



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03046108

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03046108

54. TÍTULO

Derivados de piperazina 1,4-
Disustituida Utiles como Bloqueadores
del Adrenoreceptor Alfa 1-Uro-selectivo

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/40 (07D) 209/48

71. SOLICITANTE

Randax Laboratories Limited

DOMICILIO

Delhi, India

74. APODERADO

Dario Cardenas Navas

22. BOGOTÁ, D. C.,

Mayo 30, 2003.

2020 99

Qf

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 048108 00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION GENERAL DE PATENTES
FECHA DE RECEPCION: 29-11-2001
ITEM: 1 011 PL-1/11/01 103 HAZ 11/01 011 PATENTE
DIRECCION GENERAL DE PATENTES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: RANBAXY LABORATORIES LIMITED

Dirección: 19, Nehru Place 110 019 New Delhi, Delhi, India

Nacionalidad o Domicilio: DELHI, INDIA

Lugar de Constitución: DELHI, INDIA

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección: Carrera 7 No 71- 52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 17.088.829 TP 1.250
C.S.J.

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:

1. NITYA ANAND ✓
2. SANJEV JAIN ✓
3. NEELIMA SINHA ✓
4. ANITA CHUGH ✓
5. LAXMINARAYAN G. HEGDE ✓
6. JANG BAHADUR GUPTA ✓

Dirección:

1. B-62, Nirala Nagar 226 007 Lucknow, Uttar Pradesh India
2. Flat No 3, 1st Floor Madhav Residency, Marutra, Gayekwad Nagar 7 Aundh, Pune India
3. D-5, DSIR Colony, Nirala Nagar 226 007 Lucknow, Uttar Pradesh India
4. RA-36, Inder Puri 110 012 New Delhi India
5. 790, Sector-A Pocket-C, Vasant Kunj 110 070 New Delhi, Delhi India
6. 349 Sector-14 Gurgaon 122 001 Haryana India

Nacionalidad o Domicilio:

1. INDIA
2. INDIA
3. INDIA
4. INDIA
5. INDIA
6. INDIA

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/02261

Fecha 29 de Noviembre, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/44151 A1

Fecha 6 de Junio 2002

⑥

Título(54):

DERIVADOS DE PIPERAZINA 1,4 - DISUSTITUIDA UTILES COMO BL QUEADORES DEL
ADRENORECEPTOR ALFA1 - URO- SELECTIVO

⑦

Clasificación Internacional (51):

A61K 31/40 C07D 209/48

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) N° de Solicitud
	INDIA	Noviembre 30, 2000	1097/DEL/2000

(9) Comprobante de Pago No.: 03 - 37,519 / 03-37,522 **Fecha** Mayo 28, 2003

(10) ANEXOS

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poderes, si fuere el caso.

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒ Arte final 12x12.

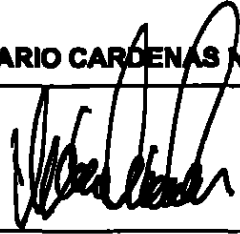
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

11 FIGURA CARACTERISTICA

12 Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: DARIO CARDENAS NAVAS

FIRMA: 

C.C. 17.068.629 BTA **TP** 1,250 **C.S.J.** *ari*

RECEPCIONADO Y CANCELADO
INDICACION : CANCELADO
NIT Fecha: 2003-05-20 16:16:40
Tramite : 011 PLI-PALESTI 203 FINE INCL. ALL PRESENTING
Asesoramiento: 2003 DIVISION DE NUEVOS LEONARDO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 37,519
FECHA : MAYO 28 DE 2003

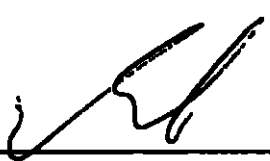
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13821544	28/05/2003	1,651,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

VERJUDOS DE PIPERAZIND
DISISTITUIDA UTILES COMO
BLOQUEADORES DEL ADRENORECEPTOR
ALFA 1 - URO- SELECTIVO.

CARDENAS & CARDENAS
ABOGADOS

3
4

RECEPCION: 00000000000000000000
Fecha de emisión: 2003-05-28 10:10:10
Importe: 112 MIL NOVENA Y CINCO PESOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE MANEJO DE RECURSOS

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 37,522
FECHA : MAYO 28 DE 2003

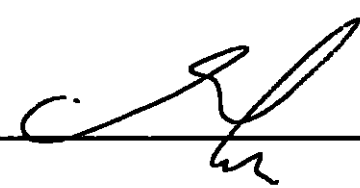
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13821344	28/05/2003	1,631,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU
			TOTAL : \$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADOS DE PIPERAZINA 14
DISISTITUIDA UTILES COMO
BLOQUEADORES DEL ADRENALIN
ALFA 1 - URO - SELECTIVO.

CARDENAS & CARDENAS
ABOGADOS

4

POWER OF ATTORNEY
in the city of New Delhi
the 12 day of the month of October, one thousand nine hundred and
ninety nine (1999) before me, _____ Notary Public,
appeared _____ of age, and domiciled
at _____ and stated:

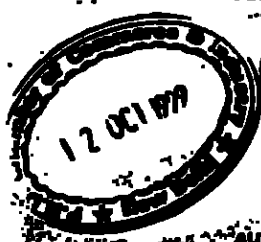
FIRST: That he/she acts in his/her capacity of Company Secretary of
RANBAXY LABORATORIES LIMITED, a company legally constituted and
in existence in accordance with the laws of INDIA and
domiciled at 19 Nehru Place, New Delhi, 110 019 India, as evidenced in the By Laws, documents
which I have examined.

SECOND: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient
Power of Attorney to **DARIO CARDENAS-NAVAS** and/or **EDUARDO CARDENAS-
CABALLERO** and/or **BERNARDO P. CARDENAS-MARTINEZ** y/o **JAMES VALDE-
REYES** and/or **LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ**, registered lawyers of the firm
CARDENAS & CARDENAS-LAWYERS, domiciled at Carrera 7 No. 71-82, Torre B,
Piso 9 Bogotá, D.C., Colombia, to carry before the corresponding Colombian national
Offices and authorities the proceedings to obtain trademarks, patents, utility models,
industrial drawings and designs, deposits of commercial names and emblems, as well as
processing of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner,
waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take
before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file
applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and
appeals; pay all taxes and instalments and make any other payments determined by
law; to receive every document and value issuing the respective discharge; to fulfill
any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem
opportune for the defense and protection of the Industrial Property of the company in
the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment,
imposition of fines, passing the antecedents to the courts; they are empowered to
appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact,
submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal, and all other legal
powers which may be necessary, and it is hereby declared ever since now valid and
good whatever such attorneys do for its benefit, granting them also power to substitute
this proxy and if necessary to revoke such substitution.

THIRD: That for purposes of articles 16 and 160 of the Colombian code of Commerce
the attorneys are empowered to represent the company in all judicial and
extrajudicial matters.
SIGNED RANBAXY LABORATORIES LTD

BY Sean

NOTARY PUBLIC (Signature)



ATTESTED

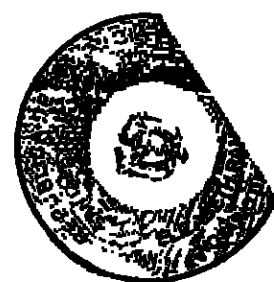
TPandon
Notary Public, Department of Cundinamarca, Office
of the Chamber of Commerce and Industry
New Delhi



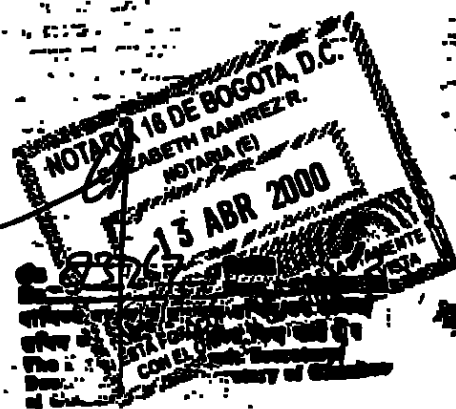
AUTHENTICATED
AFTER EXECUTION BEFORE ME

NOTARY

NEW DELHI (INDIA) 12 OCT 99



65



NOTARIA 18 DE BOGOTÁ, D.C.

ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 ABR 2000



P.34

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of Power of Attorney executed by N/S
Ranlaxy Laboratories Ltd all of which I hereby
swear True

12 OCT 1999

Turned and closed to

Dated

LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL REQUIRED

[illegible]

ATTEST: TRUE COPY
J. ABBOTT
NOTARY PUBLIC
SOUTH (INDIA)
SOUTH CHINA



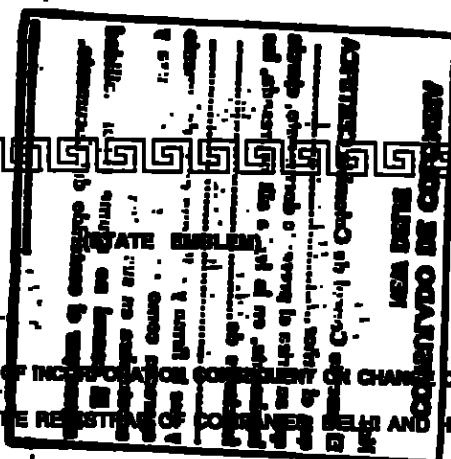
62766 12

NOTARIAL PUBLIC OFFICE, D.C.
NOTARIA (E)
ELIZABETH ROBERTS
13 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCORDA EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE LUEVE A LA VISTA
(HONORARY)
(ELIZABETH ROBERTS)
Honorary Officer (O.L.)
Ministry of External Affairs
New Delhi





Co. No. 3478



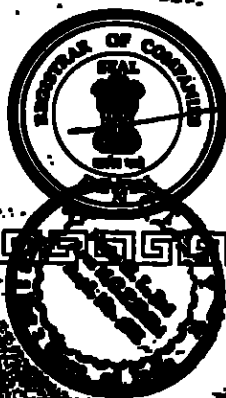
FRESH CERTIFICATE OF INCORPORATION CONSEQUENT ON CHANGE OF NAME
IN THE OFFICE OF THE REGISTRAR OF COMPANIES DELHI AND MARYANA

[Under the Companies Act, 1956 (1 of 1956)]

IN THE MATTER OF Ranbaxy Laboratories Private
Limited, Oldia, New Delhi

I hereby certify that RANBAXY LABORATORIES PRIVATE
LIMITED which was originally incorporated on
day of JUNE 1961 under the Companies Act, 1956, and under the
name Lepetit Ranbaxy Laboratories Private Limited, Oldia, New Delhi, has passed the
necessary special resolution passed in pursuance of Section 23(1)
of Companies Act, 1956, the name of the said Company is this day changed
to Ranbaxy Laboratories Limited and this certificate is issued pursuant to
Section 23(1) of the said Act.

Given under my hand at
..... 27th September 1973
(Seventy Three).

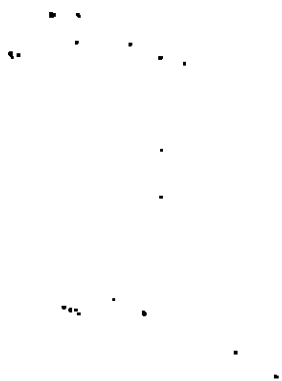


ATTESTED

ASST. REGISTRAR OF
DELHI & MARYANA



RECEIVED PHOTO COPY
11 OCT 1973



CUENTA DE PUNTO DE TIEMPO 2°
Y DERECHOS CONSULARES 1°

**CONSULADO DE COLOMBIA
NEW YORK**

No. 1021/97
El cónsul General de Colombia General
donde el señor ELIZABETH RAMIREZ R. M.
que contiene el presente documento, el cual
se otorga en la ciudad de Nueva York, N.Y.
El cónsul General de Colombia General
donde el señor ELIZABETH RAMIREZ R. M.
que contiene el presente documento, el cual
se otorga en la ciudad de Nueva York, N.Y.

MARIA CLARA BETANCUR
Embajadora de Colombia
Embajada de Colombia
Embajada de Colombia



DE LA JUNE
RECEIVED

NOV 14 A 8:50

ARE DE LEGALIZACION
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE JUSTICIA
RECEIVED

151193

MINISTERIO DE JUSTICIA
RECEIVED

83722

NOTARIA 16 DE BOGOTÁ
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
15 ABR 2000
COPIA CONFECCIONADA
ORDEN QUE TIENE A LA VISTA
Section Office (S.O.)
Ministry of Justice
New York



70
11

OCT 11 '99 11:27PM RPI PRINCETON UER F0416037281155

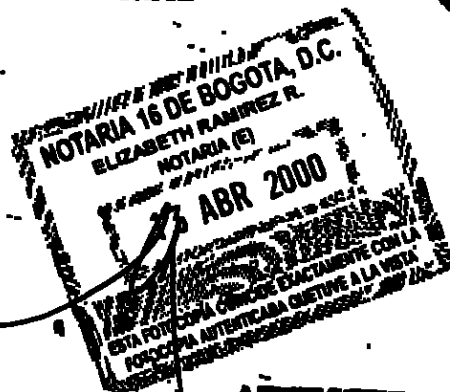
P. 6/6

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA a

CERTIFICA

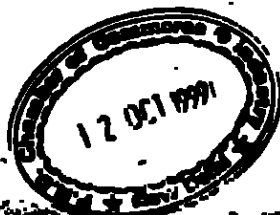
1. Que tuvo a la vista las pruebas de que **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes _____, domiciliada en _____ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
2. Que el señor _____, quien firmó el documento que precede en su carácter de _____ de dicha compañía, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el documento.

CONSUL



ATTESTED

Therese
Notary Public, At. Am. Association of Am. Cities
1999 Chamber of Commerce and Industry
New York



ATTESTED TRUE COPY

Therese
**NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)**

12 OCT 1999

08765

NOTARIA 18 DE BOGOTÁ
ELIZABETH RAMÍREZ R.
NOTARIA (E)
13 ABR 2000
FOTOCOPIA CONFECCIONADA
CON EL ORIGINAL QUE TIENE A LA VISTA
(KIRAN SWARUP)
वकील जनरल (कलर)
Section Officer (C.I.)
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली.
Ministry of External Affairs
NEW DELHI.

12
13

Consulado de Colombia
Nueva Delhi

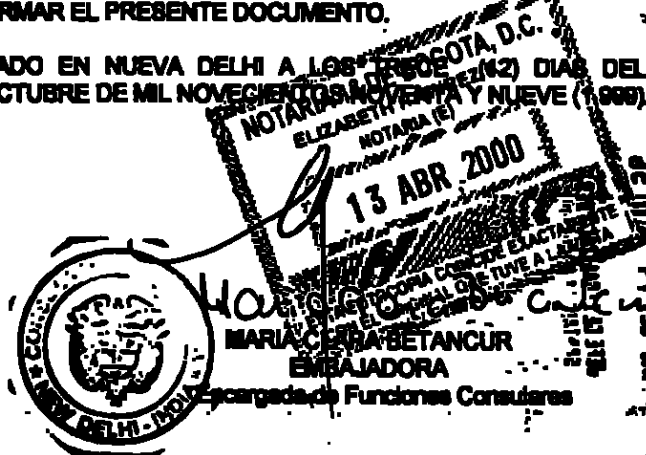
No. 41/99

LA SUSCRITA EMBAJADORA ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, INDIA, VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

QUE EL SEÑOR KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR S.K. PATAWARI, FIRMANTE DEL PRESENTE PODER, EJERCA EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA COMPAÑIA " RANBAXY LABORATORIES LIMITED" ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE LA INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS. DOMICILIADA EN DELHI INDIA; QUE EL SEÑOR ASIT PATNAIK, EN SU CARACTER DE SECRETARIO DE LA COMPAÑIA Y REPRESENTANTE LEGAL DE LA EMPRESA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS CINCO (5) DIAS DEL MES DE OCTUBRE DE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y NUEVE (1999).



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US \$107.00
(Ciento Siete Dólares Americanos)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
362150
CRISTINA ALARCE DE EL
DOCUMENTO RESERVA EN
LAS FIRMAS INDICADAS

NO SE ASISTE
ESTADIA EN EL
OCT 19. 4. 11
DE REGISTRO
SANTO DE BOGOTÁ D.C.
NOTARIA (E)
13 ABR 2000
NOTARIA 18 DE BOGOTÁ, D.C.
ELABETH RAMIREZ R.
ESTA FOTOCOPIA
CORRESPONDE EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

74
15

TRADUCCIÓN OFICIAL No.99/170 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución número 323 de 1980.

(Se traduce un Poder otorgado por la compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, ante Notario Público de Nueva Delhi, India, y el respectivo certificado notarial (sociedad) todos escritos en inglés.)

