

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1698

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 209/48

A 61 K 31/40

A 61 P 13/08

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/1097**

(33) Země priority: **IN**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB01/02261**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/044151**

(71) Přihlašovatel:

RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi,
IN;

(72) Původce:

Anand Nitya, Lucknow, IN;
Jain Sanjay, Pune, IN;
Sinha Neelima, Lucknow, IN;
Chugh Anita, New Delhi, IN;
Hedge Laxminarayan, New Delhi, IN;
Gupta Jang Bahadur, Gurgaon, IN;

(74) Zástupce:

Matušková Martina Mgr., Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**1,4-Disubstituované piperazinové deriváty
využitelné jako uro-selektivní alfa1-
adrenoreceptorové blokátory**

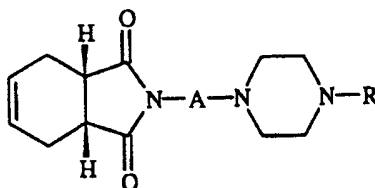
(57) Anotace:

Řešení se týká některých nových 1,4-disubstituovaných piperazinových derivátů vzorce I, a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých přídavek solí s vynikající uro-selektivní α_1 -adrenoreceptor antagonní vyšší než u dříve popsanych sloučenin. Sloučeniny podle řešení jsou slibné pro léčbu symptomů benigní prostatické hyperplazie (BPH). Řešení se též týká způsobu přípravy nových sloučenin, farmaceutických kompozicí obsahujících tyto sloučeniny a způsobu léčby symptomů benigní prostatické hyperplazie za použití těchto sloučenin.

1,4-disubstituované piperazinové deriváty využitelné jako uro-selektivní α_1 – adrenoreceptorové blokátory

Oblast vynálezu

Vynález se týká některých nových 1,4-disubstituovaných piperazinových derivátů vzorce I,



Vzorec I

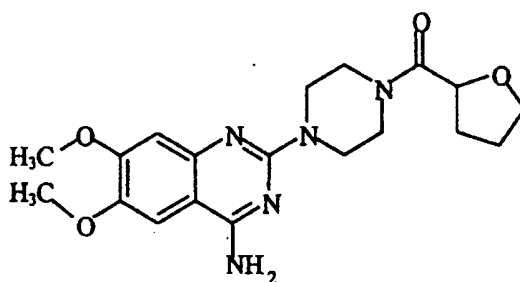
a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých přídavků solí s vynikající uro-selektivní α_1 – adrenoreceptor antagonní aktivitou vyšší než u dříve popsanych sloučenin. Sloučeniny podle vynálezu jsou slibné pro léčbu symptomů benigní prostatické hyperplazie (BPH). Vynález se též týká způsobu přípravy nových sloučenin, farmaceutických kompozicí obsahujících tyto sloučeniny a způsobu léčby symptomů benigní prostatické hyperplazie za použití těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

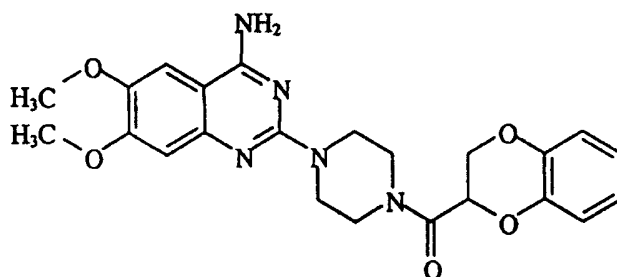
Benigní prostatická hyperplazie (BPH) je běžné onemocnění u stárnoucích mužů a u vysokého procenta mužů s BPH se vyvine obstrukce žlázy. Obstrukce vyvolaná BPH je přičítána dvěma hlavním složkám. Statické složce, kterou je zvětšení prostatické tkáně, a dynamické složce zahrnující nadměrnou kontrakci prostaty a močovodu. Nejúspěšnější terapie jsou založeny na α -adrenergním receptorovém antagonismu a modulaci hladiny androgenu inhibitory 5α -reduktázy. Inhibitory 5α -reduktázy mají omezený účinek z hlediska okamžitého symptomatického a urodynamického zmírnění. Antagonisté α_1 – adrenoreceptorů vykazují mnohem lepší účinek a vedou k okamžitému subjektivnímu zmírnění symptomů a jsou proto výhodnými pro léčbu při kontrole symptomů benigní prostatické hyperplazie. α_1 – adrenoreceptory jsou též přítomny v krevních cévách a hrají

důležitou roli v regulaci krevního tlaku. Antagonisté α_1 – adrenoreceptoru jsou zvláště důležití, protože byli původně vyvinuti jako antihypertenzní látky a mají též příznivý vliv na lipidovou dysfunkci a insulinovou rezistenci, která je běžně spojena s převážnou částí hypertenzí.

