'eau; point de fusion $252-250^{\circ}\text{C}$ (décomposition); solide blanc.

Analyse : Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 48,05; H, 4,90; N, 16,01; H_2O , 2,57. Trouvé : C, 47,79; H, 4,82; N, 15,81; H_2O , 2,73.

Les spectres correspondent à la structure attribuée.

EXEMPLE VII

1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl]propyl]-4-benzoylpipérazine



25

Ce composé fut préparé sous la forme du chlorhydrate monohydraté selon les phases opératoires suivantes :

30 Phase (a) : Préparation du N-[3-[4-(benzoyl)-1-pipérazinyl]propyl]phthalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple II sauf que de la 1-benzoylpipérazine (0,023 mole) fut utilisée à la place de la 1-(m-chlorophényl)pipérazine. La réaction a donné 8,4 g d'un solide jaune (rendement 98%, point de

fusion 100-104°C). Les résultats des spectres correspondent à la structure attribuée.

Phase (b) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-4-benzoylpipérazine

5 La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (a) de cet exemple (0,022 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 5,25 g d'une huile
10 orange (rendement 96,5%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation de la 1-[3-[5-(amino-sulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl]propyl]-4-benzoylpipérazine

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (b) de cet exemple (0,021 mole)
20 fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné un solide jaune foncé. Ce matériau fut recueilli et trituré avec du méthanol-éther (1:1) pour donner 4,1 g d'un solide jaune (rendement 40%); point de fusion 160-170°C (décomposition). Les données
25 spectrales sont cohérentes avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (d) : Préparation du composé du titre

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf
30 que le produit de la phase (c) de cet exemple (0,008 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. La réaction a donné 3,1 g d'un résidu sous forme de mousse. Ce matériau fut dissous dans du méthanol (30 mL), fut traité avec du chlorure d'hydrogène
35 éthanolique 9N (5 mL) et le précipité fut recueilli. Le séchage de ce matériau sous vide (< 0,05 mm de Hg) à 110°C pendant 16 heures a donné 1,85 g (rendement 45%)

de chlorhydrate monohydraté de 1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl]propyl]-4-benzoylpipérazine, sous la forme d'un solide blanc à point de fusion 178-220°C (décomposition).

5 Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 49,72; H, 5,31; N, 10,54; H_2O , 3,39. Trouvé : C, 49,88; H, 5,24; N, 10,48; H_2O , 4,61.

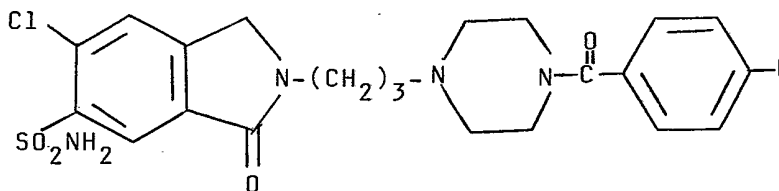
Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

10

EXEMPLE VIII

1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl]propyl]-4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine

15



20

Ce composé fut préparé par les phases opératoires suivantes :

25

Phase (a) : Préparation du chlorure de 4-fluorobenzoyle

30

35

Un mélange d'acide 4-fluorobenzoïque (0,15 mole), de chlorure de thionyle (0,45 mole) et de diméthylformamide (5 gouttes) dans du chloroforme (200 mL) fut chauffé au reflux pendant 16 heures. Les produits volatils furent éliminés de la solution refroidie sous vide. Le résidu fut dilué avec du tétrachlorure de carbone (100 mL) et le mélange fut évaporé sous vide pour éliminer le chlorure de thionyle résiduel. Le résidu fut distillé pour donner 19,7 g d'une huile claire (rendement 83%, point d'ébullition 110-112°C sous 40 mm de Hg). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

Phase (b) : Préparation de la 1-(4-fluorobenzoyl)-
pipérazine

De l'acide chlorhydrique concentré fut ajouté goutte à goutte à une solution de pipérazine (0,124 mole) dans l'eau (110 mL) pour ajuster le pH à 2,8. La solution fut ensuite chauffée à 50°C. Du chlorure de 4-fluorobenzoyl (0,124 mole) fut ajouté à la solution chaude goutte à goutte tout en maintenant le pH à 2,8 par addition simultanée d'une solution d'acétate de sodium aqueux 40%. Après la fin de l'addition, une solution de carbonate de potassium (47 g) dans l'eau (50 mL) fut ajoutée et le mélange refroidi dans un bain de glace. Le mélange froid fut extrait avec du chloroforme (5 x 150 mL). Les extraits combinés furent chauffés (MgSO₄) et évaporés sous vide pour donner 22,5 g d'un solide blanc (rendement 88%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du N-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-pipérazinyl]propyl] -
phtalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (b) de cet exemple (0,05 mole) fut utilisé à la place de la 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine. La réaction a donné 22,6 g d'huile jaune (rendement sensiblement égal à 100%). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (d) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-
4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf que le produit de la présente phase (c) (0,049 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 10,5 g d'une huile orange (rendement 81%). Les spectres sont cohérents avec la

structure attribuée . Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

5 Phase (e) : Préparation de la 1-[3-[5-(amino-sulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl]propyl]-4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I, sauf que le produit de la phase (d) ici (0,021 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné 9,5 g d'un solide de couleur tan. Ce matériau fut trituré avec du méthanol pour donner 7 g d'un solide jaune (rendement 65%); point de fusion 185-188°C (décomposition). Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (f) : Préparation du produit du titre

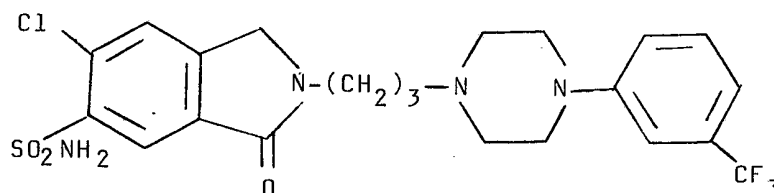
La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I, sauf que le produit de la phase (e) de cet exemple (0,012 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. La réaction a donné 6 g d'un résidu sous forme de mousse. Ce matériau fut trituré dans le méthanol (50 mL) au reflux. La filtration du mélange refroidi et le séchage du précipité sous vide ($< 0,05$ mm de Hg) à 80°C pendant 72 heures a donné 3,7 g (rendement 63%) de 1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl]propyl]-4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine; point de fusion 113-124°C (décomposition); solide blanc.

30 Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$:
C, 53,38; H, 4,89; N, 11,32. Trouvé : C, 53,27; H, 4,97; N, 11,28.

Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

EXEMPLE IX

6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-[3-(trifluorométhyl)-
phényl]-1-pipérazinyl]propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide



Ce composé fut préparé sous la forme du
 chlorhydrate semi-hydraté selon les phases opératoires
 suivantes :

Phase (a) : Préparation du N-[3-[4-[3-(tri-
fluorométhyl)phényl]-1-pipérazinyl] -
propyl] phtalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les
 rapports molaires de la phase (a) de l'exemple I, sauf
 que de la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine
 (0,04 mole) fut utilisée à la place de la 1-(o-méthoxy-
 phényl)pipérazine de l'exemple I. La réaction a donné
 15,8 g d'une huile orange (rendement 83%) . Les spectres
 sont cohérents avec la structure attribuée contenant une
 impureté de chloroforme. Ce matériau fut utilisé sans
 purification ultérieure.

Phase (b) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-
4-[3-(trifluorométhyl)phényl] -
pipérazine

La réaction fut réalisée avec la méthode et les
 rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf
 que le produit de la phase (a) ici (0,033 mole) fut
 utilisé à la place du produit de la phase (a) de
 l'exemple I. La réaction a donné 7,9 g d'une huile claire
 (rendement 83%). Les spectres sont cohérents avec la
 structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans

purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2,3-dihydro-
1,3-dioxo-2-[3-[4-[3-(trifluoro-
méthyl)phényl]-1-pipérazinyl]propyl]-
1H-isoindole-5-sulfonamide

5 La réaction fut réalisée avec la méthode et les
rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf
que le produit de la phase (b) de cet exemple (0,021 mole)
fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de
10 l'exemple I. La réaction a donné 6,6 g d'un solide de
couleur tan (rendement 59%, point de fusion 185-190°C).
Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.
Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

15 Un échantillon trituré avec de l'acétonitrile
chaud a donné un matériau jaune pâle à point de fusion
190-192°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{22}ClF_3N_4O_4S \cdot 0,4H_2O$:
C, 49,10; H, 4,27; N, 10,41; H_2O , 1,34. Trouvé : C, 48,77;
H, 4,19; N, 10,58; H_2O , 0,97.