PODER

COLOMBIA

En la ciudad de Nueva Delhi, el día 12 de Octubre de mil novecientos noventa y nueve (1999), ante mi, _____, Notario Público, compareció _____ mayor de edad, y domiciliado en _____, y manifestó:

PRIMERO: Que obra en su calidad de Secretario de la Compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, compañía legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes de la India, y domiciliada en 18 de Bogotá D.C. Nueva Delhi, 110 019 India, según lo evidencian los documentos que he examinado.

SEGUNDO: que en tal calidad otorga por el presente poder, especialmente suficiente a DARÍO CÁRDENAS-NAVAS, y/o EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o BERNARDO P. CÁRDENAS-MARTÍNEZ, y/o JAMES VALDIRI-



99/170
TRADUCCIÓN OFICIAL
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS
AL TIEMPO QUE SE OTORGA EL PODER

10
15

RECEIVED
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE
MAY 17 1964

cancelación o anulación inscripción (

Se les otorga el 18 DE BOGOTÁ

NOTARIA ELIZABETH GARCIA R.

ELIZABETH GARCIA R. facultados pa

NOTARIA (E)

mandado ante los jueces

13 ABR 2000 competente

a asistiendo, renunciando a recibir

ales (los) que se le otorga el 18 DE BOGOTÁ

ES LA FOTOCOPIA QUE SE LE OTORGA EL 18 DE BOGOTÁ

CON EL ORIGINAL, REQUIERE A LA VISTA

y satisfactorio lo que dichos abogad

16
17

si fuere necesario para revocar tales sustituciones.

TERCERO: que para fines de los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, los abogados están facultados para recibir notificaciones y para designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Suscrito en RANBAXY LABORATORIES LTD. El _____.

Por (Fdo.) S. K. Patwari Secretario de la Compañía

Notario Público (Firma)

(A ser legalizado ante el Cónsul Colombiano)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI, CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

(SELLO NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DESPUÉS DE FIRMADO) 12 Oct 1999

El suscrito Notario Público certifica que S.K. PATWARI, Secretario de la Compañía de RANBAXY LABORATORIES LIMITED, me suscribió el documento que antecede; que lo conozco personalmente y estoy seguro de que tiene la facultad legal para otorgarlo; que es el Secretario de la Compañía de RANBAXY LABORATORIES LIMITED, y está en consecuencia autorizado para otorgar dicho documento, que la mencionada Compañía está constituida bajo las leyes de India, y su domicilio es 110 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, y que el acto para el cual se otorga este documento está incluido entre los que constituyen el objeto social de dicha compañía.

Estoy seguro de estos hechos por haber examinado los respectivos documentos

BOGOTÁ, D.C.
NOTARIA ELIZABETH RIVERA (E)
13 OCT 2000
ESTÁ FOTOCOPIADA POR EL ABOGADO

REGISTRADO OFICIAL No. 11717-74
MESA ANALIZA DE FIRMAS
INTERPRETE LEGAL
Según lo que está en el libro

17
18

de los cuales consta el poder firmado por Ranbaxy Laboratories Ltd., de todo lo cual doy fe.

(Fdo.) ilegible, NOTARIO PUBLICO

Dado y firmado en

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI) (Firmado)

12 de Octubre de 1999

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(Se requiere legalización por el Cónsul Colombiano)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO

E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI,

CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

En español, certificado No. 41/99 por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi

De fecha 12 de Octubre de 1999. Pagado el impuesto de Timbre y Derechos

Consulares por valor de US\$107.co.

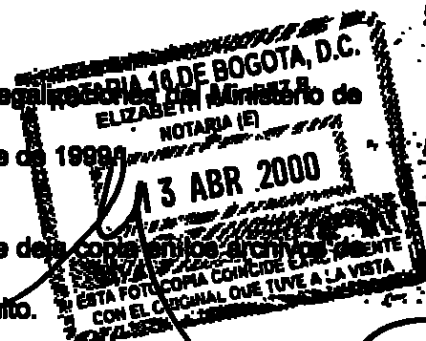
Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de

Relaciones Exteriores, No. 367150 del 19 de Octubre de 1999

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se da copia a los señores

esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, 19 de Octubre de 1999.



Handwritten signature
INTERPRETE OFICIAL, No. 99/90
CALLE AGUILERA DE PERAZA
INTERPRETE OFICIAL
BOGOTÁ, D.C.



78

19

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1830 OCT 19 1990

OFTE DE LEGISLACION

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

11:04051
H. D. C. A. R. A. M. R.

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CORRESPONDE EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

14

19

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/44151 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 209/48, A61K 31/40, A61P 13/08 (74) Common Representative: DESHMUKH, Jaydeep, R.; Ranbaxy Laboratories Limited, 600 College Road East, Suite 2100, Princeton, NJ 08540 (US).
- (21) International Application Number: PCT/IB01/02261
- (22) International Filing Date:
29 November 2001 (29.11.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
1097/DEL/2000 30 November 2000 (30.11.2000) IN
- (71) Applicant (for all designated States except US): RANBAXY LABORATORIES LIMITED [IN/IN]; 19, Nehru Place, New Delhi 110 019 (IN).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): ANAND, Nitin [IN/IN]; B-62, Nirala Nagar, Lucknow 226 007, Uttar Pradesh (IN). JAIN, Sanjay [IN/IN]; Flat No. 3, 1st Floor, Madhav Residency, Marutra, Gayekwad Nagar, 7 Aundh, Pune (IN). SINHA, Neelima [IN/IN]; D-5, DSIR Colony, Nirala Nagar, Lucknow 226 007, Uttar Pradesh (IN). CHUGH, Anika [IN/IN]; RA-36, Inder Puri, New Delhi 110 012 (IN). HEGDE, Laxminarayan, G. [IN/IN]; 790, Sector-A, Pocket-C, Vasant Kunj, New Delhi 110 070 (IN). GUPTA, Jang, Bahadur [IN/IN]; 349, Sector-14, Gurgaon 122 001, Haryana (IN).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Brazilian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 1,4-DISUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVES USEFUL AS URO-SELECTIVE α_1 -ADRENOCEPTOR BLOCKERS

(57) Abstract: The present invention relates to a novel 1,4-disubstituted piperazine derivatives of Formula I, and their pharmaceutically acceptable acid addition salts having excellent uro-selective α_1 -adrenoceptor antagonistic activity exceeding those of previously described compounds. The compounds of the present invention hold promise for treating the symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). The invention also relates to methods for making the novel compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds, and method of treating the symptoms of benign prostatic hyperplasia using the compounds.

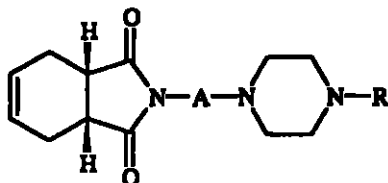
WO 02/44151 A1

70
21

1,4-DISUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVES USEFUL AS URO-SELECTIVE α_1 -ADRENOCEPTOR BLOCKERS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to certain novel 1,4-disubstituted piperazine derivatives of Formula I,



FORMULA - I

10 and their pharmaceutically acceptable acid addition salts having excellent uro-selective α_1 -adrenoceptor antagonistic activity exceeding those of previously described compounds. The compounds of the present invention hold promise for treating the symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). The invention also relates to methods for making the novel compounds,
15 pharmaceutical compositions containing the compounds, and method of treating the symptoms of benign prostatic hyperplasia using the compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

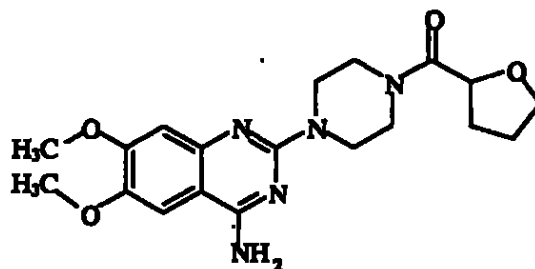
Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease in aging males and a substantial percentage of men with BPH develop a bladder
20 obstruction. The obstruction caused by BPH is thought to be attributable to two main components i.e. a static component related to enlarged prostatic tissue mass and a dynamic component involving excessive contraction of prostate and urethra. The most successful therapies are based on α -

21

71
22

adrenergic receptor antagonism and androgen levels modulation by 5 α -
reductase inhibitors. 5 α -reductase inhibitors are of limited effectiveness in
terms of immediate symptomatic and urodynamic relief. α_1 -adrenergic
receptors antagonists appear to be much more effective and provide
5 immediate subjective symptomatic improvements and are, therefore, the
preferred modalities of treatment in the control of symptoms of benign
prostatic hyperplasia. α_1 -Adrenoceptors are also present in blood vessels and
play an important role in the regulation of blood pressure. Thus α_1 -
adrenoceptor antagonists are of particular importance as they were originally
10 developed as antihypertensive agents and are likely also to have a beneficial
effect on lipid dysfunction and insulin resistance, which are commonly
associated with essential hypertension.

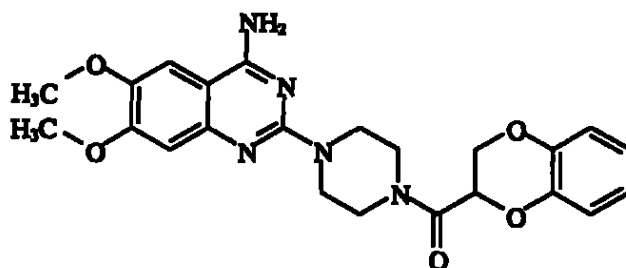
The drugs most often used for BPH are the long acting α_1 -
adrenoceptor antagonists, terazosin, doxazosin and tamsulosin, as shown
15 below:



20

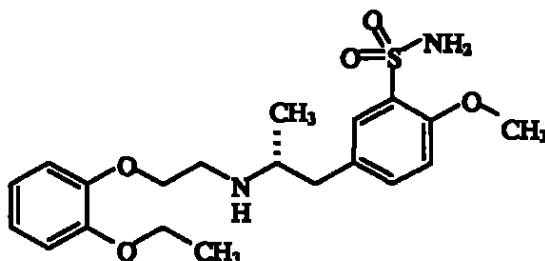
TERAZOSIN

22

72
23

DOXAZOSIN

5



(R)-(-)-TAMSULOSIN

10 However, these drugs are associated with vascular side effects (e.g. postural hypertension, syncope, dizziness, headache etc.) due to lack of selectivity of action between prostatic and vascular α_1 -adrenoceptors.

Over the past decade, there has been an intensive search for "uroselective" α_1 -adrenoceptor antagonists for BPH, which would avoid the cardiovascular side effects, associated with currently used drugs. Clearly, α_1 -adrenoceptor antagonists which have inherently greater selectivity for prostatic α_1 -adrenoceptors offer the potential of increased urodynamic benefits. This underscores the importance of the discovery of antagonists which will confer urodynamic improvement without the side effects associated with existing drugs.

15
20

23

23
24

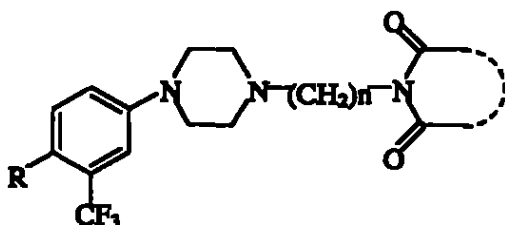
Recently, three subtypes of α_1 -receptors namely α_{1A} , α_{1B} , and α_{1D} have been identified which can provide a key development to improve the pharmacological selectivity of α_1 blockers. These subtypes have different tissue distribution with the α_{1A} receptors predominating lower urinary tract tissue and less prevalent in the vasculature. This makes it possible to develop agents with selective action against pathological urodynamic states. A uroselective α_{1A} -antagonist could have greater efficacy if dose escalation is not limited to cardiovascular side effects and a more complete blockade of prostatic α_1 -adrenoceptors could be attained. Compounds have been evaluated for potency against agonist or stimulation-induced increase in urethral pressure relative to blood pressure reduction or blockade of agonist-induced blood pressure. Many selective antagonists have been described by Hieble et al in Exp Opin Invest Drugs; 6, 367-387 (1997) and by Kenny et. al. in J. Med. Chem.; 40, 1293 - 1315 (1997). Structure activity relationships in many of these structural series have been studied in details and numerous highly selective compounds have been identified.

The present invention is directed to the development of novel α_1 -antagonists, namely, 1,4-disubstituted piperazine compounds, with greater selectivity of action against α_{1A} -adrenoceptors and which would thus offer relief from the symptoms of BPH.

24

74
25

There are many description in the literature about the pharmacological activities associated with phenyl piperazines, Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 12, 173-176 (1977), describes substituted trifluoromethyl phenyl piperazines having cyclo-imido alkyl side chains shown below.



- 5 These compounds are potential anorectic agents with no CNS side effects. Other related compounds which have been prepared as anxiolytic, neuroleptic, anti-diabetic and anti-allergic agents are described in the following references:
- Yulhiro et al; PCT Appl. WO 98/37893 (1998).
 - 10 - Steen et al; *J. Med. Chem.*, 38, 4303-4308 (1995).
 - Ishizumi et al. *Chem. Pharm. Bull*, 39 (9), 2288-2300 (1991).
 - Kitaro et al; JP 02-235865 (1990).
 - Ishizumi et al; US 4,598,078 (1986).
 - 15 - New et. al; *J. Med. Chem*, 29, 1476-1482 (1986).
 - Shigeru et al, JP 60-204784 (1985).
 - New et al, US 4,524,208 (1985).
 - Korgaonkar et al; *J. Indian Chem. Soc.*, 60, 874-876 (1983)

28

25
26

The synthesis and pharmacology of some 2-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)propyl]-1H-benz(de) isoquinolin-1,3-(2H)-diones/2,5-pyrrolidinediones (J. Indian. Chem. Soc., Vol., LXIII, 529-530 (1986), of N-(N⁴-aryl-N¹-piperazinylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)piperidine-2,6-diones [J. Indian Chem. Soc., Vol. LV, 819-821 (1978)], and of N- (N⁴-aryl/piperazinylalkyl)-phthalimides (J. Indian. Chem. Soc., Vol. LVI, 1002-1005 (1979)) have been reported. The compounds were shown to exhibit antihypertensive and CNS depressant activity in experimental animals.

However, none of the above mentioned references disclose or suggest the selective α_1 -adrenoceptor blocking activity of the compounds disclosed therein and thus their usefulness in the treatment of symptoms of benign prostate hyperplasia did not arise.

The synthesis of 1-(4-aryl/piperazin-1-yl)- ω -[N-(α , ω -dicarboximido)]-alkanes useful as uro-selective α_1 -adrenoceptor blockers are disclosed in US Patent Nos. 6,083,950 and 6,090,809. These compounds had good α_1 -adrenergic blocking activity and selectivity and one of the compounds is in phase II clinical trials.

It has now been discovered that structural modification of these compounds from glutarimide to tetrahydrophthalimide enhances the adrenoceptor blocking activity and also greatly increases the selectivity for α_{1A} in comparison to α_{1B} - adrenoceptor blocking activity, an essential requirement for compounds to be good candidates for treatment of BPH.

26

76
27

OBJECTS OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide novel arylpiperazine derivatives that exhibit greater α_{1A} -adrenergic blocking potency and more selectivity than available known compounds and are useful for treatment of
5 benign prostatic hyperplasia.

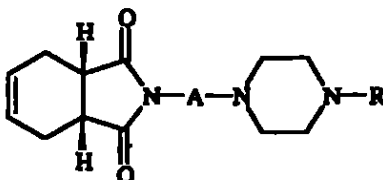
It is also an object of the invention to provide a method for synthesis of the novel compounds.

It is a further object of the present invention to provide compositions containing the novel compounds which are useful in the treatment of benign
10 prostatic hyperplasia.

SUMMARY OF THE INVENTION

The above-mentioned objectives are achieved by a novel class of piperazine derivatives of general Formula I, as shown below,

15



FORMULA - I

its pharmaceutically acceptable salts, amides, enantiomers, diastereomers, N-oxides, prodrugs, metabolites or their polymorphs, wherein A is a straight or branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl,
20 mono- or disubstituted phenyl group substituted with the substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₃

27

alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, nitro and trifluoroalkoxy group, or (dihalodiphenyl) methyl.

Halogen of Formula I may be selected from the group consisting of chloro, fluoro, iodo; C₁-C₈ alkyl may be selected from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl; and C₁-C₈ alkoxy may be selected from methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, or hexyloxy.

The present invention also provides pharmaceutical compositions for the treatment of benign prostatic hyperplasia. These compositions comprise an effective amount of at least one of the compounds of Formula I, or an effective amount of at least one physiologically acceptable acid addition salt thereof, with a pharmaceutically acceptable carrier.