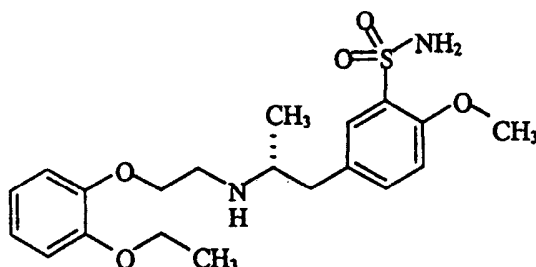
Léčivý nejčastěji používanými pro BPH jsou α_1 – adrenoreceptorové antagonisty s dlouhotrvajícím účinkem, terazosin, doxazosin a tamsulosin, uvedeny níže:



TERAZOSIN



DOXAZOSIN



(R)-(-)-TAMSULOSIN

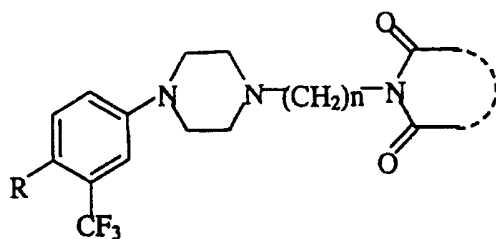
Tato léčiva jsou však spojena s vedlejšími účinky na cévy (například posturální hypertenzí, mdlobami, nevolnostmi, bolest hlavy apod.), které jsou způsobené nedostatečnou selektivitou účinku na prostatické a cévní α_1 – adrenoreceptory.

Během posledních deseti let se intenzivně hledali „uroselektivní“ antagonisté α_1 – adrenoreceptoru pro BPH, bez vedlejších kardiovaskulárních účinků, spojených s dosud používanými léčivy. Přesněji, antagonisté α_1 – adrenoreceptoru, kteří mají vyšší selektivitu pro prostatické α_1 – adrenoreceptory, jsou z urodynamického hlediska potenciálně výhodnější. Toto zdůrazňuje důležitost objevu antagonistů zajišťujících urodynamické zlepšení bez vedlejších účinků spojených se současnými léčivy.

Nedávno byly identifikovány tři subtypy α_1 – receptorů, přesněji α_{1A} , α_{1B} a α_{1D} , které mohou vést k zásadnímu vývoji za účelem zvýšení farmakologické selektivity α_1 blokátorů. Tyto receptory mají odlišnou tkáňovou distribuci, receptory α_1 jsou převážně zastoupeny ve tkáni dolního močovodu a méně ve vaskulatuře. To umožňuje vývoj látek se selektivním účinkem proti patologickým urodynamickým stavům. Uroselektivní α_1 -antagonisté mohou mít větší účinek, pokud není omezen kardiovaskulárními vedlejšími účinky a může být dosaženo kompletní blokády prostatických α_1 –adrenoreceptorů. Sloučeniny byly hodnoceny podle účinku proti agonistům nebo stimulací vyvolaného zvýšením tlaku v močovodu vzhledem ke snížení krevního tlaku nebo blokace agonistou vyvolaného zvýšení krevního tlaku. Mnoho selektivních antagonistů popsal Hieble a kol. v Exp opin Invest Drugs; 6, 367-387 (1997) a Kenny a kol. v J. Med. Chem.; 40, 1293 – 1315 (1997). U mnoha těchto strukturálních sérií byla detailně studována souvislost struktury a aktivity a bylo nalezeno mnoho vysoce selektivních sloučenin.

Vynález je zaměřen na vývoj nových α_1 – antagonistů, přesněji 1,4-disubstituovaných piprazinových sloučenin s vyšší selektivitou účinku proti α_{1A} – adrenoreceptorům, které by tak zmírňovaly symptomy BPH.

V literatuře existuje mnoho odkazů na farmakologické aktivity spojené s fenylpiperaziny, Eur. J. Med. Chem. – Chimica Therapeutica, 12, 173-176 (1977), uvádějících substituované trifluormethylfenylpiperaziny s cyklo-imidoalkyl bočními řetězci uvedenými níže.



Tyto sloučeniny jsou potenciální anorektické látky bez vedlejších účinků na CNS. Další příbuzné sloučeniny, které byly připraveny jako anxiolytické, neuroleptické, anti-diabetické a anti-alergické látky, jsou uvedeny v následujících odkazech:

- Yukihiro a kol; PCT přihláška WO 98/37893 (1998).
- Steen a kol; *J. Med. Chem.*, 38, 4303-4308 (1995).
- Ishizumi a kol.; *Chem. Pharm. Bull.*, 39 (9), 2288-2300 (1991).
- Kitaro a kol.; JP 02-235865 (1990).
- Ishizumi a kol.; US 4,598,078 (1986).
- New a kol.; *J. Med. Chem.*, 29, 1476-1482 (1986).
- Shigeru a kol.; JP 60-204784 (1985).
- New a kol.; US 4,524,206 (1985).
- Korgaonkar a kol.; *J. Indian Chem. Soc.*, 60, 874-876 (1983)

Byla uvedena syntéza a farmakologie některých 2-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)propyl]-1H-benz(de)izochinolin-1,3-(2H)-dionů/2,5-pyrrolidindionů (*J. Indian Chem. Soc.*, Vol. LXIII, 529-530 (1986), N-(N⁴-aryl- N¹ – piperazinylmethyl)-4-(4-methoxyfenyl)piperidin-2,6-dionů [*J. Indian Chem. Soc.*, Vol. LV, 819-821 (1978)] a N-(N⁴-arylpiperazinylalkyl)ftalimidů (*J. Indian Chem. Soc.*, Vol. LVI, 1002-1005 (1979)).

Žádný z výše uvedených odkazů však neuvádí ani nenavrhuje selektivní α_1 –adrenoreceptor blokující aktivitu uvedených sloučenin, a proto jejich užitek pro léčbu symptomů benigní prostatické hyperplazie nevzrostl.