20 Phase (d) : Préparation du produit du titre

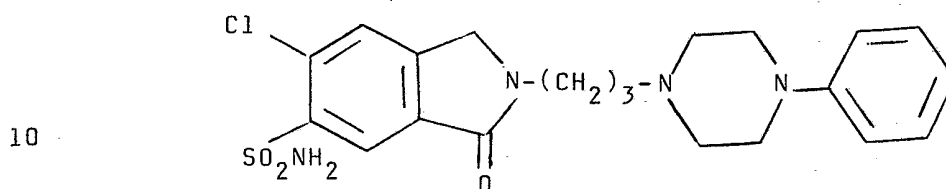
La réaction fut réalisée avec la méthode et les
rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf
que le produit de la phase (c) de cet exemple (0,011 mole)
fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de
25 l'exemple I. La réaction a donné 4,2 g d'un produit
solide orange. Ce matériau fut dissous dans du méthanol
chaud (35 mL), traité avec du chlorure éthanolique 9N
(3 mL), et on l'a laissé se cristalliser. Le précipité
résultant fut recueilli et séché sous vide ($< 0,05$ mm de
30 Hg) à 110°C pendant 16 heures pour donner 2,4 g (rende-
ment 40%) du chlorhydrate semi-hydraté de 6-chloro-2,3-
dihydro-3-oxo-2-[3-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-
pipérazinyl]propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide :
point de fusion 220- 222°C (décomposition); solide blanc.

35 Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{24}ClF_3N_4O_3S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:
C, 46,98; H, 4,66; N, 9,96; H_2O , 1,60. Trouvé : C, 47,14;
H, 4,74; N, 9,91; H_2O , 1,60.

Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

EXEMPLE X

6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2- [3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-
propyl] -1H-isoindole-5-sulfonamide



Ce composé fut préparé sous forme d'un matériau hydraté de chlorhydrate selon les phases opératoires suivantes :

Phase (a) : Préparation du N- [3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl] phtalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase I de l'exemple I sauf que la N-phényl-pipérazine (0,019 mole) fut utilisée à la place de la 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine de l'exemple I. La réaction a donné 6,03 g d'un produit solide jaune (rendement 93%), ayant un point de fusion de 105-122°C. Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée.

Phase (b) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-4-phénylpipérazine

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (a) de cet exemple (0,017 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a procuré 3,44 g d'une huile jaune (rendement 93%). Les résultats des spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2,3-dihydro-1,3-dioxo-2-[3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les
5 rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que
le produit de la phase (b) de cet exemple (0,015 mole)
fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de
l'exemple I. La réaction a donné 5,2g d'un produit solide
jaune (rendement 75%) ayant un point de fusion de 90-130°C
10 (décomposition). Une portion (0,55 g) de ce matériau fut
triturerée avec de l'acétonitrile pour donner 0,42 g d'un
produit solide jaune ayant un point de fusion de 173-178°C
(décomposition).

Analyse: Calculé pour $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S \cdot 0,33H_2O$:
15 C, 53,79; H, 5,09; N, 11,95; H_2O , 1,28. Trouvé :
C, 54,07; H, 5,07; N, 12,22; H_2O , 1,44. Les spectres
sont cohérents avec la structure attribuée.

Phase (d) : Préparation du composé du titre

La réaction fut réalisée avec la méthode et les
20 rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf
que le produit de la phase (c) de cet exemple (0,01mole)
fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de
l'exemple I. La réaction a donné 2,2 g d'un produit
solide jaune. Ce matériau fut dissous dans du méthanol
25 (25 mL), traité avec du chlorure d'hydrogène éthanolique
9N (3 mL), et on a laissé s'effectuer la cristallisation.
Le précipité résultant fut recueilli et séché sous vide
(< 0,05 mm de Hg), à 110°C pendant 16 heures pour donner
un chlorhydrate hydraté de 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-
30 [3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-1H-isoindole-5-
sulfonamide : point de fusion 210-225°C (décomposition);
solide blanc.

Analyse : Calculé pour $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S \cdot HCl \cdot 0,67H_2O$:
C, 50,72; H, 5,54; N, 11,27; H_2O , 2,39. Trouvé : C, 50,89;
35 H, 5,45; N, 11,18; H_2O , 2,28.

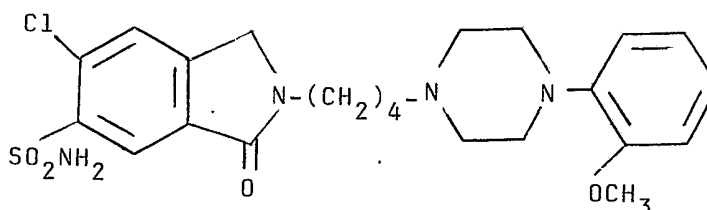
Les spectres sont cohérents avec la structure
attribuée.

EXEMPLE XI

6-chloro-2,3-dihydro-2- [4- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] butyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

5

10



Ce composé fut préparé comme suit :

15

Phase (a) : Préparation du N- [4- [4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] butyl] -phtalimide

20

25

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple I sauf que du N-(4-bromobutyl)phtalimide fut utilisé à la place du N-(3-bromopropyl)phtalimide et sauf que 0,035 mole de 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine fut utilisée. La réaction a donné 14,2 g d'une huile jaune (rendement sensiblement égal à 100%) . Les spectres sont cohérents avec la structure attribuée contenant une impureté de chloroforme. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (b) : Préparation de la 1-(4-amino-1-butyl)-4-(2-méthoxyphényl)pipérazine

30

35

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (a) de cet exemple (0,035 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 10,7 g d'une huile jaune pâle (rendement sensiblement égal à 100%). Les résultats donnés par les spectres sont cohérents avec la structure attribuée. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du 6-chloro-2,3-dihydro-1,3-dioxo-2-[4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] butyl] -1H-isoindole-5-sulfonamide

5 La réaction fut effectuée à l'aide de la méthode et des rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (b) de cet exemple (0,021 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de l'exemple I. La réaction a donné 6,1 g d'un
10 produit solide jaune . Ce matériau fut trituré avec de l'acétonitrile (25 mL) pour donner 4,7 g d'un produit solide jaune pâle (rendement 44%); point de fusion 205-250°C (décomposition). Les données analytiques et spectrales sont cohérentes avec la structure attribuée.

15 Phase (d) : Préparation du produit du titre

 La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (c) de cet exemple (0,009 mole) fut utilisé à la place du produit de la
20 phase (c) de l'exemple I. La réaction a donné 2,94 g d'un produit solide beige. Ce matériau fut trituré avec du méthanol (10 mL) pour donner 2,10 g (rendement 48,8%) de 6-chloro-2,3-dihydro-2-[4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] butyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
25 point de fusion 197-203°C (décomposition); produit solide beige.

 Analyse : Calculé pour $C_{23}H_{29}ClN_4O_4S$: C, 56,03; H, 5,93; N, 11,36. Trouvé : C, 56,13; H, 6,06; N, 11,23.

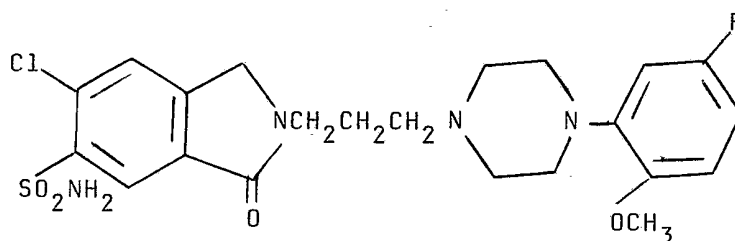
 Les résultats donnés par les spectres sont
30 cohérents avec la structure attribuée.