An illustrative list of particular compounds of the invention is given below:

Compound

No.	Name
1.	2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;
2.	2-[3-{4-(3-Chlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;
3.	2-[3-{4-(2-Methylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;
4.	2-[3-{4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;
5.	2-[3-{4-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;

28
29

- | No. | Name |
|-----|---|
| 6. | 2-[3-{4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 7. | 2-[3-{4-(3,4-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 8. | 2-[3-{4-(2-Methoxy-5-fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 9. | 2-[3-{4-(2-Ethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 10. | 2-[3-{4-(2,4-Difluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 11. | 2-[3-{4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 12. | 2-[3-{4-(2-Methyl-5-chlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 13. | 2-[3-{4-(Phenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 14. | 2-[3-{4-(Benzyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 15. | 2-[3-{4-(Cinnamyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 16. | 2-[3-{4-(4-Nitrophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 17. | 2-[3-{4-(3-Chloro-4-methylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 18. | 2-[3-{4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 19. | 2-[3-{4-(Bis-4-fluorophenyl)methylpiperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 20. | 2-[3-{4-(2,4-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 21. | 2-[3-{4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |

29

29
30

- | No. | Name |
|-----|--|
| 22. | 2-[3-{4-(2,6-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 23. | 2-[3-{4-(2-Isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 24. | 2-[3-{4-(2-Propoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 25. | 2-[3-{4-(2-n-Hexyloxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 26. | 2-[3-{4-(2,5-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 27. | 2-[3-{4-(4-tert-Butylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 28. | 2-[3-{4-(2-Methoxy-6-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 29. | 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 30. | 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}-2-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |
| 31. | 2-[3-{4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione; |

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the present invention may be prepared by one of the reaction sequences (Schemes I and II) shown below to yield compounds of Formula I wherein A is a straight or branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl, mono- or disubstituted phenyl group substituted with the substituents independently selected from the group

30

30
31

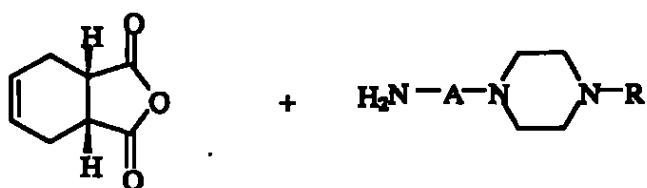
consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, nitro and trifluoroalkoxy group, or (dihalodiphenyl) methyl.

Scheme I

The compounds of the Formula I can be prepared by condensation of
5 piperazine derivatives of Formula III with the anhydride of Formula II, wherein
A and R are the same as defined above, preferably in a solvent selected from
the group consisting of pyridine, n-butanol, benzene and xylene while
refluxing.

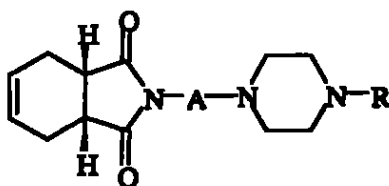
SCHEME - I

10

**FORMULA II****FORMULA III**

Solvent, Δ

15

**FORMULA I**

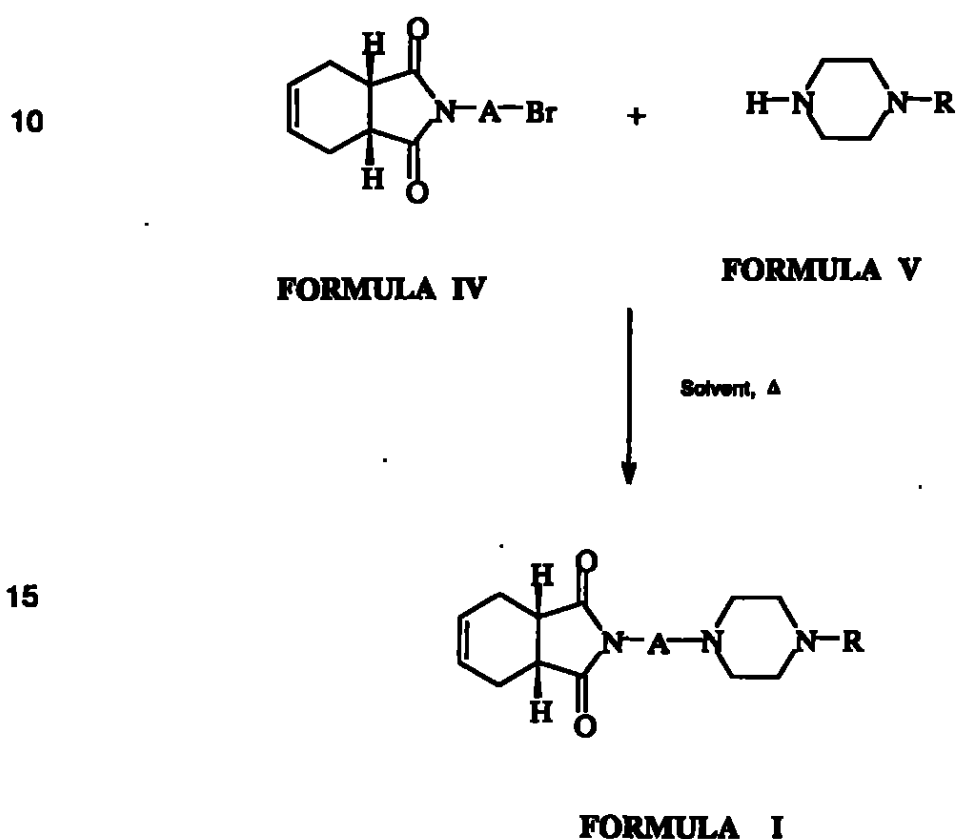
31

31
32

Scheme II

The compounds of the Formula I, wherein A and R are the same as defined above, can also be synthesized following the reaction sequence as shown in Scheme II, by condensation of 1-(ω-haloalkyl)-cis-3a,4,7,7a-
5 tetrahydrophthalimide of Formula IV, wherein A is the same as defined above, with 1-substituted piperazine of the Formula V, wherein R is the same as defined before.

SCHEME - II



32

32
33

Pharmaceutically acceptable, non toxic, acid addition salts of the compounds prepared according to the present invention having the utility of the free bases of Formula I may be formed with inorganic or organic acids, by methods well known in the art and may be used in place of the free bases.

- 5 Representative examples of suitable acids for formation of such acid addition salts are malic, fumaric, benzoic, ascorbic, pamolic, succinic, bismethylene, salicylic, methanesulphonic ethanedisulphonic, acetic, propionic, tartaric, citric, gluconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfamic, phosphoric, hydrobromic, sulfuric, hydrochloric,
10 and nitric acids, and the like.

The present invention also includes within its scope prodrugs of the compounds of Formula I. In general, such prodrugs will be functional derivatives of these compounds which are readily converted in vivo into the defined compounds. Conventional procedures for the selection and
15 preparation of suitable prodrugs are known.

The invention also includes the enantiomers, diastereomers, N-oxides, pharmaceutically acceptable salts, amides and polymorphic forms of these compounds, as well as metabolites having the same activity. The invention further includes pharmaceutical compositions comprising the molecules of
20 Formula I, or prodrugs, metabolites, enantiomers, diastereomers, N-oxides, pharmaceutically acceptable salts or polymorphic forms thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and optionally included excipients.

33

27
34

In yet another aspect, the invention is directed to methods for selectively blocking α_{1A} receptors by delivering in the environment of said receptors, e.g. to the extracellular medium (or by administering to a mammal possessing said receptors) an effective amount of the compounds of the
5 invention.

While the invention has been described by reference to specific embodiments, this was for purposes of illustration only. Numerous alternative embodiments will be apparent to those skilled in the art and are deemed to be within the scope of the invention.

10 The examples mentioned below demonstrate the general synthetic as well as the specific preparation for the preferred compound. The examples are given to illustrate the details of the invention and should not be constrained to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE

15 Preparation of 2-[3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isindole-1,3(2H)-dione.

Scheme I

A mixture of 1-amino-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]propane (0.498g, 2.0 mmol) and cis-1,2,3,6-tetrahydrophthalic anhydride (0.273g,
20 1.8mmol) was refluxed in pyridine (10ml) for about 5 hrs. After the reaction was over, solvent was removed under vacuum and the residue was dissolved in chloroform (25ml). The chloroform phase was washed with water (2 x

34

24
35

15ml), dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under vacuum. The crude compound so obtained was purified by column chromatography over silica gel (100-200 mesh) using chloroform as an eluent (yield = 0.502g, 72%).

- 5 The hydrochloride salt was prepared by the addition of molar quantity of ethereal hydrogen chloride solution to the ethereal solution of free base and collected the precipitated solid by filtration (m.p. 184-185°C).

Scheme II

- 10 A mixture of 1-(3-bromopropyl)-cis-3a, 4,7,7a-tetrahydrophthalimide (7.04g, 25.88 mmol), 1-(2-methoxyphenyl)piperazine hydrochloride (5.32g, 23.29 mmol), potassium carbonate (7.14g, 51.76mmol) and potassium iodide (0.026g, 1.55mmol) in N, N-dimethylformamide (27ml) was heated at 75-80°C for about 12 hours. After the reaction was over, solvent was evaporated under vacuum, residue was suspended in water (130ml) and extracted the
- 15 compound with dichloromethane (2 x 65ml). The combined dichloromethane layer was washed with water (2 x 30ml), dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated the solvent under vacuum to yield 8.308g (93%) of the crude base. The compound so obtained was converted into its hydrochloride salt (m. pt. 184-185°C).

- 20 An illustrative list of the compounds of the invention which were synthesised by one or more of the above described methods is now given.

35

35
36

Compound

- | No. | Name |
|-----|---|
| 1. | 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 184-185°C. |
| 2. | 2-[3-{4-(3-Chlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 221-223°C. |
| 3. | 2-[3-{4-(2-Methylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 186-187°C. |
| 4. | 2-[3-{4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 228-230°C. |
| 5. | 2-[3-{4-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 215-217°C. |
| 6. | 2-[3-{4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 203-204°C. |
| 7. | 2-[3-{4-(3,4-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 194-196°C. |
| 8. | 2-[3-{4-(2-Methoxy-5-fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 163-165°C. |
| 9. | 2-[3-{4-(2-Ethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 232.5-233.5°C. |
| 10. | 2-[3-{4-(2,4-Difluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 218.2-219°C. |
| 11. | 2-[3-{4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 221.9 - 222.7°C. |
| 12. | 2-[3-{4-(2-Methyl-5-chlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 231-232°C. |
| 13. | 2-[3-{4-(Phenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 231-232°C. |
| 14. | 2-[3-{4-(Benzyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 275-276°C. |
| 15. | 2-[3-{4-(Cinnamyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 263-265°C. |

36

26
37

- | No. | Name |
|-----|---|
| 16. | 2-[3-{4-(4-Nitrophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.259.5 - 261°C. |
| 17. | 2-[3-{4-(3-Chloro-4-methylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.248-249°C. |
| 18. | 2-[3-{4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.232-233°C. |
| 19. | 2-[3-{4-(Bis-4-fluorophenyl)methylpiperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.235-236°C. |
| 20. | 2-[3-{4-(2,4-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.210-211°C. |
| 21. | 2-[3-{4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.226-227°C. |
| 22. | 2-[3-{4-(2,6-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.223-224°C. |
| 23. | 2-[3-{4-(2-Isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.223-224°C. |
| 24. | 2-[3-{4-(2-Propoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.193-194°C. |
| 25. | 2-[3-{4-(2-n-Hexyloxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.165-166°C. |
| 26. | 2-[3-{4-(2,5-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 193-195°C. |
| 27. | 2-[3-{4-(4-tert-Butylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 264-265°C. |
| 28. | 2-[3-{4-(2-Methoxy-6-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.267-268°C. |
| 29. | 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.219-220°C. |
| 30. | 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}-2-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p. 184-185°C. |
| 31. | 2-[3-{4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride; m.p.246-248°C. |

37

All the melting points reported above are uncorrected and measured by an open capillary method using Buchi 535.

PHARMACOLOGICAL TESTING RESULTS

Receptor Binding Assay

5 Receptor binding assays were performed using native α -adrenoceptors. The affinity of different compounds for α_{1A} and α_{1B} adrenoceptor subtypes was evaluated by studying their ability to displace specific [^3H]prazosin binding from the membranes of rat submaxillary and liver respectively (*Michel et al, Br J Pharmacol, 98, 883-889 (1989)*). The
10 binding assays were performed according to *U'Prichard et al.(Eur J Pharmacol, 50:87-89 (1978))* with minor modifications.

Submaxillary glands were isolated immediately after sacrifice. The liver was perfused with buffer (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM ,10 mM EDTA pH 7.4). The tissues were homogenised in 10 volumes of buffer (Tris HCl 50
15 mM, NaCl 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7.4). The homogenate was filtered through two layers of wet gauze and filtrate was centrifuged at 500g for 10min. The supernatant was subsequently centrifuged at 40,000g for 45 min. The pellet thus obtained was resuspended in the same volume of assay buffer (Tris HCl 50 mM, EDTA 5mM, pH 7.4) and were stored at -70°C until the time
20 of assay.

The membrane homogenates (150-250 μ g protein) were incubated in 250 μ l of assay buffer (Tris HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7.4) at 24-25°C for

1h. Non-specific binding was determined in the presence of 300 nM prazosin. The incubation was terminated by vacuum filtration over GF/B fibre filters. The filters were then washed with ice cold 50mM Tris HCl buffer (pH 7.4). The filtermats were dried and bound radioactivity retained on filters was counted. The IC_{50} & K_d were estimated by using the non-linear curve fitting program using G Pad Prism software. The value of inhibition constant K_i was calculated from competitive binding studies by using Cheng & Prusoff equation (Cheng & Prusoff, *Biochem Pharmacol*, 1973,22: 3099-3108), $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$ where L is the concentration of [^3H]prazosin used in the particular experiment (Table I).

In Vitro Functional Studies

In order to study selectivity of action of these compounds towards different α -adrenoceptor subtypes, the ability of these compounds to antagonise α_1 – adrenoceptor agonist induced contractile response on aorta (α_{1D} prostate (α_{1A} and spleen (α_{1B}) was studied. Aorta and spleen tissues were isolated from urethane anaesthetised (1.5gm/kg) male wistar rats. Isolated tissues were mounted in organ bath containing Krebs Henseleit buffer of following composition (mM) : NaCl 118; KCl 4.7; $CaCl_2$ 2.5; $MgSO_4$ 7H₂O 1.2; $NaHCO_3$ 25; KH_2PO_4 1.2; glucose 11.5. Buffer was maintained at 37°C and aerated with a mixture of 95% O₂ and 5% CO₂. A resting tension of 2g (aorta) or 1g (spleen and prostate) was applied to tissues. Contractile response was monitored using a force displacement transducer and recorded on chart recorders. Tissues were allowed to equilibrate for 2 hours. At the end

40

of equilibration period, concentration response curves to norepinephrine (aorta) and phenylephrine (spleen and prostate) were obtained in absence and presence of tested compound (at concentration of 0.1, 1 and 10 mM). Antagonist affinity was calculated and expressed as pK_B values in Table II.