Syntéza 1-(4-arylpiperazin-1-yl)- ω -[N-(α,ω -dikarboximido)]-alkanů využitelných jako uro-selektivní α_1 –adrenoreceptor blokátory je uvedena v US Patentu č. 6,083,950 a 6,090,809. Tyto sloučeniny mají dobrou α_1 –adrenergní blokující aktivitu a selektivitu a jedna z těchto sloučenin je ve fázi II klinického testování.

Bylo objeveno, že strukturální modifikace těchto sloučenin od glutarimidu po tetrahydroftalimid zvyšuje adrenoreceptor blokující aktivitu a též významně zvyšuje selektivitu pro α_{1A} ve srovnání s α_{1B} – adrenoreceptor blokující aktivitou, nepostradatelným požadavkem pro sloučeniny jako dobré kandidáty pro léčbu BPH.

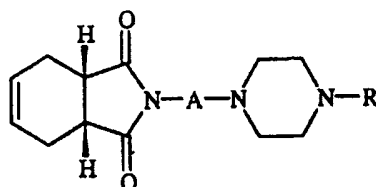
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou arylpiperazinové deriváty, které mají vyšší schopnost α_{1A} - adrenergní blokace a selektivitu než dostupné známé sloučeniny, a jsou využitelné pro léčbu benigní prostatické hyperplazie.

Dalším provedením vynálezu je též způsob syntézy nových sloučenin.

Dalším provedením vynálezu jsou kompozice obsahující nové sloučeniny, které jsou využitelné v léčbě benigní prostatické hyperplazie.

Vynález poskytuje novou třídou piperazinových derivátů obecného vzorce I, uvedeného níže,



Vzorec I

jejich farmaceuticky přijatelných solí, amidů, enantiomerů, diastereomerů, N-oxidů, proléčiv, metabolitů nebo jejich polymorfních forem, kde A je přímý nebo rozvětvený C_1 – C_4 alkylový řetězec; R je 3-fenyl-2-propen-1-yl, benzyl, substituovaný benzyl, fenyl, mono- nebo disubstituovaná fenylová skupina substituovaná substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, hydroxy skupiny, C_1 – C_6 alkyly, C_1 – C_6 alkoxy, trifluormethyl, nitro a trifluoralkoxy skupiny nebo (dihalogendifenyl)methylu.

Halogen vzorce I může být vybrán ze skupiny sestávající z chlor, fluor, jod



skupiny; C₁ – C₄ alkyl může být vybrán ze skupiny methylu, ethylu, n-propylu, izopropylu, butylu, terc-butylu; a C₁ – C₆ alkoxy může být vybrán ze skupiny methoxy, ethoxy, n-propoxy, izopropoxy nebo hexyloxy.

Vynález též uvádí farmaceutické kompozice pro léčbu benigní prostatické hyperplazie. Tyto kompozice obsahují účinné množství nejméně jedné sloučeniny vzorce I nebo účinné množství nejméně jednoho fyziologicky přijatelného kyselého přídatku její soli s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Seznam příkladů sloučenin podle vynálezu je uveden níže:

Sloučenina:

Číslo	Název
1.	2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
2.	2-[3-{ 4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
3.	2-[3-{ 4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
4.	2-[3-{ 4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
5.	2-[3-{ 4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
6.	2-[3-{ 4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
7.	2-[3-{ 4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
8.	2-[3-{ 4-(2-methoxy-5-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
9.	2-[3-{ 4-(2-ethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
10.	2-[3-{ 4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;

11. 2-[3-{ 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
12. 2-[3-{ 4-(2-methyl-5-chlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
13. 2-[3-{ 4-(fenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
14. 2-[3-{ 4-(benzyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
15. 2-[3-{ 4-(3-fenyl-2-propen-1-yl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
16. 2-[3-{ 4-(4-nitrofenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
17. 2-[3-{ 4-(3-chlor-4-methylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
18. 2-[3-{ 4-(4-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
19. 2-[3-{ 4-(bis-4-fluorfenyl)methylpiperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
20. 2-[3-{ 4-(2,4-dichlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
21. 2-[3-{ 4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
22. 2-[3-{ 4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
23. 2-[3-{ 4-(2-izopropoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
24. 2-[3-{ 4-(2-propoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
25. 2-[3-{ 4-(2-n-hexyloxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
26. 2-[3-{ 4-(2,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;



27. 2-[3-{ 4-(4-terc-butylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
28. 2-[3-{ 4-(2-methoxy-6-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
29. 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
30. 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl}-2-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
31. 2-[3-{ 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;

Sloučeniny podle vynálezu je možné připravit jednou z reakcí (schéma I a II) uvedených níže za vzniku sloučenin vzorce I, kde A je přímý nebo rozvětvený C₁ – C₄ alkylový řetězec; R je 3-fenyl-2-propen-1-yl, benzyl, substituovaný benzyl, fenyl, mono- nebo disubstituovaná fenyl skupina substituovaná substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, hydroxy skupiny, C₁ – C₆ alkylu, C₁ – C₆ alkoxy, trifluormethylu, nitro a trifluoralkoxy skupiny nebo (dihalogendifenyl)methylu.