EXEMPLE XII

6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-
1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

5

10



Ce composé fut préparé selon les phases
opératoires suivantes :

15

Phase (a) : Préparation du 1-fluoro-3-nitro-4-
méthoxybenzène

20

De l'acide nitrique fumant (90%, 0,36 mole) fut
ajouté à un mélange de 1-fluoro-4-méthoxybenzène (0,3 mole)
d'acide acétique glacé (1 mole) et d'anhydride acétique
(0,4 mole), à 0°. Le mélange réactionnel s'est réchauffé
pour atteindre la température ambiante et après 1 heure
fut versé dans de l'eau glacée pour donner 31 g (61%) de
1-fluoro-3-nitro-4-méthoxybenzène.

25

Phase (b) : Préparation de la 5-fluoro-2-méthoxy-
aniline

30

La réduction du 1-fluoro-3-nitro-4-méthoxybenzène
(34 g) dans 400 ml d'éthanol fut réalisée avec 2 g d'un
catalyseur carbone/palladium 10% dans l'hydrogène. Le
mélange fut filtré, concentré et utilisé sans purification
ultérieure.

Phase (c) : Préparation de la 1-(3-fluoro-6-
méthoxyphényl)pipérazine

35

La 5-fluoro-2-méthoxyaniline (0,092 mole) et le
chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine (0,1 mole) dans
du xylène (300 ml) furent soumis au reflux avec agitation
pendant une période de 20 heures. De l'eau fut ajoutée
à la réaction et la couche organique fut écartée. La

couche aqueuse fut rendue basique avec de l'hydroxyde de sodium et extraite avec du chlorure de méthylène (2 x 100 ml). L'extrait de chlorure de méthylène fut séché (carbonate de sodium), filtré et concentré. Le
5 matériau résiduel fut distillé pour donner 8,8 g (rendement 45%) de produit de pipérazine, à point d'ébullition 111-114°C, 0,15 mm Hg.

10 Phase (d) : Préparation du N-[3-[4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propyl] phtalimide

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple I sauf que de la 1-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)pipérazine (0,042 mole) fut utilisée à la place de la 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine. La réaction a donné 16,7 g (environ
15 100%) d'un produit intermédiaire de phtalimide.

Phase (e) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-pipérazine

20 La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I, sauf que le produit de la phase (d) ici (0,012 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 2,7 g (82%) de
25 l'intermédiaire amino. Ce matériau fut utilisé sans purification ultérieure.

Phase (f) : Préparation du 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

30 La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (e) ici (0,042 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (b) de
35 l'exemple I. La réaction a donné 16,7 g (100%) de l'intermédiaire 1,3-dioxo utilisé sans purification ultérieure.

Phase (g) : Préparation du produit du titre

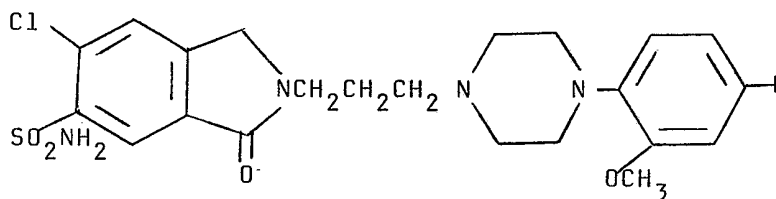
La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (f) ici (0,015 mole) fut
 5 utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. Le produit brut (6,3 g) fut enlevé dans le méthanol et le sel de chlorhydrate préparé. Le sel de chlorhydrate fut dissous dans le méthanol et traité avec
 10 une solution de bicarbonate de sodium saturée pour fournir la base libre. Le mélange fut soumis au reflux pendant 5 minutes et de l'eau fut ajoutée. Le produit solide obtenu fut recueilli, repris dans le chlorure de méthylène, séché (MgSO_4), filtré et concentré pour
 15 fournir 1,6 g de 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide, dont le point de fusion était de 158-163°C.

Analyse : Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}$:
 C, 53,17; H, 5,27; N, 11,27. Trouvé : C, 53,52; H, 5,52;
 20 N, 11,38.

EXEMPLE XIII

6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

25



30

Ce composé fut préparé suivant les phases opératoires suivantes :

35 Phase (a) : Préparation de la 5-fluoro-2-méthoxy-aniline

La réduction du 1-fluoro-méthoxy-4-nitrobenzène

(0,11 mole) préparé par méthylation du 5-fluoro-2-nitrophénol avec de l'iodure de méthyle, fut effectuée suivant la phase (b) de l'exemple XII pour donner 14,8 g (rendement 98%) de 5-fluoro-2-méthoxyaniline utilisée sans purification ultérieure.

Phase (b) : Préparation de la 1-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pipérazine

La réaction du chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)-amine (0,11 mole) avec de la 5-fluoro-2-méthoxyaniline (0,01 mole) selon la phase (c) de l'exemple XII, a donné 19,5 g (rendement 95%) de l'intermédiaire de pipérazine utilisé sans purification ultérieure.

Phase (c) : Préparation du N-[3-[4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propyl]phthalimide

La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (a) de l'exemple I sauf que la 1-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pipérazine (0,05 mole) fut utilisée à la place de la 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine. La réaction a donné 18,1 g (96%) d'une huile brun-orange utilisée sans purification ultérieure.

Phase (d) : Préparation de la 1-(3-amino-1-propyl)-4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-pipérazine

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (b) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (c) ici fut employé à la place du produit de la phase (a) de l'exemple I. La réaction a donné 10,4 g (86%) d'une huile couleur orange ambré utilisée sans purification ultérieure.

Phase (e) : Préparation du 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-1,3-dioxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

La réaction fut réalisée par la méthode et avec les rapports molaires de la phase (c) de l'exemple I sauf que le produit de la phase (b) ici fut employé à la place

du produit de la phase (a) de l'exemple I. Le produit de réaction fut agité avec du n-heptane et filtré pour donner 16,7 g (45%) de l'intermédiaire de 1,3,dioxoiso-indole , (point de fusion 100-115°C) utilisé sans purification ultérieure.

Phase (f) : Préparation du produit du titre

La réaction fut réalisée avec la méthode et les rapports molaires de la phase (d) de l'exemple I, sauf que le produit de la phase (e) ici (0,03 mole) fut utilisé à la place du produit de la phase (c) de l'exemple I. La cristallisation du produit brut à partir d'acétate d'éthyle a donné 6,14 g (42%) de 6-chloro-2,3-dihydro-2- [3- [4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide, dont le point de fusion était 205-209°C (décomposition).

Analyse : Calculé pour $C_{22}H_{26}ClFN_4O_4S$:
C, 53,17; H, 5,27; N, 11,27. Trouvé : C, 53,24; H, 5,42; N, 11,60.

EXEMPLE XIV

Les composés synthétisés suivant les exemples I-XI furent soumis à des essais d'activité diurétique. Le composé de l'exemple I fut soumis à des essais, sous la forme d'un monochlorhydrate 2-propanolate hydraté, c'est-à-dire $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot 0,2(CH_3)_2CHOH \cdot 0,15H_2O$. L'essai fut réalisé à l'aide de la méthode de l'écran diurétique de Lipschitz et autres , décrite précédemment. Dans le tableau I ci-après, "rapport volume" exprime le rapport de volume total excrété pour le composé de l'essai comparativement au volume total excrété pour le composé témoin; "rapport Na^+ " exprime le Na^+ excrété pour le composé d'essai comparativement au Na^+ excrété pour le témoin; "rapport K^+ " exprime le K^+ excrété pour le composé d'essai comparativement au K^+ excrété pour le témoin. Des rats femelles Sprague Dawley furent utilisés dans les essais N°s 1, 2, 6, 7 , 11-29. Des rats mâles Okamoto-Aoki furent utilisés dans les essais N°s 3-5

et 8-10 et les essais pour l'activité anti-hypertension
furent réalisés simultanément sur les rats des essais
N°s 3 à 5. Dans certains cas, des composés furent
resoumis à des essais au même niveau de dose. Les
5 résultats des essais sont les suivants.