In Vivo Uroselectivity Study:

In order to assess the uroselectivity in vivo, the effects of these compounds were studied on mean arterial pressure (MAP) and intraurethral pressure (IUP) in conscious beagle dogs as per the method of Brune et. al. (Pharmacol 1996, 53 :356-368). Briefly, male dogs were instrumented for chronic continuous measurement of arterial blood pressure by implanting a telemetry transmitter (TL11M2-D70-PCT, Data Sci. International, St. Paul, MN. USA) into the femoral artery, two weeks prior to the study. During the recovery period, the animal was acclimatized to stay in the sling restraint. On the day of testing, overnight fasted animal was placed in the sling restraint. A Swan-Ganz. Balloon tipped catheter was introduced into the urethra at the level of prostate and the balloon was inflated (Brune. et. al. 1996). After recording the base line readings, effect of 16 $\mu\text{g/kg}$, phenylephrine (i.v.) on MAP and IUP was recorded. The response of phenylephrine to MAP and IUP were recorded at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 and 24 hours after the oral administration of vehicle or the test drug. The changes in MAP was recorded online using Dataquest Software (Data Sci. International, St. Paul, MN. USA) and IUP was recorded on a Grass Polygraph (Model 7, Grass Instruments, USA). The change in phenylephrine response on MAP and IUP administration after the

40

39
41

test drug administration was calculated as percent change of that of control values. Area under curve was calculated and the ratio of the values for MAP and IUP was used for calculating the uroselectivity (Table III)

Table I: Radioligand Binding Studies

5 Affinity of compounds for Alpha -1 adrenoreceptor subtypes.

Compound No.	$\alpha_1 A$ (Rat submaxillary) KI (nM)	$\alpha_1 B$ (Rat liver) KI (nM)	Selectivity $\alpha_1 B/\alpha_1 A$
01	0.8	73	91
02	83	398	4.8
03	32.5	168	5
04	80	363	4.5
05	259	>500	2
06	36	469	13
07	183	>500	2.7
08	0.34	29	85
09	0.3	62	207
10	62	165	2.7
11	0.13	19	146
12	8.66	51.3	5.9
13	6.3	384	61
14	>500	>500	1
15	>500	>500	1
16	>500	>500	1
17	48	37	0.78
18	10	271	27
19	5.26	81	15
20	48.8	>500	11
21	>500	>500	1
22	208	>500	2.4
23	0.16	28	175
24	0.24	28	117
25	3.3	>500	>151
26	38	>500	13
27	>500	>500	1
28	>500	>500	1
29	3.45	708	205
30	48	611	13
31	2.1	232	110

41

40
42

Table II:

In Vitro Functional Assays:

Compound No.	α Adrenoceptor Subtype (pK _B)			Selectivity	
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{1A}/α_{1D}	α_{1A}/α_{1B}
01	9.27	7.66	8.64	4	41
08	8.93	8.40	9.05	-1.31	3.4
09	9.17	7.8	8.6	3.8	23
11	9.95	8.28	8.76	15	47
13	8.04	6.09	7.29	5.6	89
23	9.94	7.71	9.91	1	170
24	10.4	7.85	9.27	13	355
25	8.90	7.17	9.00	-1.26	54
29	7.06	5.8	7.47	-2.57	18
31	8.3	ND	7.79	3.24	

5

Table III: In Vivo Uroselectivity Studies in Conscious Beagle Dogs

Compound No.	Dose (μ g/kg)	Route	Area Under Curve		Uroselectivity Ratio
			MAP	IUP	IUP/MAP
01	100	p.o	93	514	5.54
11	10	p.o	10	661	66
23	3	p.o	197	790	4
24	3	p.o.	68	522	7.6

10

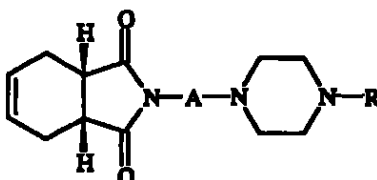
While the present invention has been described in terms of its specific embodiments, certain modifications and equivalents will be apparent to those skilled in the art and are intended to be included within the scope of the present invention.

42

41
43**WE CLAIM:**

1. A compound having the structure of Formula I

5



10

FORMULA - I

- its pharmaceutically acceptable salts, amides, enantiomers, diastereomers, N-oxides, prodrugs, metabolites or their polymorphs, wherein A is a straight or branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl, mono- or disubstituted phenyl group substituted with the substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, trifluoromethyl, nitro, trifluoroalkoxy group, or (dihalodiphenyl) methyl,
2. The compound according to claim 1 wherein halogen is selected from the group consisting of chloro, fluoro, iodo; C₁-C₆ alkyl is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, and C₁-C₆ alkoxy is selected from the group consisting of methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, and hexyloxy.
3. The compounds according to claim 1 selected from the group consisting of:
- 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 01).
 - 2-[3-{4-(3-Chlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 02).
 - 2-[3-{4-(2-Methylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 03).

25

43

42
44

- 2-[3-{4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 04).
- 2-[3-{4-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 05).
- 2-[3-{4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 06).
- 2-[3-{4-(3,4-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 07).
- 2-[3-{4-(2-Methoxy-5-fluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 08).
- 2-[3-{4-(2-Ethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 09).
- 2-[3-{4-(2,4-Difluorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 10).
- 2-[3-{4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 11).
- 2-[3-{4-(2-Methyl-5-chlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 12).
- 2-[3-{4-(Phenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 13).
- 2-[3-{4-(Benzyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 14).
- 2-[3-{4-(Cinnamyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 15).
- 2-[3-{4-(4-Nitrophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 16).
- 2-[3-{4-(3-Chloro-4-methylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 17).
- 2-[3-{4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 18).
- 2-[3-{4-(Bis-4-fluorophenyl)methylpiperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 19).
- 2-[3-{4-(2,4-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 20).

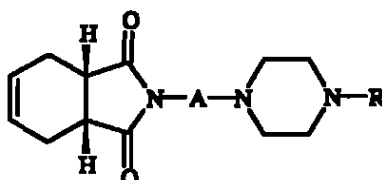
44

49
45

- 2-[3-{4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 21).
- 2-[3-{4-(2,6-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 22).
- 2-[3-{4-(2-Isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 23).
- 2-[3-{4-(2-Propoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 24).
- 2-[3-{4-(2-n-Hexyloxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 25).
- 2-[3-{4-(2,5-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 26).
- 2-[3-{4-(4-tert-Butylphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 27).
- 2-[3-{4-(2-Methoxy-6-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 28).
- 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 29).
- 2-[3-{4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl}-2-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 30).
- 2-[3-{4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Compound 31).

4. A method of selectively antagonizing α_1 -adrenergic receptors in a mammal comprising administering to said mammal a compound having the structure of Formula I

5



10

FORMULA - I

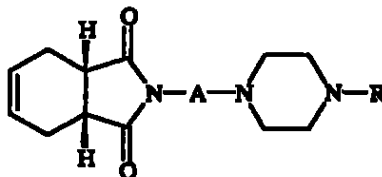
45

44
46

its pharmaceutically acceptable salts, amides, enantiomers, diastereomers, N-oxides, prodrugs, metabolites or their polymorphs, wherein A is a straight or branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl, mono- or disubstituted phenyl group substituted with the substituents
5 independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, nitro, trifluoroalkoxy group, or (dihalodiphenyl) methyl.

5. A method for treating benign prostatic hyperplasia in a mammal
10 comprising administering to said mammal a compound having the structure of Formula I

15



FORMULA - I

20 its pharmaceutically acceptable salts, amides, enantiomers, diastereomers, N-oxides, prodrugs, metabolites or their polymorphs, wherein A is a straight or branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl, mono- or disubstituted with the substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy,
25 trifluoromethyl, nitro, trifluoroalkoxy group, or (dihalodiphenyl) methyl.

6. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutical acceptable carrier.

7. A method of selectively antagonizing α_1 -adrenergic receptors in a
30 mammal comprising the step of administering to the said mammal the pharmaceutical composition according to claim 6.

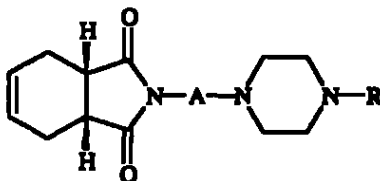
46

48
47

8. A method for treating benign prostatic hyperplasia in a mammal comprising the step of administering to the said mammal the pharmaceutical composition according to claim 6.

9. A process for preparing a compound of Formula I

5



10

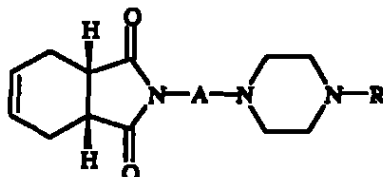
FORMULA - I

or its pharmaceutically acceptable salts, amides, enantiomers, diastereomers, N-oxides, prodrugs, metabolites or their polymorphs, wherein A is a straight or branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl, mono- or disubstituted phenyl group substituted with the substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, trifluoromethyl, nitro, trifluoroalkoxy group, or (dihalodiphenyl) methyl, which comprises reacting a compound of Formula II, with piperazine derivatives of Formula III, as shown in Scheme I wherein A and R are the same as defined above.

15

20

10. A process for preparing a compound of Formula I



25

FORMULA - I

or its pharmaceutically acceptable salts, amides, enantiomers, diastereomers, N-oxides, prodrugs, metabolites or their polymorphs, wherein A is a straight or

47

- 46
48
- 5 branched C₁-C₄ alkyl chain; R is cinnamyl, benzyl, substituted benzyl, phenyl, mono- or disubstituted phenyl group substituted with the substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, trifluoromethyl, nitro, trifluoroalkoxy group or (dihalodiphenyl) methyl, which comprises reacting 1-(ω-haloalkyl)cis-3a,4,7,7a-tetrahydrophthalimide of Formula IV, wherein A is the same as defined above, with a compound of Formula V, wherein R is the same as defined above, as shown in Scheme II.

47
49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/02261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/48 A61K31/40 A61P13/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	U. V. KRGAONKAR ET AL.: "Synthesis of N-'3-(4-Aryl-1-piperazinyl)propyl-4,4-bis (4-methoxyphenyl)piperidin-2,6-diones/Tetrahydrophthalimides/Camphorimides as Sedatives" J. INDIAN. CHEM. SOC., vol. LX, no. 9, 1983, pages 874-876, XP001062943 cited in the application table 1	1,2
X	R. N. ZAGIDULLIN: "N-(.beta.-Aminoethyl)piperazine and its derivatives in aminomethylation reactions" ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 61, no. 1, 1991, pages 247-253, XP001062785 * compound of formula VIIIB *	1,2
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2002

Date of mailing of the international search report

03/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 831 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herz, C

49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 01/02261

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 090 809 A (N. ANAND ET AL.) 18 July 2000 (2000-07-18) cited in the application claims 1-8	1-10
Y	US 6 083 950 A (N. ANAND ET AL.) 4 July 2000 (2000-07-04) cited in the application claims 1-8	1-10
A	WO 98 51298 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 19 November 1998 (1998-11-19) claims 1-25	1-10
A	EP 0 711 757 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15 May 1996 (1996-05-15) claims 1-22	1-10
X	R. N. ZAGIDULLIN: "N-(.beta.)-Ethylaminopiperazine) and its derivatives in a Mannich reaction" KHIM. VYSOKOMOL. SOEDIN. NEFTEKHIM., 1973, pages 44-45, XP001062241 * compounds of formula 14 *	1,2
A	B. KENNY ET AL.: "Pharmacological Options in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia" J. MED. CHEM., vol. 40, no. 9, 1997, pages 1293-1315, XP002195160 tables 3-17	1-10
A	AT 387 773 B (BRISTOL-MEYERS CO.) 10 March 1989 (1989-03-10) claims 1-14	1-10
A	US 4 524 206 A (J. S. NEW, J. P. YEVICH). 18 June 1985 (1985-06-18) cited in the application claims 1-23	1-10
A	US 4 479 954 A (N. HIROSE ET AL.) 30 October 1984 (1984-10-30) claims 1-43	1-10
A	US 4 598 078 A (K. ISHIZUMI ET AL.) 1 July 1986 (1986-07-01) cited in the application claims 1-18	1-10
A	EP 0 109 562 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 30 May 1984 (1984-05-30). claims 1-7	1-10
	-/-	

49
57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/02261

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 111 226 A (EISAI CO., LTD.) 20 June 1984 (1984-06-20) claims 1-42	1-10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 126, 13 June 1984 (1984-06-13) & JP 59 036661 A (EISAI CO., LTD.) abstract	1-10

51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6090809 A	18-07-2000	US 6083950 A	04-07-2000
		AU 1979799 A	14-02-2000
		AU 4641099 A	14-02-2000
		BR 9912318 A	02-05-2001
		CN 1318052 T	17-10-2001
		CZ 20010235 A3	15-08-2001
		EP 1097134 A1	09-05-2001
		HU 0102980 A2	28-12-2001
		WO 0005206 A1	03-02-2000
		WO 0005205 A1	03-02-2000
		PL 345562 A1	17-12-2001
		SK 932001 A3	06-08-2001
US 6083950 A	04-07-2000	US 6090809 A	18-07-2000
WO 9851298 A	19-11-1998	AU 7366998 A	08-12-1998
		BR 9809804 A	27-06-2000
		CN 1264300 T	23-08-2000
		EP 0984777 A1	15-03-2000
		HU 0100048 A2	30-07-2001
		NO 995518 A	11-01-2000
		PL 342518 A1	18-06-2001
		TR 9902971 T2	21-03-2001
		US 6071915 A	06-06-2000
		WO 9851298 A1	19-11-1998
		US 6303594 B1	16-10-2001
		ZA 9803968 A	11-11-1999
EP 711757 A	15-05-1996	US 5688795 A	18-11-1997
		AU 3459995 A	16-05-1996
		BR 9505107 A	09-09-1997
		CA 2162089 A1	09-05-1996
		CN 1136039 A	20-11-1996
		CZ 9502910 A3	11-09-1996
		EP 0711757 A1	15-05-1996
		FI 955376 A	09-05-1996
		HU 73843 A2	30-09-1996
		JP 8208614 A	13-08-1996
		NO 954453 A	09-05-1996
		NZ 280396 A	26-05-1997
		PL 311261 A1	13-05-1996
		SG 70950 A1	21-03-2000
		TR 960469 A2	21-07-1996
AT 387773 B	10-03-1989	US 4524206 A	18-06-1985
		AT 291584 A	15-08-1988
		AU 581858 B2	09-03-1989
		AU 3287084 A	30-05-1985
		BE 900555 A1	11-03-1985
		CA 1285564 A1	02-07-1991
		CH 660484 A5	30-04-1987
		CS 8406721 A2	17-12-1987
		CS 8507792 A2	17-12-1987
		CY 1538 A	16-11-1990
		DD 224593 A5	10-07-1985
		DE 3433327 A1	28-03-1985
		DK 171990 B1	08-09-1997
		ES 535780 D0	01-04-1986

51
53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AT 387773	B	ES 8605797 A1	16-09-1986
		FI 843522 A ,B,	13-03-1985
		FR 2555585 A1	31-05-1985
		GB 2146333 A ,B	17-04-1985
		GR 80320 A1	14-01-1985
		HK 84590 A	25-10-1990
		HU 36116 A2	28-08-1985
		IE 58020 B1	30-06-1993
		IL 72854 A	31-03-1988
		IT 1196250 B	16-11-1988
		JP 1922135 C	07-04-1995
		JP 6047586 B	22-06-1994
		JP 60084282 A	13-05-1985
		KR 8900566 B1	21-03-1989
		LU 85537 A1	29-04-1985
		NL 8402769 A	01-04-1985
		NO 843579 A ,B	13-03-1985
		NZ 209480 A	08-01-1988
		OA 7809 A	20-11-1986
		PT 79187 A ,B	01-10-1984
		SE 463368 B	12-11-1990
		SE 8404552 A	13-03-1985
		SU 1384199 A3	23-03-1988
		YU 156384 A1	28-02-1987
		YU 210386 A1	31-12-1987
		ZA 8407065 A	24-04-1985
US 4524206	A	18-06-1985	
		AT 387773 B	10-03-1989
		AT 291584 A	15-08-1988
		AU 581858 B2	09-03-1989
		AU 3287084 A	30-05-1985
		BE 900555 A1	11-03-1985
		CA 1285564 A1	02-07-1991
		CH 660484 A5	30-04-1987
		CS 8406721 A2	17-12-1987
		CS 8507792 A2	17-12-1987
		CY 1538 A	16-11-1990
		DD 224593 A5	10-07-1985
		DE 3433327 A1	28-03-1985
		DK 171990 B1	08-09-1997
		ES 535780 D0	01-04-1986
		ES 8605797 A1	16-09-1986
		FI 843522 A ,B,	13-03-1985
		FR 2555585 A1	31-05-1985
		GB 2146333 A ,B	17-04-1985
		GR 80320 A1	14-01-1985
		HK 84590 A	25-10-1990
		HU 36116 A2	28-08-1985
		IE 58020 B1	30-06-1993
		IL 72854 A	31-03-1988
		IT 1196250 B	16-11-1988
		JP 1922135 C	07-04-1995
		JP 6047586 B	22-06-1994
		JP 60084282 A	13-05-1985
		KR 8900566 B1	21-03-1989
		LU 85537 A1	29-04-1985
		NL 8402769 A	01-04-1985
		NO 843579 A ,B	13-03-1985

