

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

11:11:11 A2

P04 0545

Képviselő: ~~SWORKS Nemzetközi Szabadalmi Ügyvivői Iroda Kft~~

~~Szabadalmi ügyvivő: Mester Tamás~~

Kivonat

URO-SZELEKTÍV ALFA₁-ADRENOCEPTOR GÁTLÓANYAGOKKÉNT HASZNÁLATOS 1,4-DISZUBSZTITUÁLT

PIPERAZIN SZÁRMAZÉKOK, ELYA RAS A2
ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZELET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍMÉNYEK

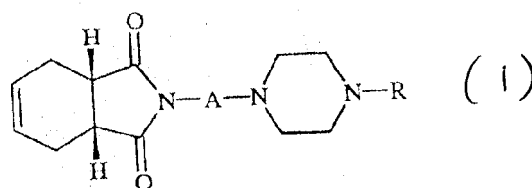
PCT bejelentési szám: PCT/IB01/02261

Bejelentő: RANBAXY LABORATORIES

LIMITED

Jelen találmány (1) ^{általános} képletű új 1,4-diszubsztituált piperazin származékokra vonatkozik és gyógyászati lag elfogadható savas addíciós sóira, ^{amelyek} kiváló uro-szelektív α_1 -adrenoceptor antagonistá aktivitással ^{rendelkezik} ~~ami meghaladja a korábban leírt vegyületekét~~. A jelen találmány szerinti vegyületek jelentős ígérettel bírnak a jóindulatú prosztata hyperplasia tünetek kezelésére. A találmány eljárásokra is vonatkozik az új vegyületek, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati kompozíciók készítésére, és módszerre a jóindulatú prosztata hyperplasia tünetek kezelésére a vegyületek alkalmazásával.

Jellemző képlet: (1)



A2 (1) általános képletben

A jelölése egyenes vagy görbe C₁-C₄ alkilcsoport;

R jelölése cinnamyl, benzyl vagy szubsztituált benzyl feletcsoport;

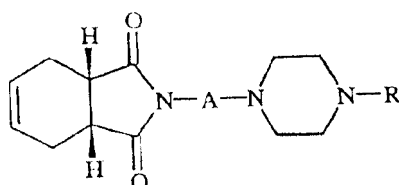
PR

**URO-SZELEKTÍV ALFA₁-ADRENOCEPTOR GÁTLÓANYAGOKKÉNT
HASZNÁLTOS 1,4-DISZUBSZTITUÁLT PIPERAZIN SZÁRMAZÉKOK**

ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÖGYSZEREK SZITHEINYEK

Jelen találmány I képletű néhány új 1,4-diszubsztituált piperazin

5 származékra vonatkozik

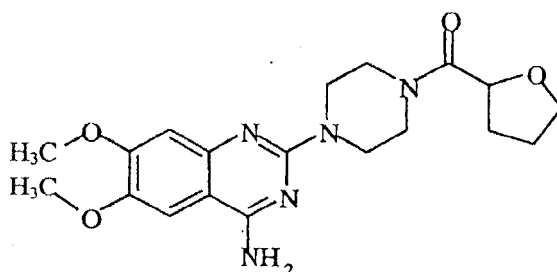


és gyógyászatilag elfogadható savanyú addíciós sóikra, amelyeknek kiváló uro-szelektív α_1 -adrenoceptor antagonistá aktivitásuk van, amely meghaladja a korábban leírt vegyületekét. A jelen találmány szerinti vegyületek ígéretet jelentenek a jóindulatú prosztata hyperplasia (BPH) tünetek kezelésére. A találmány az új vegyületek, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati kompozíciók készítési módszereire is vonatkozik, és módszerre a jóindulatú prosztata hyperplasia tünetek kezelésére a vegyületeket használva.