Numéro d'es- sai	Composé	Dose mg/kg	TABLEAU I			Na/K urinaire (Composé d'essai)	urinaire Na / K (témoin)
			Rap- port volume	Rap- port Na ⁺	Rap- port K ⁺		
1	Exemple I	3	0,93	1,08	1	2,55	2,37
2	Exemple I	30	0,98	1,36	1,06	2,98	2,37
3	Exemple I	0,3	0,82	0,96	0,78	0,81	0,71
4	Exemple I	3	2,04	1,68	1,03	1,14	0,71
5	Exemple I	30	2,51	2,61	1,17	1,56	0,71
6	Exemple II	30	1,17	1,43	1,29	3,41	3,01
7	Exemple III	30	1,16	1,34	1,16	3,44	3,01
8	Exemple III	3	1,22	1,13	1,21	6,1	6,4
9	Exemple III	10	1,26	1,16	1,15	6,7	6,4
10	Exemple III	30	1,63	1,35	1,30	6,7	6,4
11	Exemple IV	30	0,72	1,21	1,17	3,15	3,05
12	Exemple IV	3	1,04	1,23	0,97	3,49	2,73
13	Exemple IV	30	0,93	1,33	1,26	2,98	2,73
14	Exemple V	3	1,28	1,45	0,89	3,34	2,10
15	Exemple V	30	2,20	2,71	1,33	4,14	2,10
16	Exemple V	0,3	0,89	0,97	0,99	2,33	2,56
17	Exemple V	3	1,17	1,31	1,15	2,74	2,56
18	Exemple VI	3	1,53	1,69	0,98	3,55	2,06
19	Exemple VI	30	1,74	2,04	1,11	3,90	2,06
20	Exemple VII	3	0,89	0,92	1,13	2,07	2,51
21	Exemple VII	30	1,12	1,40	1,11	3,27	2,51
22	Exemple VIII	3	0,89	0,98	0,94	2,60	2,51
23	Exemple VIII	30	1,22	1,42	0,99	3,69	2,51
24	Exemple IX	3	1,02	1,27	1,06	2,99	2,56
25	Exemple IX	30	1,84	2,12	1,40	3,67	2,56
26	Exemple X	3	1,24	1,38	1,21	3,19	2,89
27	Exemple X	30	1,53	1,63	1,57	2,83	2,89
28	Exemple XI	3	1,08	1,13	1,11	3,09	-
29	Exemple XI	30	0,94	1,17	1,37	2,62	-

Les essais ont montré que tous les composés des exemples I-XI possèdent une activité diurétique (volume total) et/ou natriurétique.

EXEMPLE XV

5 Des essais furent réalisés sur les composés des exemples I à XII pour ce qui est de l'activité anti-hypertension. Dans le cas de tous les composés, les essais furent réalisés sur le rat à hypertension spontanée, comme décrit précédemment. Dans le cas des composés des
10 exemples I à IV, les essais furent également réalisés sur le rat à hypertension par sel DOCA. Le composé de l'exemple I fut soumis à des essais sous la forme du monochlorure 2-propanolate hydraté, c'est-à-dire $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot 0,2(CH_3)_2CHOH \cdot 0,15H_2O$ dans les essais I à V; et sous
15 la forme du chlorhydrate 3/4 molaire, c'est-à-dire $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S : 3/4 HCl$ dans les essais 3a, 4a, 5a-5d. Les résultats des essais sont consignés dans le tableau II ci-après dans lequel SHR signifie rat en hypertension spontanée, DOCA signifie rat en hypertension par sel DOCA,
20 ΔBP signifie le changement de la pression sanguine systolique en mm de Hg, ΔHR signifie le changement de la cadence moyenne du coeur exprimée en battements par minute et les temps exprimés sont les temps après dosage. Un changement de pic pour ΔBP de plus de 20 est
25 considéré comme indiquant une activité.

TABLEAU II

Essai N°	Composé	Dose mg/kg	Type de rat	Δ BP 2 heures	Δ HR 2 heures	Δ BP 4 heures	Δ HR 4 heures
1	Exemple I	30	SHR	-84 $\pm$ 10	16 $\pm$ 15	-52 $\pm$ 13	4 $\pm$ 17
2	Exemple I	0,3	SHR			-18 $\pm$ 6	11 $\pm$ 3
3	Exemple I	3	SHR			-43 $\pm$ 7	10 $\pm$ 15
3a	Exemple I	3	SHR	-23 $\pm$ 8	8 $\pm$ 10	-10 $\pm$ 5	14 $\pm$ 18
4	Exemple I	30	SHR			-84 $\pm$ 6	26 $\pm$ 10
4a	Exemple I	30	SHR	-97 $\pm$ 10	16 $\pm$ 8	-52 $\pm$ 13	2 $\pm$ 9
5	Exemple I	30	DOCA			-49 $\pm$ 9	59 $\pm$ 28
5a	Exemple I	0,3	DOCA			-14 $\pm$ 5	-8 $\pm$ 20
5b	Exemple I	3	DOCA			-15 $\pm$ 6	-6 $\pm$ 24
5c	Exemple I	30	DOCA			-53 $\pm$ 9	53 $\pm$ 26
5d	Exemple I	100	DOCA			-75 $\pm$ 3	23 $\pm$ 32
6	Exemple II	30	SHR	-23 $\pm$ 4	-18 $\pm$ 10	-18 $\pm$ 7	-4 $\pm$ 16
7	Exemple II	30	DOCA			-33 $\pm$ 5	22 $\pm$ 17
8	Exemple III	30	SHR	-47 $\pm$ 14	10 $\pm$ 3	-69 $\pm$ 20	10 $\pm$ 10
9	Exemple III	30	DOCA			-62 $\pm$ 13	63 $\pm$ 32
10	Exemple IV	30	SHR	-48 $\pm$ 19	-36 $\pm$ 5	-53 $\pm$ 7	-22 $\pm$ 22
11	Exemple IV	0,3	DOCA			-8 $\pm$ 3	13 $\pm$ 21
12	Exemple IV	3	DOCA			-31 $\pm$ 7	22 $\pm$ 9
13	Exemple IV	30	DOCA			-79 $\pm$ 4	18 $\pm$ 13
14	Exemple V	30	SHR	-27 $\pm$ 10	-6 $\pm$ 15	-30 $\pm$ 14	-39 $\pm$ 14
15	Exemple VI	30	SHR	-17 $\pm$ 10	6 $\pm$ 41	-7 $\pm$ 11	-10 $\pm$ 18
16	Exemple VII	30	SHR	-7 $\pm$ 8	-32 $\pm$ 14	-14 $\pm$ 3	-74 $\pm$ 24
17	Exemple VIII	30	SHR	-9 $\pm$ 5	2 $\pm$ 15	-9 $\pm$ 4	24 $\pm$ 15
18	Exemple IX	30	SHR	-39 $\pm$ 14	6 $\pm$ 17	-32 $\pm$ 10	0 $\pm$ 14
19	Exemple X	30	SHR	(changement de pic à 2 heures dans Δ BP de -34 mm Hg)			
20	Exemple XI	30	SHR	-94 $\pm$ 10	-2 $\pm$ 8	-60 $\pm$ 21	-22 $\pm$ 14
21	Exemple XII	30	SHR	(changement de pic à 2 heures dans Δ BP de -64 mm Hg)			

Les essais indiquent que les composés des exemples I, II, III, IV, V, IX, X, XI et XII présentent un bon effet anti-hypertension sans affecter de manière significative les battements du coeur.