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4524206	A		NZ 209480 A	08-01-1988
			OA 7809 A	20-11-1986
			PT 79187 A ,B	01-10-1984
			SE 463368 B	12-11-1990
			SE 8404552 A	13-03-1985
			SU 1384199 A3	23-03-1988
			YU 156384 A1	28-02-1987
			YU 210386 A1	31-12-1987
		ZA 8407065 A	24-04-1985	
US 4479954	A	30-10-1984	JP 1603541 C	04-04-1991
			JP 2029671 B	02-07-1990
			JP 57197265 A	03-12-1982
			BE 893378 A1	01-12-1982
			CA 1211436 A1	16-09-1986
			CH 649287 A5	15-05-1985
			DE 3220262 A1	16-12-1982
			DK 241982 A	30-11-1982
			ES 512642 D0	01-09-1983
			ES 8308548 A1	01-12-1983
			ES 523205 D0	16-02-1985
			ES 8503343 A1	01-06-1985
			ES 537721 D0	16-10-1985
			ES 8601156 A1	16-02-1986
			FR 2506771 A1	03-12-1982
			GB 2101590 A ,B	19-01-1983
			IT 1151781 B	24-12-1986
			KR 8701027 B1	25-05-1987
			KR 8800450 B1	06-04-1988
			KR 8800451 B1	06-04-1988
			NL 8202173 A	16-12-1982
			PH 19837 A	22-07-1986
			PH 19291 A	04-03-1986
			PH 19276 A	21-02-1986
			PH 19272 A	21-02-1986
			SE 450894 B	10-08-1987
			SE 8203272 A	30-11-1982
US 4598078	A	01-07-1986	JP 1639107 C	18-02-1992
			JP 3004069 B	22-01-1991
			JP 59076059 A	28-04-1984
			AT 29255 T	15-09-1987
			CA 1230597 A1	22-12-1987
			DE 3373306 D1	08-10-1987
			EP 0109562 A1	30-05-1984
EP 109562	A	30-05-1984	JP 1639107 C	18-02-1992
			JP 3004069 B	22-01-1991
			JP 59076059 A	28-04-1984
			AT 29255 T	15-09-1987
			CA 1230597 A1	22-12-1987
			DE 3373306 D1	08-10-1987
			EP 0109562 A1	30-05-1984
			US 4598078 A	01-07-1986
EP 111226	A	20-06-1984	JP 1720039 C	14-12-1992
			JP 4009782 B	21-02-1992
			JP 59095267 A	01-06-1984

53
55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

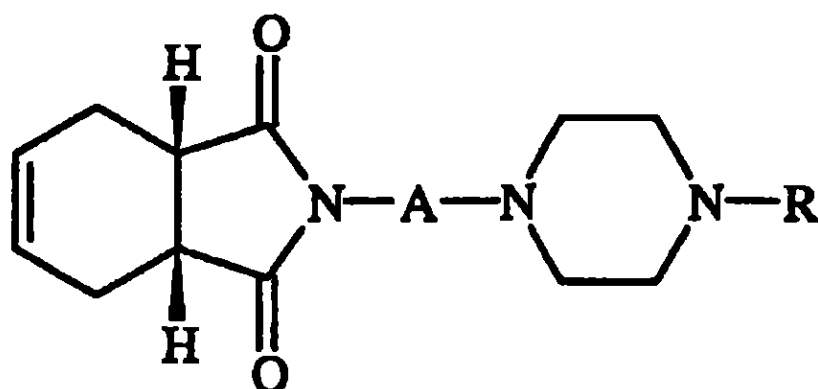
International Application No
PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 111226	A	AT 29716 T	15-10-1987
		CA 1257596 A1	18-07-1989
		DE 3373652 D1	22-10-1987
		EP 0111226 A1	20-06-1984
		US 4567180 A	28-01-1986
JP 59036661	A	28-02-1984	NONE

55

Arte final .
Fiche de 12 X 12 .

55
57

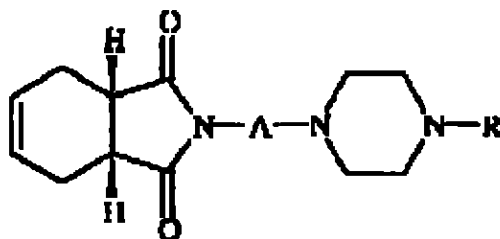


57

DERIVADOS DE PIPERAZINA 1,4-DISUSTITUIDA ÚTILES COMO
BLOQUEADORES DEL ADRENOCEPTOR ALFA₁ URO-SELECTIVO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con ciertos derivados de piperazina 1,4-disustituída de la fórmula I..



Fórmula I

Y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables que tienen una excelente actividad antagonista del adenoreceptor- α_1 uroselectivo que excede la de aquellos compuestos previamente descritos.

Los compuestos de la presente invención mantienen la promesa de tratar los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH). La invención también se

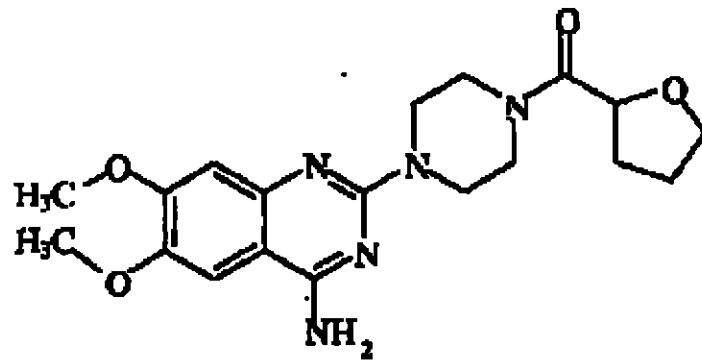
relaciona con métodos para la elaboración de los compuestos novedosos, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y el método para tratar los síntomas de la hiperplasia prostática benigna utilizando los compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

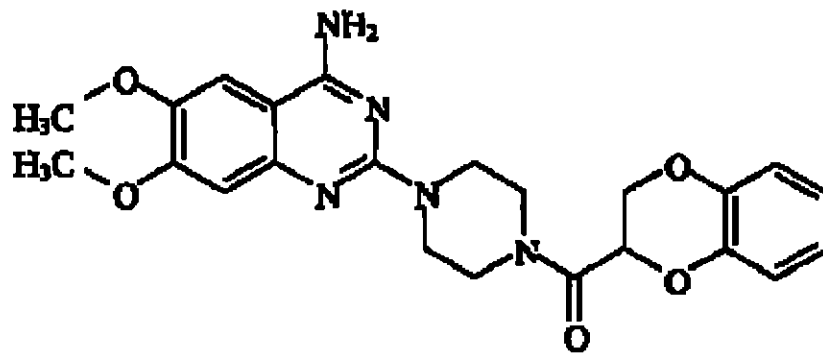
La hiperplasia prostática benigna (BPH) es una enfermedad común en los barones mayores y un porcentaje sustancial de hombres con BPH desarrollan una obstrucción de la vejiga. La obstrucción causada por el BHP se considera atribuible a dos componentes principales, es decir, un componente estático relacionado con el agrandamiento de la masa de tejido prostático y un componente dinámico que involucra la contracción excesiva de la próstata y la uretra. La mayoría de las terapias exitosas están basadas en un antagonismo con el receptor α -adrenérgico y con modulación de los niveles de andrógeno mediante los inhibidores de 5α -reductasa, los inhibidores de 5α -reductasa son de efectividad limitada en términos de alivio sintomático y urodinámico inmediato, los antagonistas de los receptores α_1 -

adrenérgicos parecen ser mucho más efectivos y suministran mejoras sintomáticas subjetivas inmediatas y son, por lo tanto, las modalidades preferidas del tratamiento en el control de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna. Los adrenoreceptores α_1 también están presentes en los vasos sanguíneos y juegan un papel importante en la regulación de la presión sanguínea. De esta forma los antagonistas de los adrenoreceptores α_1 son de importancia particular en la medida en que ellos fueron originalmente desarrollados como agentes hipertensivos y probablemente también tienen un efecto benéfico sobre la distribución de lípido y la resistencia a la insulina, que está comúnmente asociada con las hipertensiones esenciales.

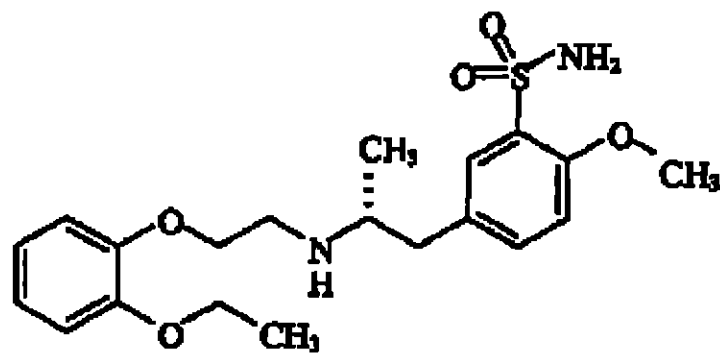
La mayoría de las drogas a menudo utilizadas para BTH son los antagonistas de los adrenoreceptores α_1 de prolongada acción, terazosina, doxazosina y tamsulosina, como se muestra adelante:



TERASOZINA



DOXAZOSINA



(R) - (-) -TAMSULOSINA

Sin embargo, estas drogas están asociadas con los efectos colaterales vasculares (por ejemplo hipertensión postural, síncope, mareo, dolor de cabeza, etc. debido a la falta de selectividad de acción entre los adrenoreceptores- α_1 prostático y vascular.

Durante la pasada década se dio una investigación intensiva para los antagonistas del adrenoreceptor- α_1 "uroselectivo" para BPH, el cual evitaría los efectos colaterales cardiovasculares, asociados con las drogas habitualmente utilizadas. Claramente, los antagonistas del adrenoreceptor- α_1 que poseen inherentemente mayor selectividad para los α_1 -adrenoreceptores prostáticos ofrecen el potencial de beneficios urodinámicos incrementados. Esto subraya la importancia del descubrimiento de los antagonistas que le conferirán mejora urodinámica sin los efectos colaterales asociados con las drogas existentes.

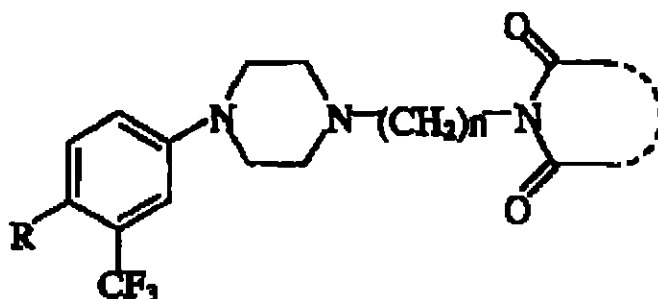
Recientemente, tres subtipos de receptores- α_1 a saber el α_{1A} , α_{1B} , y el α_{1D} se han identificado los cuales pueden suministrar un desarrollo clave para mejorar la selectividad farmacológica de los bloqueadores α_1 . Estos

subtipos tienen diferente distribución de tejido con los receptores α_{1A} que predominan en el tejido del tracto urinario inferior y con menos prevalencia en el vascular. Esto hace posible desarrollar agentes con acción selectiva contra los estados urodinámicos patológicos. Un antagonista- α_{1A} uro-selectivo podría tener mayor eficacia si el escalamiento de la dosis no se limita a los efectos colaterales cardiovasculares y se pudiera lograr un bloqueo más completo de los adrenoreceptores- α_1 prostáticos. Los compuestos se han evaluado para potencia contra los agonistas o el incremento inducido por estímulo en la presión de la uretra con relación a la reducción de la presión sanguínea o el bloqueo de la presión sanguínea inducida por los agonistas. Muchos antagonistas selectivos se han descrito por Hieble et al en Exp opin Invest Drugs; 6, 367-387 (1997) y por Kenny et. Al. En J. Med. Chem.; 40 1293 - 1315 (1997). Las relaciones de la actividad de la estructura en muchas de estas series estructurales se han estudiado en detalle y se han identificado numerosos compuestos altamente selectivos.

La presente invención está dirigida al desarrollo de antagonistas- α_1 novedosos, a saber, compuestos de

piperazina 1,4-disustituida, con mayor selectividad de acción contra los adrenocceptores α_1A y los cuales ofrecerían así alivio de los síntomas del BPH.

Existen muchas reseñas en la literatura acerca de las actividades farmacológicas asociadas con las fenil piperazinas, Eur. J. Med. Chem. - química t erapéutica, 12, 173 - 176 (1977), que describen las trifluorometil fenil piperazinas sustituidas que tienen cadenas laterales de alquilo ciclo imido mostradas a continuación.



Estos compuestos son agentes anorécticos potenciales sin efectos colaterales CNS. Otros compuestos relacionados que se han preparado como agentes ansiolíticos, neurolépticos, antidiabéticos, y antialérgicos se describen en las siguientes referencias:

- Yukihiro et al; PCT Appl. WO 98/37893 (1998).
- Steen et al; J. Med. Chem., 38,4303-4308 (1995).
- Ishizumi et AL. Chem. Pharm. Bull; 39 (9), 2288-2300 (1991).
- Kitaro et al; JP 02-235865 (1990).
- Ishizumi et al; US 4,598,078 (1986).
- New et. al; J. Med. Chem, 29,1476-1482 (1986).
- Shigeru et AL, JP 60-204784 (1985).
- New et AL, US 4,524,206 (1985).

La síntesis y la farmacología de algunas 2-[3-(4-aril-1-piperazinil)propil]-1H-benz(de) isoquinolin-1,3-(2H)-dionas/2,5-pirrolidinodionas (J. Indian. Chem Soc., Vol., LXIII, 529-530 (1986), de N-(N⁴-aril-N1-piperozinilmetil)-4-(4-metoxifenil)piperidina-2,6-dionas [J. Indian. Chem Soc., Vol. LV, 819-821 (1978)], y de N-(N⁴-arilpiperazinilalquil)-eftalimidas (J. Indian. Chem Soc., Vol. LVI, 1002-1005 (1979)] se han reportado. Los compuestos exhiben actividad antihipertensiva supresora de CNS en experimentos con animales.

Sin embargo, ninguna de las referencias anteriormente mencionadas describe o sugiere la actividad

del adrenoceptor- α_1 selectivo de los compuestos descritos allí y así no surgirá la utilidad en el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

La síntesis del 1-(4-arilpiperazin-1-il)N-(α , ω -dicarboxímido)]-alcanos útiles como bloqueadores del adrenoceptor- α_1 uroselectivo como se describe en la patente estadounidense No. 6,083,950 y 6,090,809. Estos compuestos tienen buena actividad y selectividad α_1 -adrenérgica y uno de los compuestos está en la fase de ensayo clínico II.

Ahora se ha descubierto que la modificación estructural de estos compuestos de glutalimida a tetrahidroftalimida mejora la actividad bloqueadora del adrenoceptor y también incrementa grandemente la selectividad para el α_{1A} en comparación con la actividad bloqueadora del adrenoceptor α_{1B} , un requisito esencial para que los compuestos sean buenos candidatos para el tratamiento de BPH.

65
67

OBJETOS DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es suministrar derivados de arilpiperazina novedosos que exhiban mayor potencia de bloqueo de α_{1A} -adrenérgico y más selectividad que los compuestos conocidos disponibles y que son útiles para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

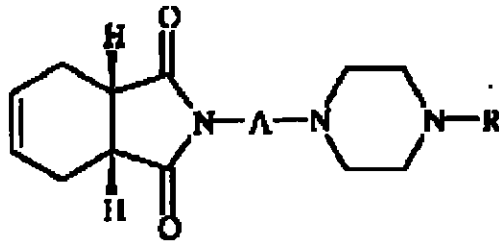
Es también un objeto de la invención suministrar un método de síntesis de los compuestos novedosos.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar composiciones que contienen los compuestos novedosos que son útiles en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los objetivos anteriormente mencionados se logran mediante una clase novedosa de derivados de piperazina de la fórmula general I, como se muestra adelante,

67



Fórmula I

Sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas, enantiómeros, distereómeros, N-óxidos, prodrogas, metabolitos o sus polimorfos, en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, grupo fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo.

El halógeno de fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste de cloro, flúor, yodo; el alquilo C₁-C₆ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo; y el alcoxi C₁-C₆ se puede seleccionar de metoxi, etoxi, N-propoxi, isopropoxi, o heliloxi.