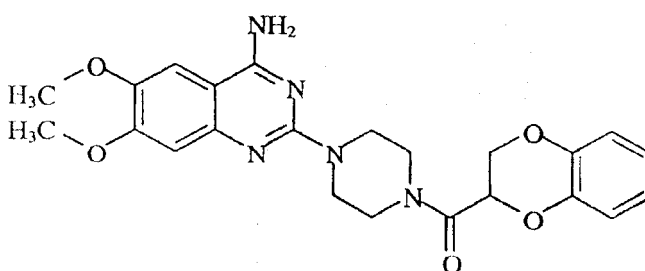
Jóindulatú prosztata hyperplasia (BPH) közösleges betegség korosodó férfiaknál és a BPH-s férfiak jelentős százalékánál húgyhólyag elzáródás fejlődik ki. A BPH által okozott elzáródás, úgy gondoljuk, hogy két fő komponensnek tulajdonítható, azaz a megnagyobbodott prosztata szövet tömegre vonatkoztatott statikus komponensnek és egy prosztata és húgycső túlzott összehúzódását magába foglaló dinamikus komponensnek. A legsikeresebb gyógymódok α -adrenergiás receptor antagonizmuson és 5α -reduktáz inhibitorok általi androgén szintek modulációján alapulnak. 5α -reduktáz inhibitorok korlátozott hatékonyságúak azonnali tüneti és vizezési fájdalomcsillapítás szempontjából. Úgy tűnik, hogy α_1 -adrenergiás receptor antagonisták sokkal hatékonyabbak és azonnali szubjektív tüneti javulást nyújtanak és, ezért, előnyös kezelési módok a jóindulatú prosztata

hyperplasia ellenőrzésében. α -Adrenoceptorok a vérérdényekben is jelen vannak és fontos szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában. Így α_1 -adrenoceptor antagonisták különleges jelentőségűek, minthogy eredetileg vérnyomáscsökkentő szerekként lettek kifejlesztve és valószínűleg előnyös hatásuk volt lipid dysfunkcióra és inzulin ellenállásra, amely általában

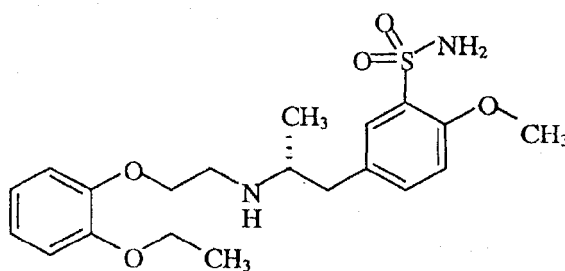
A BPH-hoz leggyakrabban használt gyógyszerek a hosszú hatású α_1 -adrenoceptor antagonisták, terazosin, doxazosin és tamsulosin, mint alább látható:



TERAZOSIN



DOXAZOSIN



(R)-(-)-TAMSULOSIN

Azonban, ezek a gyógyszerek véredény mellékhatásokkal járnak (pl. testhelyzeti fokozott vérnyomással, ájulással, szédüléssel, fejfájással, stb.), ami a prosztata- és véredény- α_1 -adrenoceptorok közötti hatás szelektív hiányának tulajdonítható.

5

Az utóbbi évtizedben, intenzív kutatás folyt "uroszelektív" α_1 -adrenoceptor antagonisták irányában BPH-hoz, amelyekkel elkerülhetők a cardiovascularis mellékhatások, amelyek a jelenleg használt gyógyszerekkel járnak. Nyilvánvalóan, α_1 -adrenoceptor antagonisták azok, amelyeknek elválaszthatatlanul nagyobb szelektivitásuk van a prosztata α_1 -adrenoceptorok felé, nyújtják a megnövekedett urodinamikus előny lehetőségét. Ez aláhúzza az olyan antagonisták felfedezésének fontosságát, amelyek urodinamikus javulást idéznek elő a jelenleg meglevő gyógyszerekkel járó mellékhatások nélkül.

15

Újabban három α_1 -receptor típus, név szerint α_{1A} , α_{1B} , és α_{1D} azonosítása történt meg, amelyek kulcsfejlesztést szolgáltathatnak az α_1 gátlóanyagok gyógyszer-tani szelektivitásának megjavítására. Ezeknek az altípusoknak különböző szövet eloszlásuk van, az α_{1A} receptorokkal uralják az alsóbb vizeletkiválasztó rendszer szövetet és kevésbé érvényesülnek a véredényrendszerben. Ez lehetővé teszi kóros urodinamikus állapotokkal szembeni szelektív hatású szerek kifejlesztését. Egy uroszelektív α_{1A} -antagonistának nagyobb a hatékonysága, ha a dózis emelés nem jár cardiovascularis mellékhatásokkal és prosztata α_1 -adrenoceptorok teljesebb gátlása érhető el. A vegyületek értékelése primér izommal szembeni hatékonyság vagy a vérnyomáscsökkenéshez képest húgycső-nyomásban stimulálás indukált növekedés alapján vagy primér izom indukált vérnyomás gátlás figyelembevételével történt. Sok szelektív antagonistát írtak le Hieble és munkatársai: Exp opin Invest Drugs; 6, 367-387 (1997) és Kenny és munkatársai: J. Med Chem.; 40, 1293 - 1315 (1997). Szerkezeti aktivitás összefüggéseket sok ilyen strukturális sorozatban vizsgáltak részletesen és számos magasan szelektív vegyületet azonosítottak.