5

EXEMPLE XV

Dans cet exemple, les composés des exemples I (modifié), II, III, V, VI, VII, VIII, IX et XI furent essayés sur des rats pour l'activité de blocage α in vivo selon la méthodologie décrite à la page 312 de la publication Journal of Pharmacological Methods, Deitchman et autres, 3, 311-321 (1980). Dans cet essai, la phényléphrine (ci-après dénommée PE) ou la norépinéphrine (ci-après dénommée NE) fut administrée comme un agoniste α à des rats avant et après dosage avec le médicament de l'essai et la dose moyenne interpolée ou PE/NE réalisant un accroissement de 50 mm de Hg de la pression sanguine artérielle moyenne, fut déterminée. Le tableau III ci-après contient les résultats. Dans ce tableau, ED₅₀ représente ladite dose moyenne interpolée et la colonne intitulée Changement moyen de dose indique le rapport moyen de ED₅₀ après administration du médicament par rapport à ED₅₀ avant administration du médicament. Le composé de l'exemple I fut essayé sous la forme du monochlorure 2-propanolate hydraté, c'est-à-dire $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot 0,2(CH_3)_2CHOH \cdot 0,15H_2O$, dans les essais 1 à 5, et sous la forme du chlorhydrate 3/4 molaire, c'est-à-dire $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 3/4HCl$, dans les essais 2a et 3a. La voie d'administration était intraveineuse sauf dans le cas des essais N°s 2a, 3, 3a, 26-29, pour lesquels la voie d'administration était la voie orale.

30

La prazosine (0,03 mg/kg, i.v.) provoque un changement ou un décalage de dose d'approximativement 30 en réponse à PE, et un changement de 5-10 en réponse à NE.

TABLEAU III

Essai N°	Composé	Dose	Antagoniste	ED ₅₀	Changement moyen de dose
1	Exemple I	0,3	PE	35,25	11±2
2	Exemple I	1	PE	161,8	68±8
2a	Exemple I	10	PE	24,7	9±2
3	Exemple I	30	PE	98,5	33±11
3a	Exemple I	30	PE	99	34±3
4	Exemple I	0,3	NE	1,3	3±0,3
5	Exemple I	1	NE	5,6	11±1
6	Exemple II	0,1	PE	4,4	2
7	Exemple II	1	PE	34	12±0,3
8	Exemple II	10	PE	>300	>200
9	Exemple III	0,1	PE	4,24	2,2
10	Exemple III	1	PE	41	15±0,4
11	Exemple III	10	PE	>65	dose trop élevée
12	Exemple V	10	PE	4,8	1,7±0,3
13	Exemple VI	1	PE	9,8	3±0,2
14	Exemple VI	10	PE	113,5	27±3
15	Exemple VII	10	PE	2,6	>1,0
16	Exemple VIII	10	PE	4,2	1±0,1
17	Exemple IX	1	PE	11,3	2,2
18	Exemple IX	10	PE	17,7	6±0,6
19	Exemple XI	0,1	PE	15,1	4±0,3
20	Exemple XI	0,3	PE	68,4	21±3
21	Exemple XI	0,5	PE	143,25	46±6
22	Exemple XI	1	PE	375	114
23	Exemple XI	0,3	NE	0,98	5±0,5
24	Exemple XI	1	NE	6,85	27±28
25	Exemple XI	3	NE	11,8	63±19
26	Exemple XI	10	PE	19,6	7±0,4
27	Exemple XI	30	PE	122	44±14
28	Exemple XI	10	PE	12,4	3±0,6
29	Exemple XI	30	PE	105	29±3,8
30	Exemple X	1	PE	45	13±2

Les résultats ci-dessus indiquent que les composés des exemples I, II, III, VI, X et XI sont des agents de blocage α actifs in vivo et que le composé de l'exemple IX est faiblement actif.

5

EXEMPLE XVI

Dans cet exemple, le composé de l'exemple I sous la forme du sel chlorhydrate contenant 3/4 mole de HCl au lieu de 1 mole de HCl, c'est-à-dire $C_{22}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 3/4HCl$ ci-après appelé MJ 15037-1A, fut comparé à la prazosine, 10 qui est un agent anti-hypertension avec une activité de blocage α , pour ce qui concerne les propriétés diurétiques.

Les expériences ont été conduites sur des rats femelles conscients Sprague-Dawley de 150-200 g (Charles River Labs, Wilmington, MA) en utilisant le protocole donné 15 par Hanson et autres, Mineral Elect. Metab., 8 : 314-324 (1982). Les animaux étaient maintenus en groupe dans des cages en acier inoxydable, dans des locaux à température contrôlée avec un cycle de 12 heures de lumière et de 12 heures de noir, et furent alimentés avec une nourriture 20 dénommée "Purina Rodent Lab Chow", avec de l'eau ad libitum. Tous les animaux étaient à jeun 18 heures avant un dosage ou une alimentation intense (premier jour) et l'eau fut refusée pendant l'expérience. Pendant l'expérience, la dose de MJ15037-1A était de 3 mg/kg, et la dose de 25 prazosine était de 0,3 mg/kg. Des groupes de dix animaux (2 par cage) furent étudiés. Un groupe témoin (pas de médicament) comprenant un nombre égal d'animaux fut également soumis à l'essai.

Les médicaments d'essai étaient en suspension dans 30 une solution saline-méthocel 0,25% (NaCl 0,9%) et furent administrés oralement par tubage stomacal suivant les doses mentionnées ci-dessus. Le volume de fluide administré par la voie orale et contenant les doses de médicament respectives fut uniformément maintenu à 25 mL/kg, les 35 témoins recevant le véhicule solution saline-méthocel seulement. L'urine fut recueillie pendant une période de 5 heures chez les rats logés dans des cages à métabolisme

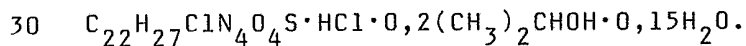
(2 rats par cage); un spécimen consistait de l'échantillon rassemblé provenant de chaque cage. Le volume d'urine (ml) excrété par chaque paire de rats fut mesuré et les concentrations d'électrolyte (Na, K, Cl, Ca, P) furent déterminées avec un auto-analyseur AAI (Technicon) utilisant des procédures établies. A la fin de chaque phase ponctuelle d'alimentation (1 jour), chaque paire de rats fut remise dans une cage séparée (2 par cage) et alimentée à la fois en nourriture et en eau.

Les trois jours suivants, chaque animal a reçu respectivement sa dose de médicament solution saline-méthocel par tubage dans l'estomac. Le cinquième jour (après une période de 18 heures de jeûne), tous les rats furent de nouveau traités et placés dans des cages à métabolisme (2 rats par cage) pour recueillir l'urine pendant 5 heures (effet chronique : 5 jours).

Le MJ15037-1A (3 mg/kg, introduction par la bouche) n'avait pas d'activité natriurétique/diurétique après traitement ponctuel (1 jour), mais après administration continue (5 jours), une natriurèse et une chlorurèse furent observées (accroissement de 32 et 31% par rapport au témoin). La prazosine a provoqué une antidiurèse (diminution significative par rapport au témoin de volume, excrétion de Na et Cl à 0,3 mg/kg, voie buccale).

EXEMPLE XVII

Dans cet exemple, les composés des exemples I-XI furent essayés in vitro pour la liaison α_1 et α_2 . Le composé de l'exemple I fut testé sous la forme d'un monochlorure 2-propanolate hydraté, c'est-à-dire



Lors de l'essai, des tissus spécifiques du cerveau furent préparés comme sources de sites de liaison. Des aliquotes d'éléments lavés furent incubées avec une faible concentration du composé d'intérêt. Après incubation à la température convenable, le mélange réactionnel est traité pour séparer le radioligand relié à la membrane. La radio-activité est mesurée. L'analyse de régression

linéaire de la valeur probit pour le pourcentage de liaison se produisant en présence de concentrations variables du composé d'intérêt, en fonction de la concentration du composé donne des concentrations qui inhibent 50% de liaison spécifique, le IC_{50} . Le tampon d'essai est le 50 mM Hepes KOH, pH 7,4. Le ligand est le [3H] WB-4101 de la société New England Nuclear pour α_1 , et la [3H] Clonidine de la société New England Nuclear, pour α_2 . Les résultats sont exprimés par rapport au méthanesulfonate de phentolamine (référence) qui est considéré comme un bon agent de liaison α .

Les résultats sont donnés dans le tableau IV ci-après.