Schéma I

Sloučeniny vzorce I je možné připravit kondenzací piperazinových derivátů vzorce III s anhydridem vzorce II, kde A a R jsou shodné s uvedenými výše, výhodně v rozpouštědle vybraném ze skupiny sestávající z pyridinu, n-butanolu, benzenu a xylenu za refluxu.

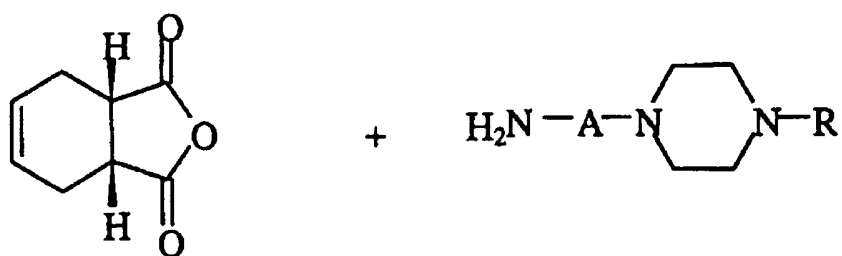
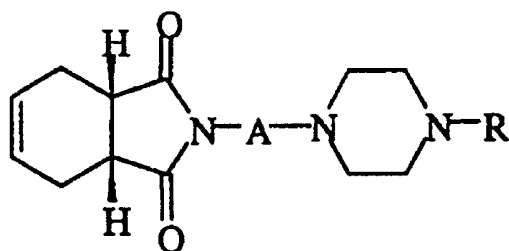
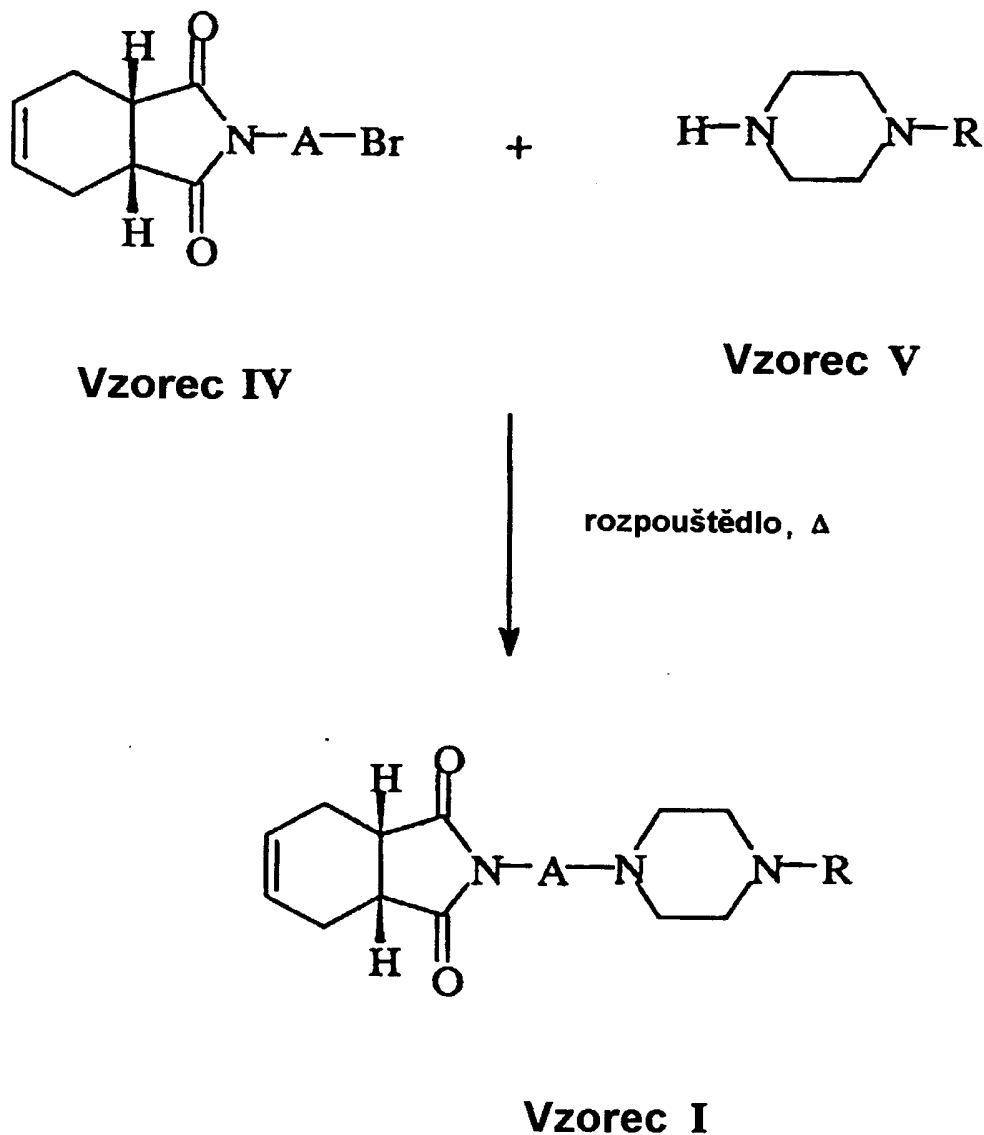
Schéma - I**Vzorec II****Vzorec III**rozpuštědlo, Δ **Vzorec I**

Schéma II

Sloučeniny vzorce I, kde A a R jsou shodné s uvedenými výše, je též možné syntetizovat podle následujících reakcí schématu II, kondenzací 1-(ω -halogenalkyl)-cis-3a, 4,7,7a-tetrahydroftalimidu vzorce IV, kde A je shodné s uvedeným výše, s 1-substituovaným piperazinem vzorce V, kde R je shodné s uvedeným výše.