La presente invención también suministra composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Estos compuestos comprenden una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de fórmula I, o una cantidad efectiva de al menos una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable de esta, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una lista ilustrativa de compuestos particulares de la invención se da adelante:

Compuesto

- | No. | Nombre |
|-----|--|
| 1. | 2-[3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; |
| 2. | 2-[3-(4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il)propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; |
| 3. | 2-[3-(4-(2-Metilfenil)piperazin-1-il)propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[isoindol-1,]3(2H)-diona; |

4. 2-[3-{4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona;
5. 2-[3-{4-(3-Trifluorometilfenil)piperazin-1-
il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;
6. 2-[3-{4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona;
7. 2-[3-{4-(3,4-Dimetilfenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
8. 2-[3-{4-(2-Metoksi-5-fluorofenil)piperazin-1-
il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;
9. 2-[3-{4-(2-Metilfenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona;
10. 2-[3-{4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

11. 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

12. 2-[3-{4-(2-Mmetil-5-cclorofenil)piperazin-1-
il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;

13. 2-[3-{4-(Fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-
tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona;

14. 2-[3-{4-(Benzil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-
tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona;

15. 2-[3-{4-(Cinnamil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-
tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

16. 2-[3-{4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

17. 2-[3-{4-(3-Ccloro-4-mmetilfenil)piperazin-1-
il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;

78
72

18. 2-[3-{4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

19. 2-[3-{4-(Bis-4-fluorofenil)metilpiperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

20. 2-[3-{4-(2,4-Diclorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

21. 2-[3-{4-(2,4-Dimetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

22. 2-[3-{4-(2,6-Dimetilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

23. 2-[3-{4-(2-isopropoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

24. 2-[3-{4-(2-Propoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

72

77
73

25. 2-[3-{4-(2-n-Hexiloxifenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

26. 2-[3-{4-(2,5-Dimetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

27. 2-[3-{4-(4-tert-Butilfenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

28. 2-[3-{4-(2-Mmetoxi-6-hidroxiifenil)piperazin-1-
il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;

29. 2-[3-{4-(2-Mmetoxifenil)piperazin-1-il}-3-
mmetilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;

30. 2-[3-{4-(2-Mmetoxifenil)piperazin-1-il}-2-
mmetilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona;

31. 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}-3-
mmetilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona

73

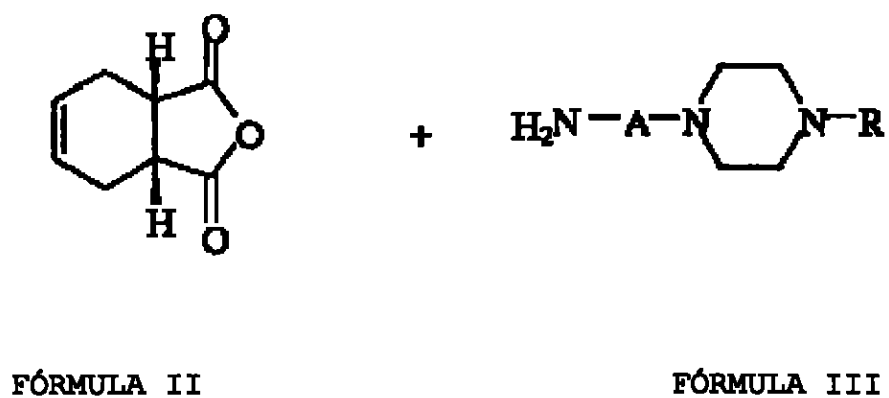
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una de las secuencias de reacción (esquemnas I y II) mostrados adelante para producir compuestos de la fórmula I en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, grupo fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo.

Esquema I

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante condensación de los derivados de piperazina de la fórmula III con el anhídrido de la fórmula II, en donde A y R son iguales como se definió anteriormente, preferiblemente en un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, N-butanol, benceno y xileno mientras refluyen.

Esquema I

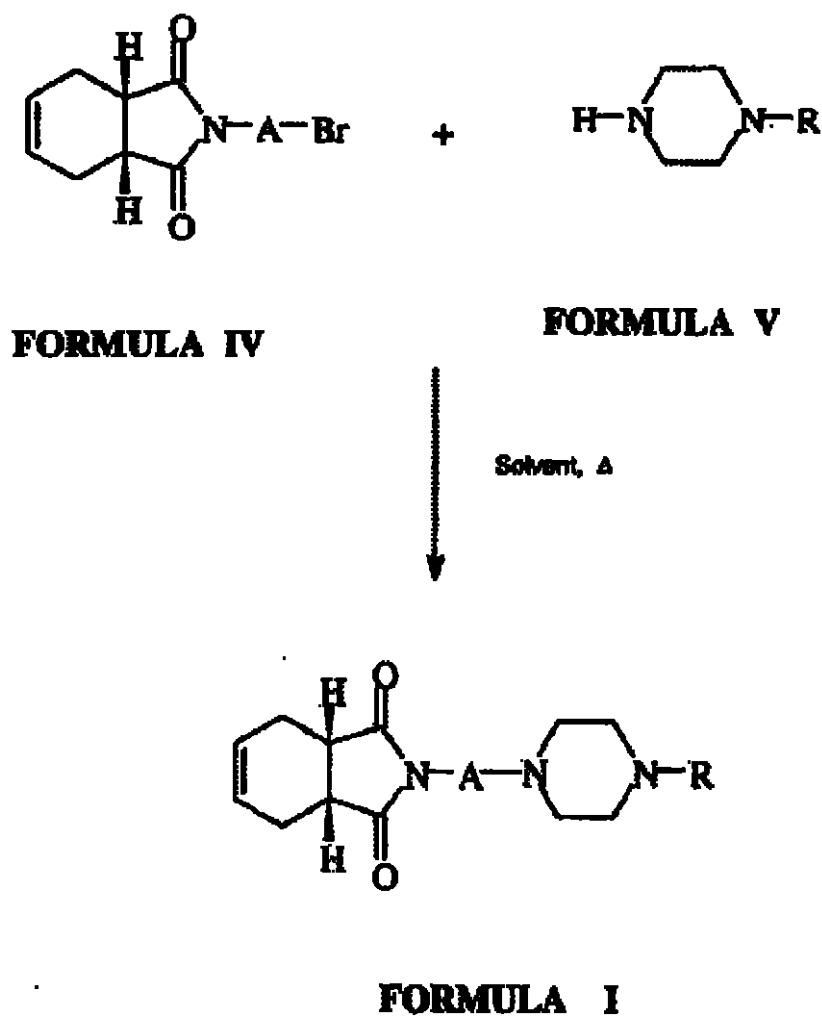


Esquema II

Los compuestos de fórmula I, en donde A y R son iguales a como se definió anteriormente, también se

pueden sintetizar siguiendo las secuencias de reacción como se muestran en el esquema II, mediante condensación del 1-(ω-haloalquilo)-cis-3a,4,7,7a-tetrahidroftalamida de fórmula IV, en donde A es igual a como se definió anteriormente, con piperazina 1-sustituída de la fórmula V, en donde R es igual a como se definió anteriormente.

Esquema II



75
77

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, no tóxicas de los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención que tienen la utilidad de las bases libres de la fórmula I se pueden formar con ácidos inorgánicos u orgánicos, mediante métodos bien conocidos en la técnica y se pueden utilizar en lugar de las bases libres. Ejemplos representativos de ácidos adecuados para la formación de tales sales de adición ácida son los ácidos málico, fumárico, benzoico, asocórbico, pamoico, succínico, bismetileno, salicílico, metanodisulfónico, etanodisulfónico, acético, protónico, tartárico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfámico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, clorhídrico, y nítrico, y similares.

La presente invención también incluye dentro del alcance prodrogas de los compuestos de fórmula I. en general, tales prodrogas serán derivados funcionales de estos compuestos que son fácilmente convertidos in vivo en los compuestos definidos. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de las prodrogas adecuadas son conocidos.

77

La invención también incluye los enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y formas polimórficas de estos compuestos, así como también metabolitos que tienen la misma actividad. La invención incluye además composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de la fórmula I, o prodrogas, metabolitos, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o formas polimórficas de estos, en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes opcionalmente incluidos.

En aún otro aspecto, la invención está dirigida a métodos para bloquear selectivamente los receptores α_{1A} al suministrar el ambiente de dichos receptores, por ejemplo, a medio extracelular (o administrar a un mamífero que posea dichos receptores) una cantidad efectiva de los compuestos de la invención.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a modalidades específicas, esto se hizo con propósitos solo ilustrativos. Numerosas modalidades alternativas serán

evidentes para aquellos expertos en la técnica y se considerarán dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos mencionados adelante demuestran la síntesis general así como también la preparación específica de los compuestos preferidos. Los ejemplos son dados para ilustrar los detalles de la invención y no se deben restringir para limitar el alcance de la presente invención. -

EJEMPLO

Preparación de 2-[3-{4-(2-metoxifenil)piperazina-1-il]-3a,4,7,7a,-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

Una mezcla de 1-amino-3-[4-(2-metoxifenil)piperazina-1-il]propano (0,498g, 2,0 mmol) y anhídrido de cis-1,2,3,6-tetrahidroftálico (0,273g, 1,8 mmol) fue refluído en piridina (10 ml) durante aproximadamente 5 horas. Después que terminó la reacción, se removió el solvente bajo vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (25 ml). La fase de cloroformo se lavó con agua (2 x 15 ml), secado sobre sulfato de sodio anhidroso y concentrado bajo vacío. El compuesto crudo

así obtenido fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice (100 a 200 de malla) usando cloroformo como eluyente (producto = 0,502 g, 72%).

La sal de hidrocloreuro fue preparada por la adición de la cantidad molar de la solución de cloruro de hidrógeno etereal a la solución etereal de base libre y recolectado el precipitado sólido por filtración (p.f. 184 a 185° C).

Esquema II

Una mezcla de 1-(3-bromopropil)-cis-3a, 4,7,7a-tetrahidroftalamida (7,04g, 25,88 mmol), hidrocloreuro de 1-(2-metoxifenil)piperazina (5,32 g, 23,29 mmoles), carbonato de potasio (7,14 g, 51,76 mmoles) y yoduro de potasio (0,026 g, 1,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (27 ml) fueron calentados entre 75 a 80° C durante cerca de 12 horas. Después de que la reacción terminó, el disolvente fue evaporado bajo vacío, el residuo fue suspendido en agua (130 ml) y extraído el compuesto con diclorometano (2 x 65 ml). La capa de diclorometano combinada fue lavada con agua (2 x 30 ml) secada sobre sulfato de sodio anhidroso y concentrado el disolvente

79
81

bajo vacío para proporcionar 8,308 g (93%) de la base cruda. El compuesto así obtenido fue convertido en su sal de hidrocioruro (p.f. 184-185° C).

Una lista ilustrativa de los compuestos de la invención que fueron sintetizados por uno o más de los métodos descritos anteriormente se da a hora.

Compuesto

- | No. | Nombre |
|-----|--|
| 1. | hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3A, 4, 7, 7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 183-185°C. |
| 2. | hidrocioruro de 2-[3-{4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a, 4, 7, 7a-tetrahidro-1H-[isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 221-223°C. |
| 3. | hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-Metilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a, 4, 7, 7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 186-187°C. |

81

80
82

4. hidrocioruro de 2-[3-{4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 228-230°C.

5. hidrocioruro de 2-[3-{4-(3-Trifluorometilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-[tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 215-217°C.

6. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,3(2H)-diona; p.f. 203-204°C.

7. hidrocioruro de 2-[3-{4-(3,4-Dimetilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 194-196°C.

8. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-Metoxi-5-fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 163-165°C.

9. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-Etilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 232.5-233.5°C.

82

10. hidroclòrur de 2-[3-{4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 218.2-219°C.

11. hidroclorur de 2-[3-{4-(2-Ethoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 221.9-222.7°C.

12. hidroclorur de 2-[3-{4-(2-Metil-5-clorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 231-232°C.

13. hidroclorur de 2-[3-{4-(Fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 231-232°C.

14. hidroclorur de 2-[3-{4-(Benzil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 275-276°C.

15. hidroclorur de 2-[3-{4-(Cinnamil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 263-265°C.

16. hidrocioruro de 2-[3-{4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 259.5-261°C.

17. hidrocioruro de 2-[3-{4-(3-Cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 248-249°C.

18. hidrocioruro de 2-[3-{4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 232-233°C.

19. hidrocioruro de 2-[3-{4-(Bis-4-fluorofenil)metilpiperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 235-236°C.

20. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2,4-Diclorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 210-211°C.

21. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2,4-Dimetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 226-227°C.

22. hidrocloreuro de 2-[3-{4-(2,6-Dimetilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 223-224°C.

23. hidrocloreuro de 2-[3-{4-(2-Isopropoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 223-224°C.

24. hidrocloreuro de 2-[3-{4-(2-Propoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 193-194°C.

25. hidrocloreuro de 2-[3-{4-(2-n-Hexiloxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-[TETRAHIDRO-1H-ISOINDOL-1,3](2H)-diona; p.f. 165-166°C.

26. hidrocloreuro de 2-[3-{4-(2,5-Dimetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-[TETRAHIDRO-1H-ISOINDOL-1,3](2H)-diona; p.f. 193-195°C.

27. hidrocloreuro de 2-[3-{4-(4-tert-Butilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 264-265°C.

28. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-Metoxi-6-hidroxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 267-268°C.

29. hidrocioruro de 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}-3-metilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 219-220°C.

30. 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}-2-metilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 184-185°C.

31. 2-[3-{4-(2-Ethoxifenil)piperazin-1-il}-3-metilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona; p.f. 246-248°C.

Todos los puntos de fusión reportados anteriormente no están corregidos y medidos por un método de capilaridad abierta usando Buche 535.

RESULTADOS DE ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Ensayo de Aglomeración de Enlace de Receptor

Los enlaces de receptor fueron llevados a cabo usando α -adrenoceptores nativos. La afinidad de los diferentes compuestos para los subtipos de adrenoceptor α_{1A} y α_{1B} fueron evaluados por medio de estudiar su habilidad para desplazar el enlace [^3H] prazosin específico de las membranas del submaxilar de rata e hígado de rata respectivamente (Michel et al, Br J Pharmacol, 98, 883-889 (1989)). Los ensayos de enlace fueron llevados a cabo de acuerdo con U'Prichard et al. (Eur J Pharmacol, 50:87-89 (1978)) con modificaciones menores.

Las glándulas submaxilares fueron aisladas inmediatamente después del sacrificio. El hígado fue prefundido con amortiguador (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, 10 mM de EDTA pH 7,4). Los tejidos fueron homogenizados en 10 volúmenes de amortiguador (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4). El homogenato fue filtrado a través de dos capas de gasa húmeda y el filtrado fue

centrifugado a 500 g durante 10 min. El sobrenadante fue centrifugado subsecuentemente a 40.000 g durante 45 min. Los gránulos así obtenidos fueron resuspendidos en el mismo volumen del amortiguador de ensayo (Tris HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7,4) y fueron almacenados a -70° C durante el tiempo de ensayo.

Los homogenatos de la membrana (150-250 µg de proteína) fueron incubados en 250 µl del amortiguador de ensayo (Tris HCl 50 mM EDTA 5 mM, pH 7,4) a 24-25° C durante una hora. Enlaces no específicos fueron determinados en la presencia de 300 nM de prazosin. La incubación fue terminada por filtración en vacío sobre filtros de fibra GF/B. los filtros fueron entonces lavados con un amortiguador de hielo frío y 50 mM de Tris HCl (pH 7,4). Los filtros fueron secados y puestos en radioactividad retenida sobre filtros que fueron contados. El IC₅₀ & K_d fueron estimados usando un programa de ajuste de curva no lineal usando un software G pad Prism. El valor de inhibición constante K_i fue calculado de los estudios de enlace competitivos usando la ecuación de Cheng & Prusoff (Cheng & Prusoff, Biochem Pharmacol, 1973,22: 3099-3108), $K_i = IC_{50} / (1 + 1/K_d)$ en donde L es la

concentración de [^3H] usado en el experimento particular (Tabla I).

Estudios Funcionales In Vitro

Para poder estudiar la selectividad de acción de estos compuestos hacia diferentes subtipos de α -adrenoceptores, la habilidad de estos compuestos para antagonizar los agonistas α_1 -adrenoceptores inducidos en respuesta contráctil sobre la aorta (α_1 de próstata (α_{1A} y vaso (α_{1B} fueron estudiados. Los tejidos de aorta y vaso fueron aislados de las ratas wistar macho anestesiadas con uretano (1,5 gm/kg). Los tejidos aislados fueron montados en un baño de órgano que contenía una carga de Krebs Henseleit de la siguiente composición (mM) : NaCl 18; KCl 4,7; CaCl_2 2,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ 1,2; NaHCO_3 25; KH_2PO_4 1,2; glucosa 11,5. El amortiguador fue mantenido a 37°C y aeriado con una mezcla de 95% de O_2 y 5% de CO_2 . Una tensión restante de 2 g (aorta) o 1 g (vaso y próstata) se aplicó a los tejidos. La respuesta contráctil fue monitoreada usando un transductor de desplazamiento de fuerza y registrada sobre registradores gráficos. Los tejidos se les permitió equilibrarse durante dos horas.

Al final del periodo de equilibrio, las curvas de respuestas de concentración a la norepinefrina (aorta) y fenilepinefrina (vaso y próstata) fueron obtenidos en ausencia y presencia de los compuestos ensayados (en concentración de 0,1, 1 y 10 mM). La afinidad antagonista fue calculada y expresada en valores pK_b en la Tabla II.