TABLEAU IV

	Essai N°	Composé	Liaison α_1 IC ₅₀ (nM)	Liaison α_2 IC ₅₀ (nM)	Référence IC ₅₀ (nM)
5	1	Exemple I	1,48		1,11
	2	Exemple I		555	8,6
	3	Exemple II	7,62		3,68
	4	Exemple II		694	5,45
10	5	Exemple III	23,4		3,68
	6	Exemple III		806	5,45
	7	Exemple IV	4,16		6,03
	8	Exemple IV		1434	6,71
	9	Exemple V	933		3,47
15	10	Exemple V		1784	5,39
	11	Exemple VI	305		4,76
	12	Exemple VI		3331	6,14
	13	Exemple VII	152.321		3,47
	14	Exemple VII		>1000	3,12
20	15	Exemple VIII	144.463		3,47
	16	Exemple VIII		>1000	3,12
	17	Exemple IX	108		4,76
	18	Exemple IX		>1000	3,12
	19	Exemple X	16		4,53
25	20	Exemple X		666	5,16
	21	Exemple XI	0,4		3,88
	22	Exemple XI	1,89		6,26

30 Ce tableau indique que les composés des exemples I, II, III, IV, X et XI présentent une activité de liaison α_1 et que les composés des exemples I, II, III et X présentent une activité de liaison α_2 .

EXEMPLE XVIII

D'autres composés, donnés ci-après, sont préparés en substituant la pipérazine appropriée à la 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine de l'exemple I.

- 5 Ces composés présentent la structure de formule I avec X égal à Cl, et dans laquelle :

Exemple N°	Y	R ₁	R ₂	R ₃
10	XVIII-1 phényle substitué	cyano	H	H
	XVIII-2 phénylaltoyle substitué	CH ₃	H	H
	XVIII-3 phénylaltoyle substitué	OCH ₃	H	H
	XVIII-4 phénylaltoyle substitué	CF ₃	H	H
	XVIII-5 phénylaltoyle substitué	OCH ₂ H ₅	F	H
15	XVIII-6 phénylcarbonyle substitué	Cl	H	H
	XVIII-7 phénylcarbonyle substitué	OCH ₃	H	H
	XVIII-8 phénylcarbonyle substitué	C ₃ H ₇	H	H
	XVIII-9 Phénylcarbonyle substitué	CF ₃	H	H
	XVIII-10 2-pyridinyle substitué	H	H	H

- 20 Ces composés présentent une utilité diurétique et/ou natriurétique.

EXEMPLE XIX

- On prépare des composés similaires à ceux des exemples I-XIII sauf que CF₃ est utilisé à la place de Cl pour X dans la formule I en substituant une
 25 quantité équimolaire de 4-trifluorométhyl-5-sulfamoyl-phtalimide au 4-chloro-5-sulfamoylphtalimide. Par exemple, le 2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-6-trifluorométhyl-1H-iso-
 30 indole-5-sulfonamide est préparé en réalisant une telle substitution dans l'exemple I.

Ces composés présentent une utilité diurétique et/ou natriurétique.

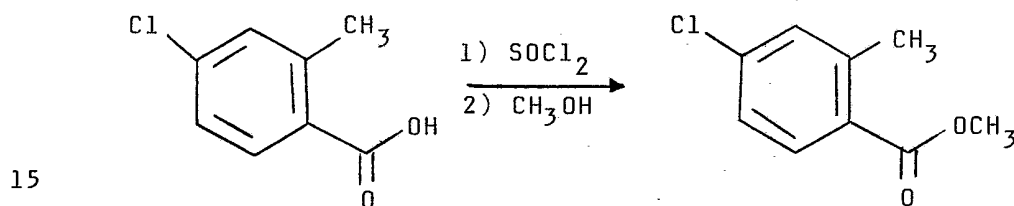
EXEMPLE XX

Préparation du 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide

5 Le produit du titre de l'exemple I peut également être obtenu comme suit:

Phase (a) : Préparation de l'acide 4-chloro-2-méthylbenzoïque (2)

10



15

12

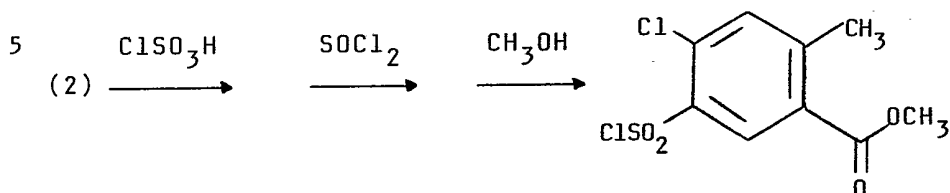
20

Une solution de 85 g (0,5 mole) d'acide 4-chloro-2-méthylbenzoïque (1) (préparé par diazotisation de la 4-chloro-2-méthylaniline et déplacement du sel de diazonium avec le cyanure cuivreux formant le nitrile qui fut hydrolysé pour former l'acide) et de 1 ml de diméthylformamide dans 250 ml de chlorure de thionyle fut soumise au reflux pendant 2 heures. Le solvant fut éliminé sous pression réduite. Le résidu résultant fut versé dans 250 ml de méthanol et agité pendant une nuit entière. Le méthanol fut éliminé sous pression réduite, pour laisser 83,2 g (rendement 90%) d'un liquide jaune pâle (2).

25

30

Phase (b) : Préparation du méthyl 4-chloro-5-chlorosulfonyl-2-méthylbenzoate (3)

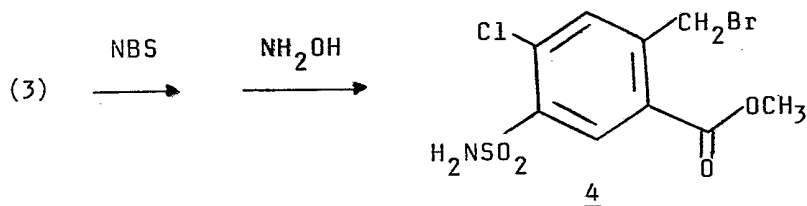


10

3

Un mélange de 15,8 g (0,086 mole) de méthyl 4-chloro-2-méthylbenzoate (2) et de 25,8 ml (45,2g, 0,39 mole) d'acide chlorosulfonique fut chauffé avec faible reflux sous azote. Après 3 heures, le mélange fut refroidi et versé lentement dans un mélange eau-glace. Après agitation pendant 1 heure, le mélange fut filtré et bien rincé avec un mélange eau froide-glace. Le séchage dans un four à vide (60°C) a donné 17,4 g (0,065 mole, rendement 75%) de l'acide sulfonylé (cristaux d'un blanc légèrement sale). Un mélange de 14,5 g de l'acide et de 2 gouttes de diméthylformamide dans 50 ml de chlorure de thionyle fut chauffé au reflux sous azote. Après 1 heure et demie, le solvant fut enlevé sous pression réduite. Du méthanol (125 ml) fut ajouté au résidu et la solution fut refroidie à 10°C. Après 5 heures, le solide fut filtré et séché à l'air pour donner 12,8 g de cristaux d'un blanc légèrement sale (3); point de fusion 94,5-96°C.

30 Phase (c) : Préparation du méthyl 5-aminosulfonyl-2-bromométhyl-2-chlorobenzoate (4)



Un mélange de 12 g (0,042 mole) du composé 3, 15,1 g (0,085 mole) de N-bromosuccinimide et 0,5 g de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) dans 75 mL de tétrachlorure de carbone fut chauffé au reflux sous azote. Toutes les 2 heures, le mélange réactionnel fut vérifié par spectrométrie RMN pour déterminer la proportion de matériau de départ par rapport au produit désiré. La proportion la plus élevée obtenue était de 35:65 pour le matériau de départ par rapport au produit désiré. Lorsque le mélange fut encore soumis à la réaction, le produit s'est décomposé. Après vérification de la réaction par spectrométrie RMN, 0,3 g supplémentaire de 2,2'-azobis-(2-méthylpropionitrile) fut ajouté. Après que la proportion désirée fût obtenue, le mélange fut refroidi à la température ambiante. Le mélange fut filtré et le filtrat fut concentré sous vide pour donner une huile qui a été utilisée pour la phase suivante sans purification. Cette huile fut dissoute dans 200 mL d'un mélange de 3:1 méthanol:tétrahydrofuranne. Après refroidissement à 0°C, une solution de 5 mL d'une solution d'hydroxyde d'ammonium concentré dans 50 mL d'eau, fut ajoutée. Après 5 minutes, la solution fut acidifiée avec 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 10%. Les solvants organiques furent partiellement éliminés sous vide, puis 250 mL d'eau furent ajoutés. Le produit solide fut filtré et séché, pour donner 4 g (0,012 mole, rendement 28%) de poudre blanche. Il s'agissait d'un mélange du produit intermédiaire désiré (4) avec du matériau non bromé comme montré par la RMN.