Schéma - II

Farmaceuticky přijatelné, netoxické, adiční soli sloučenin s kyselinou, připravené podle vynálezu, výhodně obsahující volné báze vzorce I, je možné připravit pomocí anorganických nebo organických kyselin, metodami dobře známými odborníkům v tomto oboru a je možné je použít místo volných bází. Typickými příklady vhodných kyselin pro přípravu těchto kyselých přídatků solí jsou kyselina jablečná, fumarová, benzoová, askorbová, pamoová, jantarová, bismetyhlenová, salicylová, methansulfonová, ethandisulfonová, octová, propionová, tartarová, citronová, glukonová, asparagová, stearová, palmitová, itakonová, glykolová, p-aminobenzoová, glutámová, benzensulfamová, fosforečná, bromovodíková, sírová, chlorovodíková a dusičná a podobně.

Vynález též ve svém rozsahu zahrnuje proléčiva sloučenin vzorce I. Tato léčiva jsou obecně funkční deriváty těchto sloučenin, které je možné snadno přeměnit in vivo na uvedené sloučeniny. Běžné postupy pro výběr a přípravu vhodných proléčiv jsou známy.

Vynález též zahrnuje enantiomery, diastereomery, N-oxidy, farmaceuticky přijatelné soli, amidy a polymorfní formy těchto sloučenin, stejně jako metabolity se stejnou aktivitou. Vynález dále zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující molekuly vzorce I nebo proléčiva, metabolity, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, farmaceuticky přijatelné soli, amidy a polymorfní formy těchto sloučenin v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem a volitelně zahrnující pomocné látky.

Z dalšího hlediska je vynález zaměřen na způsoby selektivní blokace α_{1A} receptorů přenesením uvedených receptorů do prostředí například extracelulárního média (nebo aplikací savci vlastním tyto receptory) účinné množství sloučeniny podle vynálezu.

Ačkoli byl vynález popsán pomocí odkazů na specifická provedení, byl tento způsob pouze ilustrativní. Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé množství alternativních provedení, která jsou v rozsahu vynálezu.

Níže uvedené příklady demonstrují obecnou syntézu, stejně jako specifickou přípravu výhodných sloučenin. Uvedené příklady uvádějí podrobnosti podle vynálezu a neměly by omezovat rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad

Příprava 2-[3-{4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu.

Schéma I

Směs 1-amino-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propanu (0,498 g, 2,0 mmol) a anhydridu kyseliny cis-1,2,3,6-tetrahydroftalové (0,273 g, 1,8 mmol) se refluxovala v pyridinu (10 ml) po dobu 5 hodin. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odstranilo za vakua a zbytek se rozpustil v chloroformu (25 ml). Chloroformová fáze se promyla vodou (2x15 ml), vysušila nad bezvodým síranem sodným a zakoncentrovala za vakua. Takto získaná surová sloučenina se přečistila kolonovou chromatografií na silikagelu (zrnitost 100-200) za použití chloroformu jako elučního činidla (výtěžek = 0,502 g, 72%).

Hydrochloridová sůl se připravila přidavkem molárního ekvivalentu etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové k etherovému roztoku volné báze a precipitovaná pevná látka se získala filtrací (teplota tání 184 °C až 185 °C).

Schéma II

Směs 1-(3-brompropyl)-cis-3a, 4,7,7a-tetrahydroftalimidu (7,04 g, 25,88 mmol), 1-(2-methoxyfenyl)piperazinhydrochloridu (5,32 g, 23,29 mmol), uhličitanu draselného (7,14 g, 51,76 mmol) a jodidu draselného (0,026 g, 1,55 mmol) v N,N-dimethylformamidu (27 ml) se zahřívala 12 hodin při 75 °C až 80 °C. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odpařilo za vakua, zbytek se rozsuspendoval ve vodě (130 ml) a sloučenina se extrahovala dichlormethanem (2x65 ml). Získaná vrstva dichlormethanu se promyla vodou (2x30 ml), vysušila nad bezvodým síranem sodným a zakoncentrováním rozpouštědla za vakua se získalo 8,308 g (93%) surové báze. Takto získaná sloučenina se přeměnila na hydrochloridovou sůl (teplota tání 184 °C až 185 °C).

Následuje seznam příkladů sloučenin podle vynálezu, které byly syntetizovány jedním z výše uvedených způsobů.