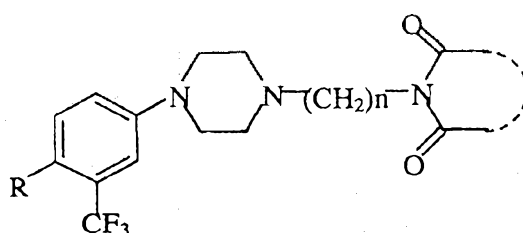
30

A jelen találmány új α_1 -antagonisták, név szerint 1,4-diszubsztituált piperazin vegyületek kifejlesztésére irányul, nagyobb hatásszelektivitással α_{1A} -adrenoceptorokkal szemben és amelyek így enyhülést ígérnek a BPH tünetekkel szemben.

5

Sok leírás található az irodalomban a fenil piperazinok gyógyszer-tani aktivitásáról, Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 12, 173-176 (1977), ciklo-imid alkil oldalláncokkal bíró, szubsztituált trifluor-metil-fenil piperazinokat, mint alább látható.

10



15

Ezek a vegyületek közvetve ható étvágycsökkentő szerek központi idegrendszerre gyakorolt hatás nélkül. Más előállított egymással kapcsolatban álló vegyületek, mint anxiolitikus, neuroleptikus, antidiabetikus és anti-allergikus szerek a következő hivatkozásokban vannak leírva:

20

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

30

Néhány 2-[3-(4-aril-1-piperazinil)propil]-1H-benz(de) izokinolin-1,3-(2H)-dion/2,5-pirrolidindion (J. Indian. Chem. Soc., Vol., LXIII. 529-530 (1986), N-(N⁴-aril-N¹-piperazinil-metil)-4-(4-metoxi-fenil)piperidin-2,6-dion [J. Indian

Chem. Soc., Vol. LV, 819-821 (1978)], és N-(N⁴-aril-piperazinil-alkil)-ftálimid (J. Indian. Chem. Soc., Vol. LVI, 1002-1005 (1979)] szintézisét és gyógyszeratanát az említett folyóiratokban közölték. A vegyületek vérnyomáscsökkentő és központi idegrendszer depressív aktivitást mutattak kísérleti állatokban.

Azonban a fent említett hivatkozások egyike sem fedezi fel vagy sejteti a bennük felfedezett vegyületek szelektív α_1 -adrenoceptor gátló aktivitását és így hasznosságuk a jóindulatú prosztata hyperplasia tünetek kezelésében nem merült fel.

Uro-szelektív α_1 -adrenoceptor gátlóanyagokként használható 1-(4-aril-piperazin-1-il)- ω -[N-(α , ω -dikarboximido)]-alkánok felfedezése van leírva a 6,083,950 és 6,090,809 US szabadalmakban. Ezeknek a vegyületeknek jó α_1 -adrenergikus blokkoló (gátló) aktivitásuk és szelektivitásuk van és az egyik vegyület II klinikai fázisú kipróbálás alatt van.

Most derült ki, hogy ezen vegyületek strukturális módosítása glutáramidtól tetrahidroftálimidig fokozza az adrenoceptor blokkoló aktivitását és nagyon meg is növeli a szelektivitást az α_{1A} irányában az α_{1B} -adrenoceptor blokkoló aktivitásához képest, lényeges követelmény a vegyületek számára, hogy jó jelöltek legyenek BPH kezelésére.