30 Phase (d) : Préparation du produit du titre

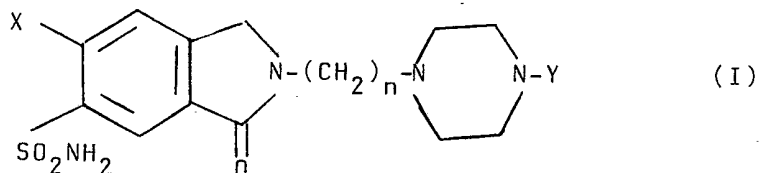
Un mélange de 1 g (2,9 mmoles) de produit brut 4, de carbonate de potassium anhydre (3,6 mmoles) et de 1-(3-amino-1-propyl)-4-(2-méthoxyphényl)pipérazine (3,6 mmoles) dans 17 mL d'acétonitrile fut mélangé à la température ambiante sous azote jusqu'à ce que la

réaction soit achevée pour donner du 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide, isolé et purifié comme décrit dans l'exemple I précité.

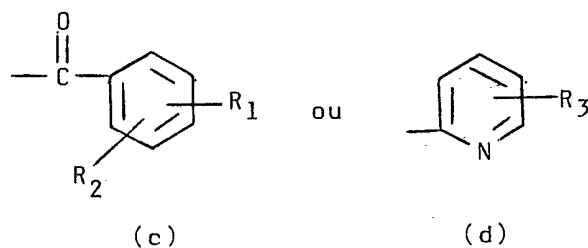
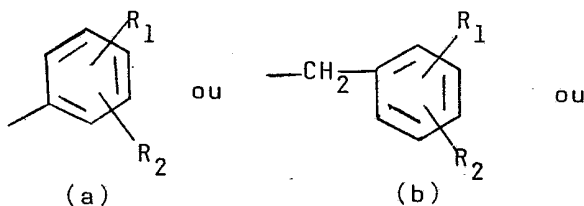
- 5 Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux exemples ci-dessus, et comprend tous les équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons si celles-ci sont effectuées suivant son esprit.

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Composé présentant la formule I (ci-après) :



10 caractérisé en ce que X est un halogène ou un trifluorométhyle, n est un nombre entier compris entre 2 et 5, et Y présente la formule suivante :



25 dans lesquelles R_1 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, cyano, R_2 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, R_3 est l'hydrogène ou cyano; ou bien les sels pharmaceutiquement acceptables dudit composé.

30 2.- Composé ou sel selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, X est un halogène, n est compris entre 2 et 4, Y répond à la

35

formule (a), R_1 est l'hydrogène ou un halogène et R_2 est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou un radical alcoxy inférieur.

3.- Composé ou sel selon la revendication 2, caractérisé en ce que X est le chlore et R_1 est l'hydrogène.

4.- Composé ou sel selon la revendication 3, caractérisé en ce que R_2 est alcoxy inférieur.

5.- Composé ou sel selon la revendication 4, caractérisé en ce que R_2 est méthoxy.

6.- Composé ou sel selon la revendication 5, caractérisé en ce que n est égal à 3.

7.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par :

- 15 - le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,
- le 6-chloro-2-[3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl]-2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,
- 20 - le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] éthyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,
- le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,
- 25 - le 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-(phénylméthyl)-1-pipérazinyl] propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide,
- le 6-chloro-2-[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl] propyl]-2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,
- 30 - la 1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl] propyl]-4-benzoyl-pipérazine,
- 35 - la 1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl] propyl]-4-(4-fluorobenzoyl) pipérazine,

- le 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipérazinyl]propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide,

5 - le 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-1H-isoindole-5-sulfonamide,

- le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]butyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,

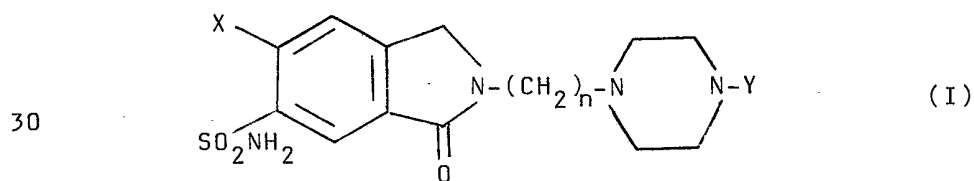
10 - le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,

- ou le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide,

15 8.- Composition pharmaceutique comprenant une quantité anti-hypertension d'un composé selon l'une des revendications précédentes, ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, et véhicule pharmaceutiquement acceptable.

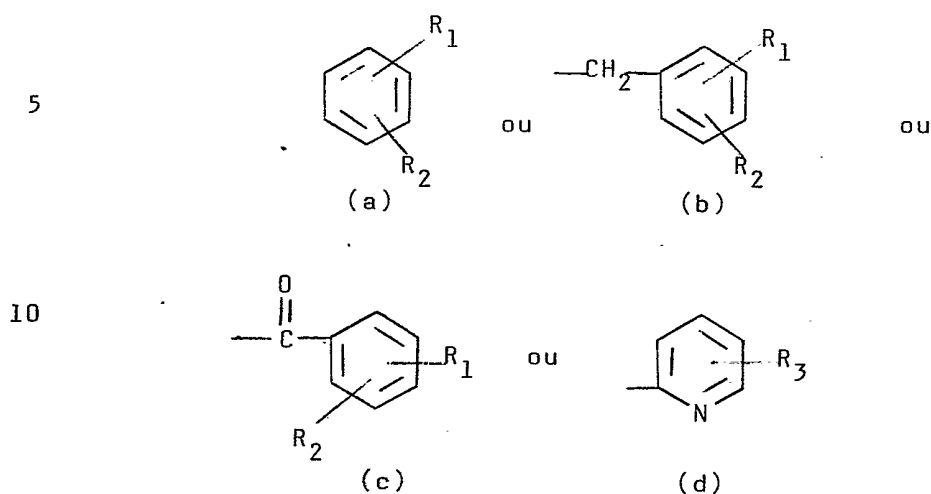
20 9.- Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le composé précité est le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide.

25 10.- Procédé pour préparer un composé de formule I ci-après :



35 dans laquelle X est un halogène ou trifluorométhyle, n est un nombre entier compris entre 2 et 5, et Y est

représenté par la formule

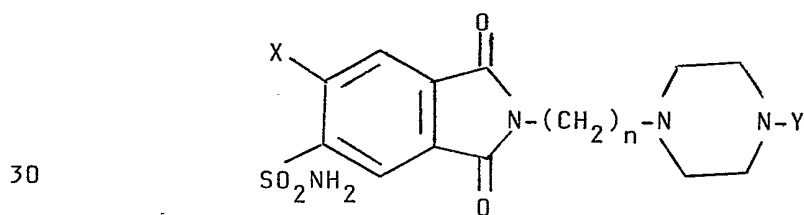


15

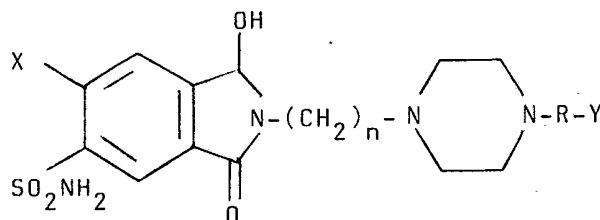
dans lesquelles R_1 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, cyano, R_2 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, R_3 est l'hydrogène ou cyano; ou bien les sels pharmaceutiquement acceptables dudit composé, ce procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste à :