Estudio de Uroselectividad In Vivo:

Para poder obtener la uroselectividad in vivo, los efectos de estos compuestos fueron estudiados sobre la presión arterial media (MAP) y la presión intrauretral (IUP) en perros beagle conscientes según el método de Brune et. al. (Pharmacol 1996, 53 :356-368). Brevemente, los perros machos fueron instrumentados en cuanto a medidas continuas crónicas de supresión de sangre arterial implantando un transmisor telemétrico (TL11M2-D70-PCT, Data Sci. Internacional, St. Paul, MN. USA) dentro de su arteria femoral, dos semanas antes del estudio. Durante el periodo de recuperación, el animal fue climatizado para que estuviera en una restricción menor. Un balón Swan-Ganz. Con un catéter fue introducido dentro de la uretra a nivel de la próstata y el balón fue einflado (Brune et. al. 1966). Después de registrar las

89
91

lecturas de línea base, el efecto de 16 $\mu\text{g/kg}$, fenilefrina (i.v.) sobre MAP e IUP fue registrado. La respuesta de fenilefrina a MAP e IUP fueron registradas en 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 y 24 horas después de la administración oral del vehículo o de la droga de ensayo. Los cambios en el MAP fueron registrados sobre la línea usando el software Dataquest (Data Sci. Internacional. St. Paul, MN. USA) y el IUP fue registrado sobre un polígrafo Grass (Modelo /, Grass Instruments, USA). El cambio en la respuesta de fenilefrina sobre la MAP e IUP después de la administración de la droga de ensayo fue calculado como un cambio en porcentaje de aquel de los valores de control. El área bajo la curva fue calculada y la proporción de los valores para el MAP e IUP fue usado para el cálculo de la uroselectividad (Tabla III).

91

92
92

Tabla I: Estudios de Enlace Radioligandos

Afinidad de los compuestos para los subtipos Alfa-1
adrenoreceptores.

COMPUESTO No.	α_{1A} (submaxilar de rata)	α_{1B} (hígado de rata)	Selectividad α_{1B}/α_{1A}
	Ki (nM)	Ki (nM)	
01	0,8	73	91
02	83	398	4,8
03	32,5	168	5
04	80	363	4,5
05	259	>500	2
06	36	469	13
07	183	>500	2,7
08	0,34	29	85
09	0,3	62	207
10	62	165	2,7
11	0,13	19	146
12	8,66	51,3	5,9
13	6,3	384	61

92

94
93

14	>500	>500	1
15	>500	>500	1
16	>500	>500	1
17	48	37	0,78
18	10	271	27
19	5,26	81	15
20	46,8	>500	11
21	>500	>500	1
22	208	>500	2,4
23	0,16	28	175
24	0,24	28	117
25	3,3	>500	>151
26	38	>500	13
27	>500	>500	1
28	>500	>500	1
29	3,45	708	205
30	48	611	13
31	2,1	232	110

93

Tabla II:

Ensayos Funcionales In Vitro

Compuesto No.	Subtipo α adrenoceptor (pK _B)			Selectividad	
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{1A}/α_{1D}	α_{1A}/α_{1B}
01	9,27	7,66	8,64	4	41
08	8,93	8,40	9,05	-1,31	3,4
09	9,17	7,8	8,6	3,6	23
11	9,95	8,28	8,76	15	47
13	8,04	6,09	7,29	5,6	89
23	9,94	7,71	9,91	1	170
24	10,4	7,85	9,27	13	355
25	8,90	7,147	9,00	-1,26	54
29	7,06	5,8	7,47	-2,57	18
31	8,3	ND	7,79	3,24	

48
95

**Tabla III: Estudios de Uroselectividad In Vivo en perros
Beagle conscientes**

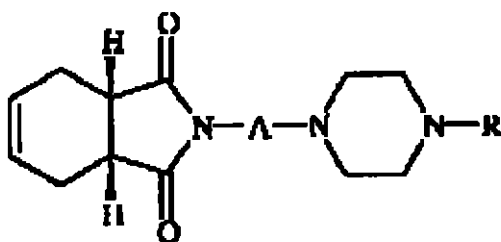
Compuesto No.	Dosis (µg/kg)	Ruta	Área bajo la curva		Proporción de uroselectividad IUP/MAP
			MAP	IUP	
01	100	p.o	93	514	5,54
11	10	p.o	10	661	66
23	3	p.o	197	790	4
24	3	p.o	68	522	7,6

Aunque la presente invención ha sido descrita en términos de sus modalidades específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para aquellos versados en la técnica y tienen el propósito de estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

95

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I.



Fórmula I

Sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, prodrogas, metabolitos o sus polimorfos, en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, grupo fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidróxido, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo.

97

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el halógeno es seleccionado a partir del grupo que consiste de cloro, flúor, yodo; el alquilo C₁-C₆ se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo; y alcoxi C₁-C₆ se puede seleccionar a partir del grupo que consiste de metoxi, etoxi, N-propoxi, isopropoxi, o heliloxi.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados a partir del grupo que consiste de:

- 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
(Compuesto 01).

- 2-[3-{4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
(Compuesto 02).

- 2-[3-{4-(2-Metilfenil)piperazin-1-il}propil]-
3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[isoindol-1,]3(2H)-diona
(Compuesto 03).

97

- 2-[3-{4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona (Compuesto 04).
- 2-[3-{4-(3-Trifluorometilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 05).
- 2-[3-{4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona (Compuesto 06).
- 2-[3-{4-(3,4-Dimetilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 07).
- 2-[3-{4-(2-Metoxi-5-fluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 08).
- 2-[3-{4-(2-Metilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona (Compuesto 09).

- 2-[3-{4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 10).
- 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 11).
- 2-[3-{4-(2-Metil-5-clorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 12).
- 2-[3-{4-(Fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona (Compuesto 13).
- 2-[3-{4-(Benzil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-[ISOINDOL-1,]3(2H)-diona (Compuesto 14).
- 2-[3-{4-(Cinnamil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 15).

- 2-[3-{4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 16).
- 2-[3-{4-(3-Ccloro-4-mmetilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 17).
- 2-[3-{4-(4-Fluoro-2-mmetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 18).
- 2-[3-{4-(Bis-4-fluorofenil)mmetilpiperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 19).
- 2-[3-{4-(2,4-Dicclorofenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 20).
- 2-[3-{4-(2,4-Dimmetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 21).

44
101

- 2-[3-{4-(2,6-Dimmetilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 22).

- 2-[3-{4-(2-isopropoxifenil)piperazin-1-illpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 23).

- 2-[3-{4-(2-Propoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 24).

- 2-[3-{4-(2-n-Hexiloxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 25).

- 2-[3-{4-(2,5-Dimmetoxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 26).

- 2-[3-{4-(4-tert-Butilfenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 27).

101

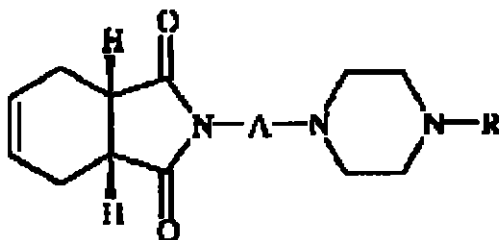
- 2-[3-{4-(2-Mmetoxi-6-hidroxifenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 28).

- 2-[3-{4-(2-Mmetoxifenil)piperazin-1-il}-3-mmetilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 29).

- 2-[3-{4-(2-Mmetoxifenil)piperazin-1-il}-2-mmetilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 30).

- 2-[3-{4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il}-3-mmetilpropil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Compuesto 31).

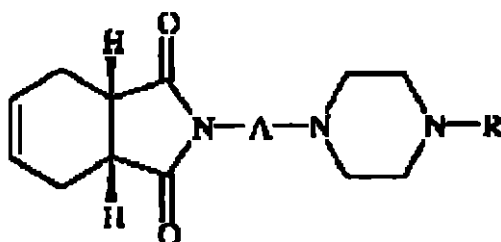
4. Un método para la selectividad antagonizante de los receptores α_1 -adrenérgicos en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I



Fórmula I

Sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, prodrogas, metabolitos o sus polimorfos, en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, grupo fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidróxido, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo.

5. Un método para tratar hiperplasia prostática benigna en un mamífero que comprende a dicho mamífero un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I



Fórmula I

Sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, prodrogas, metabolitos o sus polimorfos, en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidróxido, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo.

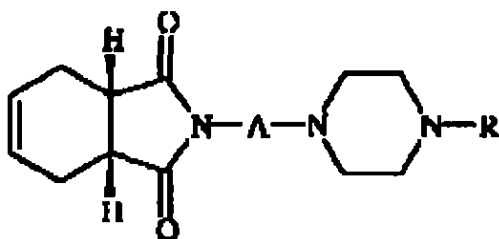
6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un método de selectividad antagonizante de los receptores α_1 -adrenérgicos en un mamífero que comprende

la etapa de administrar a dicho mamífero la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.

8. Un método para tratar la hiperplasia prostática benigna en un mamífero que comprende al etapa de administrar a dicho mamífero la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I

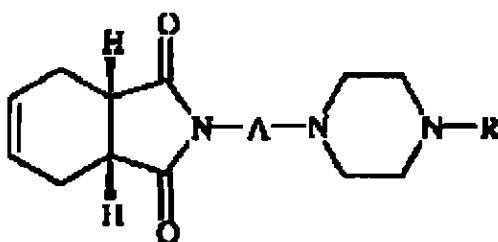


Fórmula I

O sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, prodrogas, metabolitos o sus polimorfos, en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, grupos fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidróxido, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, con derivados de piperazina con fórmula III, como se muestra en el esquema I en donde A y R son igual como se definió anteriormente.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I



Fórmula I

O sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, prodrogas, metabolitos o sus polimorfos, en donde A es una cadena de alquilo C₁-C₄ recta o ramificada; R es cinnamilo, benzilo, benzilo sustituido, fenilo, grupos fenilo mono- o disustituido con los sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidróxido, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, el grupo nitro y trifluoroalcoxi, o (dihalodifenil)metilo, que comprende hacer reaccionar 1-(ω-haloalquil)cis-3a,4,7,7a-tetrahidroftalimida de fórmula IV, en donde A es igual como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula V, en donde R es igual a como se definió anteriormente, como se muestra en el esquema II.

286
108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/18 01/02261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/48 A61K31/40 A61P13/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

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

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	U. V. KRGAONKAR ET AL.: "Synthesis of N-'3-(4-Aryl-1-piperaziny)propyl-4,4-bis (4-methoxyphenyl)piperidin-2,6-diones/Tetrahydrophthalimides/Camphorimides as Sedatives" J. INDIAN. CHEM. SOC., vol. LX, no. 9, 1983, pages 874-876, XP001062943 cited in the application table 1	1,2
X	R. N. ZAGIDULLIN: "N-(.beta.-Aminoethyl)piperazine and its derivatives in aminomethylation reactions" ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 61, no. 1, 1991, pages 247-253, XP001062785 * compound of formula VIIb *	1,2
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 Apr11 2002

Date of mailing of the international search report

03/05/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 1 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

108

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/IB 01/02261

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 090 809 A (N. ANAND ET AL.) 18 July 2000 (2000-07-18) cited in the application claims 1-8	1-10
Y	US 6 083 950 A (N. ANAND ET AL.) 4 July 2000 (2000-07-04) cited in the application claims 1-8	1-10
A	WO 98 51298 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 19 November 1998 (1998-11-19) claims 1-25	1-10
A	EP 0 711 757 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15 May 1996 (1996-05-15) claims 1-22	1-10
X	R. N. ZAGIDULLIN: "N-(.beta.)-Ethylaminopiperazine) and its derivatives in a Mannich reaction" KHIM. VYSOKOMOL. SOEDIN. NEFTEKHIM., 1973, pages 44-45, XP001062241 * compounds of formula 14 *	1,2
A	B. KENNY ET AL.: "Pharmacological Options in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia" J. MED. CHEM., vol. 40, no. 9, 1997, pages 1293-1315, XP002195160 tables 3-17	1-10
A	AT 387 773 B (BRISTOL-MEYERS CO.) 10 March 1989 (1989-03-10) claims 1-14	1-10
A	US 4 524 206 A (J. S. NEW, J. P. YEVICH) 18 June 1985 (1985-06-18) cited in the application claims 1-23	1-10
A	US 4 479 954 A (N. HIROSE ET AL.) 30 October 1984 (1984-10-30) claims 1-43	1-10
A	US 4 598 078 A (K. ISHIZUMI ET AL.) 1 July 1986 (1986-07-01) cited in the application claims 1-18	1-10
A	EP 0 109 562 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 30 May 1984 (1984-05-30) claims 1-7	1-10
	-/-	

Form PCT/IB/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

208
110

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/02261

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 111 226 A (EISAI CO., LTD.) 20 June 1984 (1984-06-20) claims 1-42	1-10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 126, 13 June 1984 (1984-06-13) & JP 59 036661 A (EISAI CO., LTD.) abstract	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of standard form) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6090809	A	18-07-2000	US 6083950 A	04-07-2000
			AU 1979799 A	14-02-2000
			AU 4641099 A	14-02-2000
			BR 9912318 A	02-05-2001
			CN 1318052 T	17-10-2001
			CZ 20010235 A3	15-08-2001
			EP 1097134 A1	09-05-2001
			HU 0102980 A2	28-12-2001
			WO 0005206 A1	03-02-2000
			WO 0005205 A1	03-02-2000
			PL 345562 A1	17-12-2001
			SK 932001 A3	06-08-2001
US 6083950	A	04-07-2000	US 6090809 A	18-07-2000
WO 9851298	A	19-11-1998	AU 7366998 A	08-12-1998
			BR 9809804 A	27-06-2000
			CN 1264300 T	23-08-2000
			EP 0984777 A1	15-03-2000
			HU 0100048 A2	30-07-2001
			NO 995518 A	11-01-2000
			PL 342518 A1	18-06-2001
			TR 9902971 T2	21-03-2001
			US 6071915 A	06-06-2000
			WO 9851298 A1	19-11-1998
			US 6303594 B1	16-10-2001
			ZA 9803968 A	11-11-1999
EP 711757	A	15-05-1996	US 5688795 A	18-11-1997
			AU 3459995 A	16-05-1996
			BR 9505107 A	09-09-1997
			CA 2162089 A1	09-05-1996
			CN 1136039 A	20-11-1996
			CZ 9502910 A3	11-09-1996
			EP 0711757 A1	15-05-1996
			FI 955376 A	09-05-1996
			HU 73843 A2	30-09-1996
			JP 8208614 A	13-08-1996
			NO 954453 A	09-05-1996
			NZ 280396 A	26-05-1997
			PL 311261 A1	13-05-1996
			SG 70950 A1	21-03-2000
			TR 960469 A2	21-07-1996
AT 387773	B	10-03-1989	US 4524206 A	18-06-1985
			AT 291584 A	15-08-1988
			AU 581858 B2	09-03-1989
			AU 3287084 A	30-05-1985
			BE 900555 A1	11-03-1985
			CA 1285564 A1	02-07-1991
			CH 660484 A5	30-04-1987
			CS 8406721 A2	17-12-1987
			CS 8507792 A2	17-12-1987
			CY 1538 A	16-11-1990
			DD 224593 A5	10-07-1985
			DE 3433327 A1	28-03-1985
			DK 171990 B1	08-09-1997
			ES 535780 D0	01-04-1986

Form PCT/IB/210 (patent family search) (July 1999)

609
///

111

110
112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AT 387773	B		ES 8605797 A1	16-09-1986
			FI 843522 A ,B,	13-03-1985
			FR 2555585 A1	31-05-1985
			GB 2146333 A ,B	17-04-1985
			GR 80320 A1	14-01-1985
			HK 84590 A	25-10-1990
			HU 36116 A2	28-08-1985
			IE 58020 B1	30-06-1993
			IL 72854 A	31-03-1988
			IT 1196250 B	16-11-1988
			JP 1922135 C	07-04-1995
			JP 6047586 B	22-06-1994
			JP 60084282 A	13-05-1985
			KR 8900566 B1	21-03-1989
			LU 85537 A1	29-04-1985
			NL 8402769 A	01-04-1985
			NO 843579 A ,B	13-03-1985
			NZ 209480 A	08-01-1988
			OA 7809 A	20-11-1986
			PT 79187 A ,B	01-10-1984
			SE 463368 B	12-11-1990
			SE 8404552 A	13-03-1985
			SU 1384199 A3	23-03-1988
			YU 156384 A1	28-02-1987
			YU 210386 A1	31-12-1987
			ZA 8407065 A	24-04-1985
US 4524206	A	18-06-1985	AT 387773 B	10-03-1989
			AT 291584 A	15-08-1988
			AU 581858 B2	09-03-1989
			AU 3287084 A	30-05-1985
			BE 900555 A1	11-03-1985
			CA 1285564 A1	02-07-1991
			CH 660484 A5	30-04-1987
			CS 8406721 A2	17-12-1987
			CS 8507792 A2	17-12-1987
			CY 1538 A	16-11-1990
			DD 224593 A5	10-07-1985
			DE 3433327 A1	28-03-1985
			DK 171990 B1	08-09-1997
			ES 535780 D0	01-04-1986
			ES 8605797 A1	16-09-1986
			FI 843522 A ,B,	13-03-1985
			FR 2555585 A1	31-05-1985
			GB 2146333 A ,B	17-04-1985
			GR 80320 A1	14-01-1985
			HK 84590 A	25-10-1990
			HU 36116 A2	28-08-1985
			IE 58020 B1	30-06-1993
			IL 72854 A	31-03-1988
			IT 1196250 B	16-11-1988
			JP 1922135 C	07-04-1995
			JP 6047586 B	22-06-1994
			JP 60084282 A	13-05-1985
			KR 8900566 B1	21-03-1989
			LU 85537 A1	29-04-1985
			NL 8402769 A	01-04-1985
			NO 843579 A ,B	13-03-1985