A TALÁLMÁNY CÉLJAI

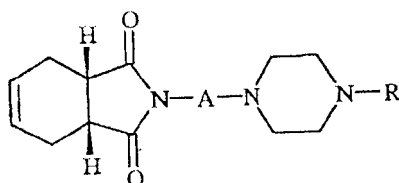
A jelen találmány egyik célja új aril-piperazin származékok szolgáltatása, amely nagyobb α_{1A} -adrenergikus blokkoló hatékonyságot nyújt és nagyobb szelektivitást, mint a rendelkezésre álló ismert vegyületek és hasznosak a jóindulatú prosztata hyperplasia kezelésére.

A találmány célja még, hogy módszert adjon az új vegyületek szintézisére.

A jelen találmány célja még, hogy új vegyületeket tartalmazó kompozíciókat szolgáltatson, amelyek hasznosak a jóindulatú prosztata hyperplasia kezelésében.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A fent említett célok az alább bemutatott I általános képletű piperazin származékok új osztálya



gyógyászatilag elfogadható sói, amidjai, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, elővegyületei, metabolitjai vagy polimorfjai révén érhetők el, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄ alkil lánc; R cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono- vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoxi, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxi csoportból, vagy (dihalodifenil) metil.

Az I képlet halogénje klór, fluor, jód csoportból választható ki; C₁-C₆ alkil a metil, etil, n-propil, izopropil, butil, terc.-butil közül választható ki; és C₁-C₆ alkoxi a metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, vagy hexiloxi közül választható ki.

A jelen találmány gyógyászati kompozíciókat is szolgáltat a jóindulatú prosztata hyperplasia kezelésére. Ezek a kompozíciók hatékony mennyiségű legalább egy I képletű vegyületet tartalmaznak, vagy annak hatékony mennyiségű legalább egy, fiziológiailag elfogadható savas addíciós sóját, gyógyászatilag elfogadható hordozóval.

A találmány különleges vegyületeinek szemléltető listája alább látható:

Vegyület

Szám

Név

1. 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
2. 2-[3-{4-(3-Klór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
- 5 3. 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
4. 2-[3-{4-(4-Fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
5. 2-[3-{4-(3-Trifluor-metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
- 10 6. 2-[3-{4-(2-Fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
7. 2-[3-{4-(3,4-Dimetil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
- 15 8. 2-[3-{4-(2-Metoxi-5-fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
9. 2-[3-{4-(2-Etil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
- 20 10. 2-[3-{4-(2,4-Difluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
11. 2-[3-{4-(2-Etoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
12. 2-[3-{4-(2-Metil-5-klór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
- 25 13. 2-[3-{4-(Fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
14. 2-[3-{4-(Benzil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
- 30 15. 2-[3-{4-(Cinnamil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
16. 2-[3-{4-(4-Nitro-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;

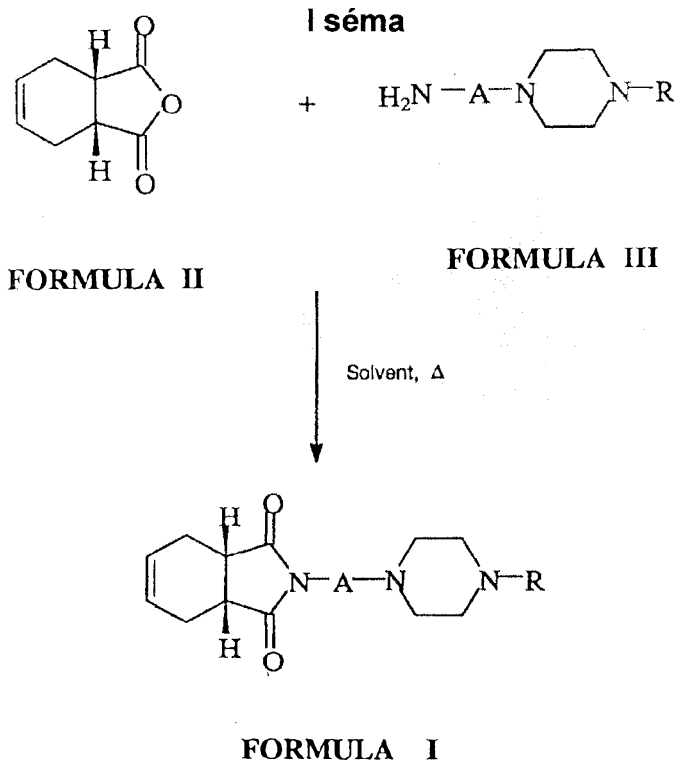
Szám	Név
17.	2-[3-{4-(3-Klór-4-metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
18.	2-[3-{4-(4-Fluor-2- metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
19.	2-[3-{4-(Bisz-4-fluor-fenil)metilpiperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
20.	2-[3-{4-(2,4-Diklór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
21.	2-[3-{4-(2,4-Dimetoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
22.	2-[3-{4-(2,6-Dimetil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
23.	2-[3-{4-(2-Izopropoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
24.	2-[3-{4-(2-Propoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
25.	2-[3-{4-(2-n-Hexil-oxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
26.	2-[3-{4-(2,5-Dimetoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
27.	2-[3-{4-(4-terc-Butil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
28.	2-[3-{4-(2-Metoxi-6-hidroxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
29.	2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}-3-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
30.	2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}-2-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;
31.	2-[3-{4-(2-Etoxi-fenil)piperazin-1-il}-3-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion;