20 (a) réduire un composé de 1,3-dioxoisindole de formule VII ci-après ou un composé de 1-hydroxy-3-oxoisindole de formule VIII ci-après

25



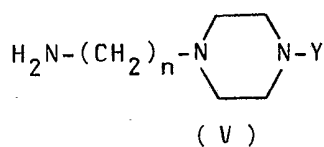
(VII)



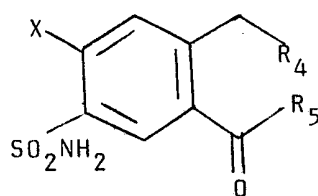
(VIII)

dans lesquelles X, n et Y sont tels que définis ci-dessus; ou bien

(b) à faire réagir un composé de 4-amino-pipéridine de formule V



dans laquelle n et Y sont tels que définis ci-dessus, avec un composé sulfamoylé de formule IX dans un solvant inerte

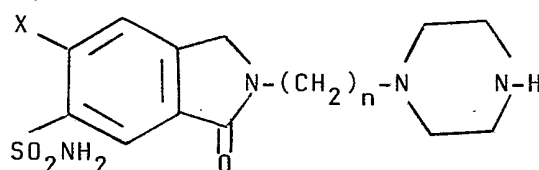


(IX)

dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, R₅ est amino, un halogène, alcoxy inférieur; et R₄ est un halogène ou pris comme radical R₄CH₂- est carbamoylé ou formyle; et R₅ et R₄ pris ensemble sont l'oxygène; ou bien

(c) à faire réagir un composé de pipérazinyle
de formule X

5



10

(X)

dans laquelle n et X sont comme définis ci-dessus ,
avec un composé de formule XI

15

Z-Y

(XI)

dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus et Z est
un groupe réactif séparable ou enlevable.

20

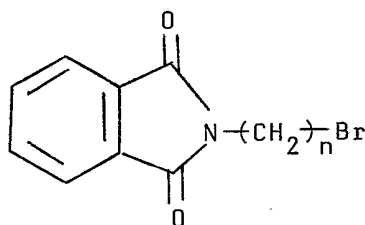
11.- Procédé selon la revendication 10,
caractérisé en ce qu'il comprend également les phases
opératoires suivantes :

a-phase (a) : former le composé de formule VII
ou de formule VIII selon les phases suivantes :

25

- Phase 1 : mettre en contact un composé de
formule II

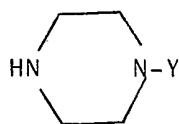
30



(II)

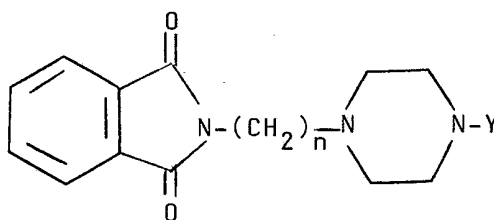
35

avec un composé de formule III



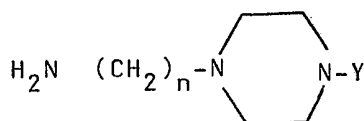
(III)

en présence d'une base dans des conditions réactionnelles
aptes à former un composé de formule IV



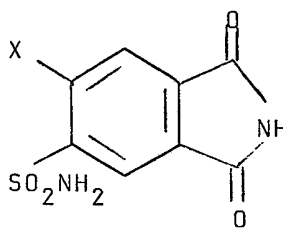
(IV) ;

- Phase 2 : mettre en contact ledit composé de
formule IV avec de l'hydrazine de façon à former un
composé de formule V



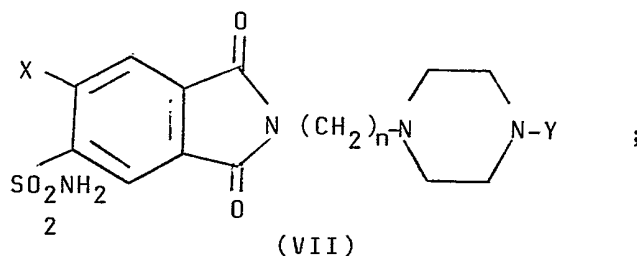
(V)

- Phase 3 : faire réagir ledit composé de
formule V avec un composé de formule VI



(VI)

dans des conditions réactionnelles aptes à former un composé de formule VII



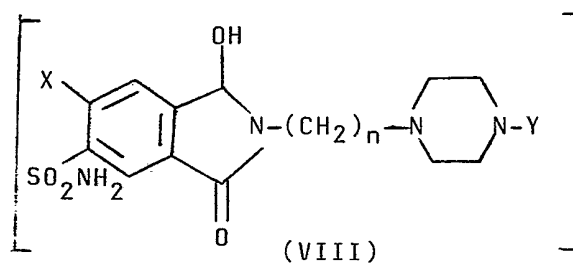
et ensuite :

b-phase b : à réduire ledit composé de formule VII dans des conditions réactionnelles aptes à former ledit composé de formule I.

15

12.- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la réduction précitée de la phase b est réalisée dans des conditions telles que le composé de formule VIII ci-après

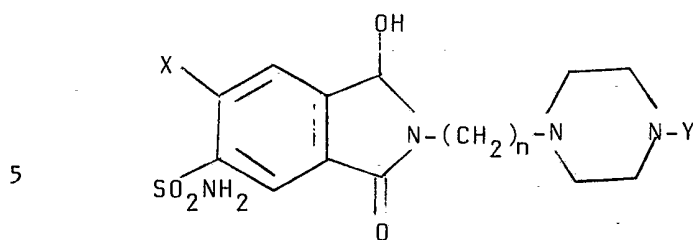
20



est formé durant la réduction du composé de formule VII, et en ce que ledit composé de formule VIII est isolé si on le désire.

30

13.- Composé présentant la formule VIII

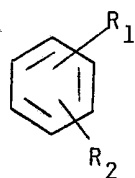


(VIII)

10

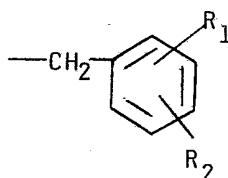
caractérisé en ce que X est un halogène ou trifluoro-
méthyle, n est un nombre entier compris entre 2 et 5,
et Y présente la formule

15



(a)

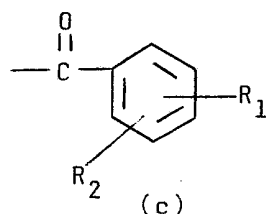
ou



(b)

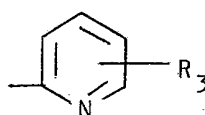
ou

20



(c)

ou



(d)

25

dans lesquelles R_1 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle
inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, ou cyano,
35 R_2 est l'hydrogène, un halogène, alcoyle inférieur,
ou alcoxy inférieur, et R_3 est l'hydrogène ou un groupe
cyano.

14.- Composition pharmaceutique selon la
revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est conditionnée
35 dans des unités de dosage convenables pour permettre une
administration unique ou multiple.

15.- Procédé caractérisé par la préparation ou la production de l'un quelconque des composés suivant l'une des revendications 1 à 7.

5 16.- Procédé caractérisé par la production de l'un quelconque des composés suivants :

- le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl]-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
- 10 - le 6-chloro-2-[3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl] propyl] -2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
- le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] éthyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
- 15 - le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
- le 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-(phénylméthyl)-1-pipérazinyl] propyl] -1H-isoindole-5-sulfonamide;
- 20 - le 6-chloro-2-[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl] propyl] -2,3-dihydro-3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
- la 1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl] propyl]-4-benzoylpipérazine;
- 25 - la 1-[3-[5-(aminosulfonyl)-6-chloro-1,3-dihydro-3-oxo-2H-isoindol-2-yl] propyl] -4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine;
- le 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl] -1-pipérazinyl] propyl] -1H-isoindole-5-sulfonamide;
- 30 - le 6-chloro-2,3-dihydro-3-oxo-2-[3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl] -1H-isoindole-5-sulfonamide;
- le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] butyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;
- 35

- le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(3-fluoro-6-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide;

5 - ou le 6-chloro-2,3-dihydro-2-[3-[4-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl] propyl] -3-oxo-1H-isoindole-5-sulfonamide.