From PCTABSTRACT (patent family member) (July 1988)

112

711
113

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4524206 A		NZ 209480 A	08-01-1988
		OA 7809 A	20-11-1986
		PT 79187 A ,B	01-10-1984
		SE 463368 B	12-11-1990
		SE 8404552 A	13-03-1985
		SU 1384199 A3	23-03-1988
		YU 156384 A1	28-02-1987
		YU 210386 A1	31-12-1987
US 4479954 A	30-10-1984	ZA 8407065 A	24-04-1985
		JP 1603541 C	04-04-1991
		JP 2029671 B	02-07-1990
		JP 57197265 A	03-12-1982
		BE 893378 A1	01-12-1982
		CA 1211436 A1	16-09-1986
		CH 649287 A5	15-05-1985
		DE 3220262 A1	16-12-1982
		DK 241982 A	30-11-1982
		ES 512642 D0	01-09-1983
		ES 8308548 A1	01-12-1983
		ES 523205 D0	16-02-1985
		ES 8503343 A1	01-06-1985
		ES 537721 D0	16-10-1985
		ES 8601156 A1	16-02-1986
		FR 2506771 A1	03-12-1982
		GB 2101590 A ,B	19-01-1983
		IT 1151781 B	24-12-1986
		KR 8701027 B1	25-05-1987
		KR 8800450 B1	06-04-1988
		KR 8800451 B1	06-04-1988
		NL 8202173 A	16-12-1982
		PH 19837 A	22-07-1986
		PH 19291 A	04-03-1986
		PH 19276 A	21-02-1986
		PH 19272 A	21-02-1986
		SE 450894 B	10-08-1987
		SE 8203272 A	30-11-1982
US 4598078 A	01-07-1986	JP 1639107 C	18-02-1992
		JP 3004069 B	22-01-1991
		JP 59076059 A	28-04-1984
		AT 29255 T	15-09-1987
		CA 1230597 A1	22-12-1987
		DE 3373306 D1	08-10-1987
		EP 0109562 A1	30-05-1984
EP 109562 A	30-05-1984	JP 1639107 C	18-02-1992
		JP 3004069 B	22-01-1991
		JP 59076059 A	28-04-1984
		AT 29255 T	15-09-1987
		CA 1230597 A1	22-12-1987
		DE 3373306 D1	08-10-1987
		EP 0109562 A1	30-05-1984
		US 4598078 A	01-07-1986
EP 111226 A	20-06-1984	JP 1720039 C	14-12-1992
		JP 4009782 B	21-02-1992
		JP 59095267 A	01-06-1984

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1993)

113

HZ
114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No
PCT/IB 01/02261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 111226	A	AT 29716 T	15-10-1987
		CA 1257596 A1	18-07-1989
		DE 3373652 D1	22-10-1987
		EP 0111226 A1	20-06-1984
		US 4567180 A	28-01-1986
JP 59036661	A	28-02-1984	NONE

Form PCT/IBAR/10 (patent family member) (July 1989)

114

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261
A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA DE ASUNTO	
IPC 7 C07/D209/48 A61K31/40 A61P13/08	
De acuerdo con la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambos, clasificación nacional e IPC	
B. CAMPOS BUSCADOS	
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)	
IPC 7 C07D A61K	
La documentación buscada no es otra cosa que la documentación mínima para que el alcance de tales documentos sea incluida en los campos buscados	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde se practica la búsqueda de términos utilizados)	
CHEMS ABS Data	
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES	

Categoría	Citación de documento, con indicación donde asigna las secciones importantes relevantes	Importancia de la reivindicación No.
X	U. V. KRGAONKAR ET AL.: "Synthesis of N-'3-(4-Aryl-1-piperazinyl)propyl-4,4-bis (4-methoxyphenyl)piperidin-2,6-diones/Tetrahydrophthalimides/Camphorimides as Sedatives" J. INDIAN. CHEM. SOC., vol. LX, no. 9, 1983, pages 874-876, XP001062943 cited in the application table 1	1,2
X	R. N. ZAGIDULLIN: "N-(.beta.-Aminoethyl)piperazine and its derivatives in aminomethylation reactions" ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 61, no. 1, 1991, pages 247-253, XP001062785 * compound of formula VIIIb * ----- -/-	1,2

☒ Documentos adicionales se listan en la continuación de la casilla C.

☒ miembros de la familia de patentes se listan en el anexo.

° Categoría especial de documentos citados:

"A" definir el estado general de la técnica del documento que no se considera de particular importancia.

"E" documento temprano pero publicado o después de la fecha de presentación internacional

"L" documento que puede aclarar dudas sobre prioridad, reivindicación(es) o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especificó)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad reivindicada y no en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría destacada de la invención

"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede

118
118

ser considerada que involucra una etapa inventiva cuando el documento se toma solo

"Y" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada que involucra una etapa inventiva cuando el documento se combina con uno u otros más de tales documentos, tal combinación es obvia a una persona experta en la técnica.

"G" documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha actual de en que se completa la búsqueda internacional 18 abril 2002	Fecha de correspondencia del reporte de búsqueda internacional 03/05/2002
Nombre y dirección de correspondencia de el "ISA" European Patent Office, P.B. 5818 Patent aan 2 N-2280 HV Rijswijk Teléfono (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Oficial Autorizado Herz, C

118

119

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES		
Categoría	Citación de documento, con indicación donde asigna las secciones importantes relevantes	Importancia de la reivindicación No.
Y	US 6 090 809 A (N. ANAND ET AL.) 18 July 2000 (2000-07-18) cited in the application claims 1-8	1-10
Y	US 6 083 950 A (N. ANAND ET AL.) 4 July 2000 (2000-07-04) cited in the application claims 1-8	1-10
A	WO 98 51298 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 19 November 1998 (1998-11-19) claims 1-25	1-10
A	EP 0 711 757 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15 May 1996 (1996-05-15) claims 1-22	1-10
X	R. N. ZAGIDULLIN: "N-(.beta.)-Ethylaminopiperazine) and its derivatives in a Mannich reaction" KHIM. VYSOKOMOL. SOEDIN. NEFTEKHIM., 1973, pages 44-45, XP001062241 * compounds of formula 14 *	1,2
A	B. KENNY ET AL.: "Pharmacological Options in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia" J. MED. CHEM., vol. 40, no. 9, 1997, pages 1293-1315, XP002195160 tables 3-17	1-10
A	AT 387 773 B (BRISTOL-MEYERS CO.) 10 March 1989 (1989-03-10) claims 1-14	1-10
A	US 4 524 206 A (J. S. NEW, J. P. YEVICH) 18 June 1985 (1985-06-18) cited in the application claims 1-23	1-10
A	US 4 479 954 A (N. HIROSE ET AL.) 30 October 1984 (1984-10-30) claims 1-43	1-10
A	US 4 598 078 A (K. ISHIZUMI ET AL.) 1 July 1986 (1986-07-01) cited in the application claims 1-18	1-10
A	EP 0 109 562 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 30 May 1984 (1984-05-30) claims 1-7	1-10
-/-		

119

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES		
Categoría	Citación de documento, con indicación donde asigna las secciones importantes relevantes	Importancia de la reivindicación No.
A	EP 0 111 226 A (EISAI CO., LTD.) 20 June 1984 (1984-06-20) claims 1-42	1-10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 126, 13 June 1984 (1984-06-13) & JP 59 036661 A (EISAI CO., LTD.) abstract	1-10

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261		
Documento de Patente citado en reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de Patentes	Fecha de publicación		
US 6090809	A	18-07-2000	US	6083950 A	04-07-2000
			AU	1979799 A	14-02-2000
			AU	4641099 A	14-02-2000
			BR	9912318 A	02-05-2001
			CN	1318052 T	17-10-2001
			CZ	20010235 A3	15-08-2001
			EP	1097134 A1	09-05-2001
			HU	0102980 A2	28-12-2001
			WO	0005206 A1	03-02-2000
			WO	0005205 A1	03-02-2000
			PL	345562 A1	17-12-2001
			SK	932001 A3	06-08-2001
US 6083950	A	04-07-2000	US	6090809 A	18-07-2000
WO 9851298	A	19-11-1998	AU	7366998 A	08-12-1998
			BR	9809804 A	27-06-2000
			CN	1264300 T	23-08-2000
			EP	0984777 A1	15-03-2000
			HU	0100048 A2	30-07-2001
			NO	995518 A	11-01-2000
			PL	342518 A1	18-06-2001
			TR	9902971 T2	21-03-2001
			US	6071915 A	06-06-2000
			WO	9851298 A1	19-11-1998
			US	6303594 B1	16-10-2001
			ZA	9803968 A	11-11-1999
EP 711757	A	15-05-1996	US	5688795 A	18-11-1997
			AU	3459995 A	16-05-1996
			BR	9505107 A	09-09-1997
			CA	2162089 A1	09-05-1996
			CN	1136039 A	20-11-1996
			CZ	9502910 A3	11-09-1996
			EP	0711757 A1	15-05-1996
			FI	955376 A	09-05-1996
			HU	73843 A2	30-09-1996
			JP	8208614 A	13-08-1996
			NO	954453 A	09-05-1996
			NZ	280396 A	26-05-1997
			PL	311261 A1	13-05-1996
			SG	70950 A1	21-03-2000
			TR	960469 A2	21-07-1996
AT 387773	B	10-03-1989	US	4524206 A	18-06-1985
			AT	291584 A	15-08-1988
			AU	581858 B2	09-03-1989
			AU	3287084 A	30-05-1985
			BE	900555 A1	11-03-1985
			CA	1285564 A1	02-07-1991
			CH	660484 A5	30-04-1987
			CS	8406721 A2	17-12-1987
			CS	8507792 A2	17-12-1987
			CY	1538 A	16-11-1990
			DD	224593 A5	10-07-1985
			DE	3433327 A1	28-03-1985
			DK	171990 B1	08-09-1997
			ES	535780 D0	01-04-1986

429
122

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261
Documento de Patente citado en reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de Patentes	Fecha de publicación

AT 387773	B	ES	8605797 A1	16-09-1986	
		FI	843522 A ,B,	13-03-1985	
		FR	2555585 A1	31-05-1985	
		GB	2146333 A ,B	17-04-1985	
		GR	80320 A1	14-01-1985	
		HK	84590 A	25-10-1990	
		HU	36116 A2	28-08-1985	
		IE	58020 B1	30-06-1993	
		IL	72854 A	31-03-1988	
		IT	1196250 B	16-11-1988	
		JP	1922135 C	07-04-1995	
		JP	6047586 B	22-06-1994	
		JP	60084282 A	13-05-1985	
		KR	8900566 B1	21-03-1989	
		LU	85537 A1	29-04-1985	
		NL	8402769 A	01-04-1985	
		NO	843579 A ,B	13-03-1985	
		NZ	209480 A	08-01-1988	
		OA	7809 A	20-11-1986	
		PT	79187 A ,B	01-10-1984	
		SE	463368 B	12-11-1990	
		SE	8404552 A	13-03-1985	
		SU	1384199 A3	23-03-1988	
		YU	156384 A1	28-02-1987	
		YU	210386 A1	31-12-1987	
		ZA	8407065 A	24-04-1985	
US 4524206	A	18-06-1985	AT	387773 B	10-03-1989
			AT	291584 A	15-08-1988
			AU	581858 B2	09-03-1989
			AU	3287084 A	30-05-1985
			BE	900555 A1	11-03-1985
			CA	1285564 A1	02-07-1991
			CH	660484 A5	30-04-1987
			CS	8406721 A2	17-12-1987
			CS	8507792 A2	17-12-1987
			CY	1538 A	16-11-1990
			DD	224593 A5	10-07-1985
			DE	3433327 A1	28-03-1985
			DK	171990 B1	08-09-1997
			ES	535780 D0	01-04-1986
			ES	8605797 A1	16-09-1986
			FI	843522 A ,B,	13-03-1985
			FR	2555585 A1	31-05-1985
			GB	2146333 A ,B	17-04-1985
			GR	80320 A1	14-01-1985
			HK	84590 A	25-10-1990
			HU	36116 A2	28-08-1985
			IE	58020 B1	30-06-1993
			IL	72854 A	31-03-1988
			IT	1196250 B	16-11-1988
			JP	1922135 C	07-04-1995
			JP	6047586 B	22-06-1994
			JP	60084282 A	13-05-1985
			KR	8900566 B1	21-03-1989
			LU	85537 A1	29-04-1985
			NL	8402769 A	01-04-1985
			NO	843579 A ,B	13-03-1985

122

123

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261		
Documento de Patente citado en reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de Patentes	Fecha de publicación		
US 4524206	A	NZ	209480 A	08-01-1988	
		OA	7809 A	20-11-1986	
		PT	79187 A , B	01-10-1984	
		SE	463368 B	12-11-1990	
		SE	8404662 A	13-03-1985	
		SU	1384199 A3	23-03-1988	
		YU	156384 A1	28-02-1987	
		YU	210386 A1	31-12-1987	
		ZA	8407065 A	24-04-1985	
US 4479954	A	30-10-1984	JP	1603541 C	04-04-1991
		JP	2029671 B	02-07-1990	
		JP	57197265 A	03-12-1982	
		BE	893378 A1	01-12-1982	
		CA	1211436 A1	16-09-1986	
		CH	649287 A5	15-05-1985	
		DE	3220262 A1	16-12-1982	
		DK	241982 A	30-11-1982	
		ES	512642 D0	01-09-1983	
		ES	8308548 A1	01-12-1983	
		ES	523205 D0	16-02-1985	
		ES	8503343 A1	01-06-1985	
		ES	537721 D0	16-10-1985	
		ES	8601156 A1	16-02-1986	
		FR	2506771 A1	03-12-1982	
		GB	2101590 A , B	19-01-1983	
		IT	1151781 B	24-12-1986	
		KR	8701027 B1	25-05-1987	
		KR	8800450 B1	06-04-1988	
		KR	8800451 B1	06-04-1988	
		NL	8202173 A	16-12-1982	
		PH	19837 A	22-07-1986	
		PH	19291 A	04-03-1986	
		PH	19276 A	21-02-1986	
		PH	19272 A	21-02-1986	
		SE	450894 B	10-08-1987	
		SE	8203272 A	30-11-1982	
US 4598078	A	01-07-1986	JP	1639107 C	18-02-1992
		JP	3004069 B	22-01-1991	
		JP	59076059 A	28-04-1984	
		AT	29255 T	15-09-1987	
		CA	1230597 A1	22-12-1987	
		DE	3373306 D1	08-10-1987	
		EP	0109562 A1	30-05-1984	
EP 109562	A	30-05-1984	JP	1639107 C	18-02-1992
		JP	3004069 B	22-01-1991	
		JP	59076059 A	28-04-1984	
		AT	29255 T	15-09-1987	
		CA	1230597 A1	22-12-1987	
		DE	3373306 D1	08-10-1987	
		EP	0109562 A1	30-05-1984	
		US	4598078 A	01-07-1986	
EP 111226	A	20-06-1984	JP	1720039 C	14-12-1992
		JP	4009782 B	21-02-1992	
		JP	59095267 A	01-06-1984	

Revised PCT/IB 01/02261 Search Report (English) (Date: 1992-01-01)

123

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Solicitud Internacional No. PCT/IB 01/02261	
Documento de Patente citado en reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de Patentes		Fecha de publicación
EP 111226	A	AT	29716 T	15-10-1987
		CA	1257596 A1	18-07-1989
		DE	3373652 D1	22-10-1987
		EP	0111226 A1	20-06-1984
		US	4567180 A	28-01-1986
JP 59036661	A	28-02-1984	NONE	

INDICACION : VÁLIDUS VÁLIDUS
FECHA : 0000-00-00 00:00:00
ITEM : 0000-00-00 00:00:00

REQUISITOS NECESARIOS PARA RESULTADO Y REGISTRO DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

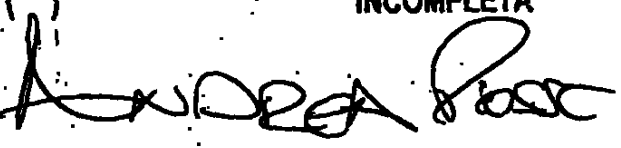
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable: 

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Dario Cardenas Navas
Apoderado
RANBAXY LABORATORIES LIMITED.

Oficio N° 08418

ASUNTO:	Radicación N°	03-46108
	Solicitud internacional	PCT/IB2001/02261
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

10 OCT. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.