Sloučenina:

Číslo	Název
1.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 184 °C až 185 °C.
2.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 221 °C až 223 °C.
3.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 186 °C až 187 °C.
4.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 228 °C až 230 °C.
5.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 215 °C až 217 °C.
6.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 203 °C až 204 °C.
7.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 194 °C až 196 °C.
8.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methoxy-5-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 163 °C až 165 °C.
9.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-ethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu; teplota tání 232,5 °C až 233,5 °C.
10.	hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-

- 3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 218,2 °C až 219 °C.
11. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 221,9 °C až 222,7 °C.
 12. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methyl-5-chlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 231 °C až 232 °C.
 13. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(fenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-
tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 231 °C až 232 °C.
 14. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(benzyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-
tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 275 °C až 276 °C.
 15. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(3-fenyl-2-propen-1-yl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 263 °C až 265 °C.
 16. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(4-nitrofenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-
tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 259,5 °C až 261 °C.
 17. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(3-chlor-4-methylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 248 °C až 249 °C.
 18. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(4-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-
yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 232 °C až 233 °C.
 19. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(bis-4-fluorfenyl)methylpiperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 235 °C až 236 °C.
 20. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2,4-dichlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 210 °C až 211 °C.
 21. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-



- 3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 226 °C až 227 °C.
22. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 223 °C až 224 °C.
23. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-izopropoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 223 °C až 224 °C.
24. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-propoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 193 °C až 194 °C.
25. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-n-hexyloxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 165 °C až 166 °C.
26. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 193 °C až 195 °C.
27. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(4-terc-butylyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 264 °C až 265 °C.
28. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methoxy-6-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-
3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 267 °C až 268 °C.
29. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} -3-
methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 219 °C až 220 °C.
30. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} -2-
methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 184 °C až 185 °C.
31. hydrochlorid 2-[3-{ 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl} -3-
methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionu;
teplota tání 246 °C až 248 °C.

Všechny výše uvedené body tání nejsou upraveny a jsou měřeny otevřenou kapilární metodou za použití Buchi 535.

Výsledky farmakologického testování

Testování vazby receptoru

Testování vazby receptoru se provádělo za použití nativních α -adrenoreceptorů. Afinita různých sloučenin k α_{1A} a α_{1B} adrenoreceptorovým subtypům se hodnotila na základě studie jejich schopnosti nahradit specifickou vazbu [^{3} H]prazosinu na membránách krysí podčelisti a respektive jater (*Michel a kol., Br J Pharmacol, 98, 883-889 (1989)*). Testování vazby se provádělo podle *U'Prichard a kol. (Eur J Pharmacol, 50:87-89 (1978))* s drobnými modifikacemi.

Podčelistní žlázy se izolovaly ihned po usmrcení. Játra se uložila do pufru (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, 10 mM EDTA pH 7,4). Tkáně se homogenizovaly v 10 objemech pufru (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4). Homogenát se přefiltroval přes dvě vrstvy vlhké gázy a filtrát se centrifugoval při 500 g po dobu 10 min. Supernatant se následně centrifugoval při 40,000 g po dobu 45 min. Získaná usazenina se rozsuspendovala ve stejném objemu pufru pro stanovení (Tris HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7,4) a uchovala se při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ do stanovení.

Membránové homogenáty (150-250 μg proteinu) se inkubovaly ve 250 μl pufru pro stanovení (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM EDTA pH 7,4) 1 h při $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nespecifická vazba se stanovila za přítomnosti 300 nM prazosinu. Inkubace se zakončila vakuovou filtrací přes GF/B vláknitý filtr. Filtry se pak promyly ledem 50mM Tris HCl pufr (pH 7,4). Filtry se vysušily a měřila se zbytková radioaktivita na filtrech. IC_{50} & K_d se stanovilo za použití nelineární křivky a programu za použití G Pad Prism software. Hodnota inhibiční konstanty K_i se vypočetla z kompetitivní vazebné studie za použití Cheng & Prusoffovy rovnice (Cheng & Prusso, *Biochem Pharmacol*, 1973,22: 3099-3108), $K_i = \text{IC}_{50} / ((1 + L/K_d))$, kde L je koncentrace [^{3} H]prazosinu použitého v určitém experimentu (tabulka I).

Funkční studie *in vitro*

Za účelem studie selektivity účinku těchto sloučenin na různé α -adrenoreceptorové subtypy se zjišťovala schopnost těchto sloučenin antagonizovat α_1 -adrenoreceptorovým agonistou vyvolané kontrakce aorty (α_{1D}), prostaty (α_{1D}) a sleziny (α_{1B}). Tkáň aorty a sleziny se izolovala z urethanem anestetikovaných (1,5 mg/kg) samců wistar krys. Izolované tkáně se umístily do orgánové lázně obsahující Krebs Henseleit pufr následujícího složení (mM): NaCl 118; 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; glukóza 11,5. Pufr se udržoval při 37 °C a probublal se směsí 95% O_2 a 5% CO_2 . Zbývající 2g (aorta) nebo 1g (slezina a prostata) se přidaly ke tkáni. Kontraktilní odezva se sledovala za použití tlakového, posuvného přenosníku a zaznamenávala na tabulkovém záznamníku. Tkáně se kalibrovaly 2 hodiny. Na konci kalibrace se získala křivka závislosti odezvy na koncentraci norepinefrinu (aorta) a fenylepinefrinu (slezina a prostata) v nepřítomnosti a za přítomnosti testované sloučeniny (při koncentraci 0,1, 1 a 10 mM). Vypočetla se antagonní afinita a vyjádřila se jako hodnota pK_B v tabulce II.