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

A jelen találmány szerinti vegyületek az alábbi reakciósorozat egyikével (I és II séma) állíthatók elő I képletű vegyületek előállítására, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C_1-C_4 alkil lánc; R cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono-vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxil, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 alkoxi, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxi csoportból, vagy (dihalodifenil) metil.

I Séma

Az I képletű vegyületek III képletű piperazin származékok II képletű anhidriddel történő kondenzálásával állíthatók elő, a II képletű anhidridben A és R ugyanaz, mint fent definiálva van, előnyösen piridin, n-butanol, benzol és xilol csoportból kiválasztott oldószerben reflux alatt.

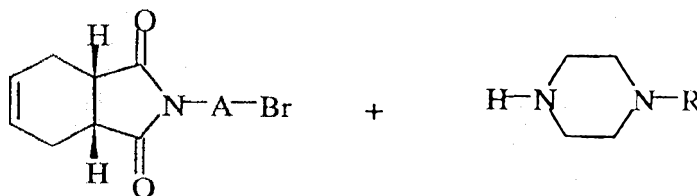


II Séma

Az I képletű vegyületek, amelyekben A és R ugyanaz, mint fent definiálva van, a II sémában mutatott reakciósorozat szerint állíthatók elő, IV képletű 1-(ω -haloalkil)-cisz-3a,4,7,7a-tetrahydroftálimid, ahol A ugyanaz, mint

fent definiálva van, V képletű 1-szubsztituált piperazinnal történő kondenzációjával, ahol R jelentése ugyanaz, mint fent definiálva van.

5



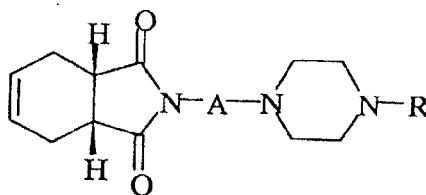
10

FORMULA IV

FORMULA V

Solvent, Δ

15



20

FORMULA I

25 A jelen találmány szerint előállított vegyületek gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus, savas addíciós sói, amelyek az I képletű szabad bázisok használhatóságával rendelkeznek, szerves vagy szervetlen savakkal állíthatók elő a szakmában jól ismert módszerekkel és használhatók a szabad bázisok helyett. Ilyen addíciós sók előállítására alkalmas savak például
30 malein-, fumár-, benzoe-, aszkorbin-, pamo-, szukcin-, biszmetilén-, szalicil-, metánszulfon-, etándiszulfon-, ecet-, propion-, tartar-, citrom-, glukon-, aszpartin-, sztearin-, palmitin-, itakon-, glikol-, p-amino-benzoe-, glutamin-, benzol-szulfon-, foszfor-, bróm-, kén-, só- és salétromsav, és hasonlóak.

A jelen találmány belül van az I képletű vegyületek elővegyületeinek alkalmazhatósági körén. Általában, az elővegyületek ezen vegyületek funkciós származékai, amelyek in vivo könnyen átalakulnak a definiált vegyületekké. Hagyományos eljárások ismertek az alkalmas elővegyületek kiválasztására és előállítására.