Uroselektivní studie *in vivo*:

Za účelem stanovení uroselektivity *in vivo* se studoval účinek těchto sloučenin na střední arteriální tlak (MAP) a intrauretrální tlak (IUP) u conscious beagle psa pomocí metody Brune a kol. (*Pharmacol* 1996, 53: 356-368). Stručně, psi se připravili pro chronické kontinuální měření arteriálního krevního tlaku implantací telemetrického přenašeče (TL11M2-D70-PCT, Data Sci. International, St. Paul, MN, USA) do femorální tepny, dva týdny před studií. Během rekonvalescence se zvířata aklimatizovala setrváním na obojku. V den testování se přes noc přivázaná zvířata převedla do ohrady. Swan-Ganz. Cévka s balónkem na konci se zavedla do močovodu na úrovni prostaty a balónek se nafoukl (Brune a kol., 1996). Po získání základní linie se měřil účinek 16 $\mu\text{g/kg}$ fenylefrinu (i.v.) na MAP a IUP. Účinek fenylefrinu (i.v.) na MAP a IUP se měřil při 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, a 24 hodinách po orální aplikaci nosiče nebo testovaného léčiva. Změny v MAP se měřily v linii za použití Dataquest Software (Data Sci. International St. Paul, MN, USA) a IUP se měřil na Grassově polygrafu (Model 7, Grass Instruments, USA). Změna odezvy v MAP a IUP po aplikaci fenylefrinu a aplikaci testovaného léčiva se měřila jako procento změny vzhledem ke kontrolním hodnotám. Měřila se oblast pod křivkou a pro výpočet uroselektivity se použil poměr hodnot MAP a IUP (tabulka III).

Tabulka I: Studie vazby radioligandu

Afinita sloučenin k alfa –1 adrenoreceptorovým subtypům.

Sloučenina čís.	$\alpha_1 A$ (Kryší podčelistní)	$\alpha_1 B$ (Kryší jaterní)	Selektivita $\alpha_1 B/\alpha_1 A$
	Ki (nM)	Ki (nM)	
01	0.8	73	91
02	83	398	4.8
03	32.5	168	5
04	80	363	4.5
05	259	>500	2
06	36	469	13
07	183	>500	2.7
08	0.34	29	85
09	0.3	62	207
10	62	165	2.7
11	0.13	19	146
12	8.66	51.3	5.9
13	6.3	384	61
14	>500	>500	1
15	>500	>500	1
16	>500	>500	1
17	48	37	0.78
18	10	271	27
19	5.26	81	15
20	46.8	>500	11
21	>500	>500	1
22	208	>500	2.4
23	0.16	28	175
24	0.24	28	117
25	3.3	>500	>151
26	38	>500	13
27	>500	>500	1
28	>500	>500	1
29	3.45	708	205
30	48	611	13
31	2.1	232	110

Tabulka II:

Funkční stanovení in vitro

Sloučenina čís.	α adrenoceptorový subtyp (pK _B)			Selektivita	
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{1A}/α_{1D}	α_{1A}/α_{1B}
01	9.27	7.66	8.64	4	41
08	8.93	8.40	9.05	-1.31	3.4
09	9.17	7.8	8.6	3.6	23
11	9.95	8.28	8.76	15	47
13	8.04	6.09	7.29	5.6	89
23	9.94	7.71	9.91	1	170
24	10.4	7.85	9.27	13	355
25	8.90	7.17	9.00	-1.26	54
29	7.06	5.8	7.47	-2.57	18
31	8.3	ND	7.79	3.24	

Tabulka III: Studie uroselektivity in vivo u psa **Conscious Beagle**

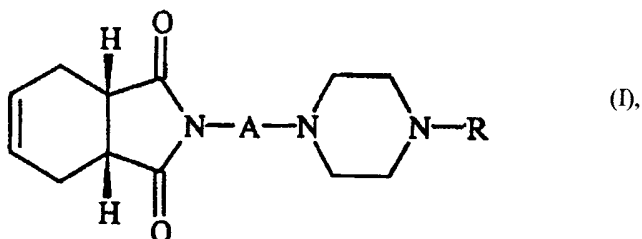
Sloučenina čís.	Dávka (μ g/kg)	Aplikace	Oblast pod křivkou		Poměr uroselektivity
			MAP	IUP	IUP/MAP
01	100	p.o	93	514	5.54
11	10	p.o	10	661	66
23	3	p.o	197	790	4
24	3	p.o.	68	522	7.6

Ačkoli byl vynález popsán pomocí specifických provedení, odborníkům v tomto oboru budou zřejmé určité modifikace a ekvivalenty, které jsou zahrnuty v rozsahu vynálezu.

upravené patentové nároky určené pro další řízení

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 1,4-Disubstituovaný piperazinový derivát obecného vzorce I



kde A je přímý nebo rozvětvený C₁–C₄ alkylový řetězec; R je 3-fenyl-2-propen-1-yl, benzyl, substituovaný benzyl, fenyl, mono- nebo disubstituovaná fenylová skupina substituovaná substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, hydroxy skupiny, C₁–C₆ alkylu, C₁–C₆ alkoxy, trifluormethylu, nitro a trifluoralkoxy skupiny nebo (dihalogendifenyl)methylu;

jeho farmaceuticky přijatelné soli, amidy, enantiomery, diastereomery, N–oxidy, proléčiva, metabolity nebo jejich polymorfní formy.

2. 1,4-Disubstituovaný piperazinový derivát podle nároku 1, kde halogen je vybrán ze skupiny sestávající z chlor, fluor, jod skupiny; C₁–C₆ alkyl je vybrán ze skupiny sestávající z methylu, ethylu, a-propylu, izopropylu, butylu, terc.butylu; a C₁–C₆ alkoxy může být vybrán ze skupiny sestávající z methoxy, ethoxy, a-propoxy, izopropoxy a hexyloxy skupiny.

3. 1,4-Disubstituovaný piperazinový derivát podle nároku 1 vybraná ze skupiny sestávající z:

- 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl}propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 01).



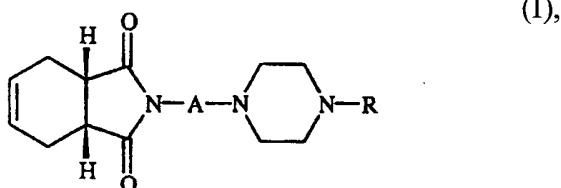
- 2-[3-{ 4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 02).
- 2-[3-{ 4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 03).
- 2-[3-{ 4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 04).
- 2-[3-{ 4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 05).
- 2-[3-{ 4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 06).
- 2-[3-{ 4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 07).
- 2-[3-{ 4-(2-methoxy-5-fluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 08).
- 2-[3-{ 4-(2-ethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 09).
- 2-[3-{ 4-(2,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 10).
- 2-[3-{ 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 11).
- 2-[3-{ 4-(2-methyl-5-chlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 12).
- 2-[3-{ 4-(fenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 13).
- 2-[3-{ 4-(benzyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 14).
- 2-[3-{ 4-(3-fenyl-2-propen-1-yl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 15).
- 2-[3-{ 4-(4-nitrofenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 16).
- 2-[3-{ 4-(3-chlor-4-methylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 17).



- 2-[3-{ 4-(4-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 18).
- 2-[3-{ 4-(bis-4-fluorfenyl)methylpiperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 19).
- 2-[3-{ 4-(2,4-dichlorfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 20).
- 2-[3-{ 4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 21).
- 2-[3-{ 4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 22).
- 2-[3-{ 4-(2-izopropoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 23).
- 2-[3-{ 4-(2-propoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 24).
- 2-[3-{ 4-(2-n-hexyloxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 25).
- 2-[3-{ 4-(2,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 26).
- 2-[3-{ 4-(4-terc.butylfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 27).
- 2-[3-{ 4-(2-methoxy-6-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl} propyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 28).
- 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 29).
- 2-[3-{ 4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl}-2-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 30).
- 2-[3-{ 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl}-3-methylpropyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (sloučenina 31).

4. 1,4-Disubstituovaný piperazinový derivát podle nároku 1 pro použití pro selektivní antagonní účinek na α_1 – adrenergní receptory u savců.

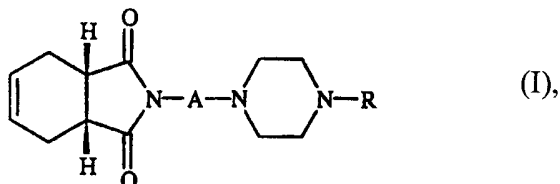
5. 1,4-Disubstituovaný piperazinový derivát podle nároku 1 pro použití při léčbě benigní prostatické hyperplazie u savce.
6. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje 1,4-disubstituovaný piperazinový derivát obecného vzorce 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.
7. Farmaceutická kompozice podle nároku 6 pro použití pro selektivní antagonní účinek na α_1 – adrenergní receptory.
8. Farmaceutická kompozice podle nároku 6 pro použití při léčbě benigní prostatické hyperplazie u savce.
9. Způsob přípravy 1,4-disubstituovaného piperazinového derivátu obecného vzorce I



kde A je přímý nebo rozvětvený C_1 – C_4 alkylový řetězec; R je 3-fenyl-2-propen-1-yl, benzyl, substituovaný benzyl, fenyl, mono- nebo disubstituovaná fenylová skupina substituovaná substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, hydroxy skupiny, C_1 – C_6 alkylu, C_1 – C_6 alkoxy, trifluormethyl, nitro a trifluoralkoxy skupiny nebo (dihalogendifenyl)methylu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, amidů, enantiomerů, diastereomerů, N–oxidů, proléčiv, metabolitů nebo jejich polymorfních forem, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného

vzorci II s piperazinovým derivátem obecného vzorce III, jak je zobrazeno ve schématu I, kde A a R jsou definovány výše.

10. Způsob přípravy 1,4-disubstituované piperazinové deriváty obecného vzorce I



kde A je přímý nebo rozvětvený C_1 – C_4 alkylový řetězec; R je 3-fenyl-2-propen-1-yl, benzyl, substituovaný benzyl, fenyl, mono- nebo disubstituovaná fenylová skupina substituovaná substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, hydroxy skupiny, C_1 – C_6 alkylu, C_1 – C_6 alkoxy, trifluormethyl, nitro a trifluoralkoxy skupiny nebo (dihalogendifenyl)methylu; nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí, amidů, enantiomerů, diastereomerů, N-oxidů, proléčiv, metabolitů nebo jejich polymorfních forem, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 1-(ω -halogenalkyl)cis-3a, 4,7,7a-tetrahydroftalimidu obecného vzorce IV, kde A je definováno výše, se sloučeninou obecného vzorce V, kde R je definováno výše, jak uvádí schéma II.