A találmány ezen vegyületek enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, gyógyászatilag elfogadható sóit, amidjait is magában foglalja, valamint az ugyanolyan aktivitású metabolitokat. A találmány továbbá I képletű molekulákat tartalmazó gyógyászati kompozíciókat foglal magában, vagy elővegyületeket, metabolitokat, enantiomereket, diasztereomereket, N-oxidokat, gyógyászatilag elfogadható sókat vagy annak polimorf formáit, kombinációban gyógyászatilag elfogadható hordozóval és esetleges kötőanyagokkal.

15

Még más szempontból, a találmány módszerekre irányul szelektíven blokkoló α_{1A} receptorok vonatkozásában az említett receptoroknak a környezetébe, például sejten kívüli közeghez (vagy az említett receptorról bíró emlősnek történő beadással) a találmány szerinti vegyületek hatékony mennyiségének történő szállítása révén

20

Miközben a találmányt specifikus kivitelezésekre vonatkozóan leírtuk, ennek a célja csupán bemutatás volt. Számos kivitelezés nyilvánvaló még szakemberek előtt és úgy ítéltető meg, hogy a találmány alkalmazhatósági körén belül van.

25

Az alább említett példák bemutatják az előnyös vegyület általános szintetikus valamint specifikus előállítását. A példákat azért adjuk meg, hogy szemléltessük a találmány részleteit és nem korlátozzák a jelen találmány alkalmazhatósági körét.

30

PÉLDA

2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion előállítása

I Séma

5 1-Amino-3[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]propán (0.498 g, 2.0 mmol) és
cisz-1,2,3,6-tetrahidroftálsavanhidrid (0.273 g, 1.8 mmol) elegyét piridinben
(10 ml) refluxáltuk körülbelül 5 órán át. Miután a reakció befejeződött, az
oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot feloldottuk kloroformban
(25 ml). A kloroform fázist vízzel mostuk (2 x 15 ml), vízmentes nátrium-
10 szulfát felett szárítottuk és vákuumban töményítettük. Az így kapott nyers
vegyületet oszlopkromatográfosan szilikagél felett (100-200 mesh) tisztítottuk
eluensként kloroformot használva (kitermelés = 0.502 g, 72%).

A sósavas sôt úgy állítottuk elő, hogy moláris mennyiségű éteres sósav
15 oldatot adtunk a szabad bázis éteres oldatához és a kicsapott szilárd anyagot
szűrővel összeszedtük (olvadáspont 184-185°C).

II séma

1-(3-Bróm-propil)-cisz-3a, 4, 7,7a-tetrahidroftálimid (7.04g, 25.88 mmol),
20 1-(2-metoxi-fenil)piperazin hidroklorid (5.32 g, 23.29 mmol), kálium-karbonát
(7.14 g, 51.76 mmol) és kálium-jodid (0.026 g, 1.55 mmol) elegyét N-dimetil-
formamidban (27 ml) 75-80°C-on melegítettük 12 órán át. Miután a reakció
befejeződött, az oldószert vákuumban elpárologtattuk, a maradékot vízben
(130 ml) szuszpendáltuk és a vegyületet diklór-metánnal (2 x 65 ml)
25 extraháltuk. A kombinált diklór-metán réteget vízzel (2 x 30 ml) mostuk,
vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk és az oldószert vákuumban
töményítettük 8.308 g (93%) nyers bázis kitermelésig. Az így kapott
vegyületet sósavas sóvá alakítottuk át (olvadáspont 184-185°C).

30 A találmány szerinti vegyületek szemléltető listáját, amelyeket a fent leírt
egyik vagy másik módszerrel állítottunk elő, most megadjuk.

Vegyület

Szám

Név

1. 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 184-185°C.
- 5 2. 2-[3-{4-(3-Klór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 221-223°C.
3. 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 186-187°C.
4. 2-[3-{4-(4-Fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 228-230°C.
- 10 5. 2-[3-{4-(3-Trifluor-metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 215-217°C.
6. 2-[3-{4-(2-Fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 203-204°C.
- 15 7. 2-[3-{4-(3,4-Dimetil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 194-196°C.
8. 2-[3-{4-(2-Metoxi-5-fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 163-165°C.
9. 2-[3-{4-(2-Etil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 232,5-235,5°C.
- 20 10. 2-[3-{4-(2,4-Difluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 218.2-219°C.
11. 2-[3-{4-(2-Etoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 221.9-222.7°C.
- 25 12. 2-[3-{4-(2-Metil-5-klór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 231-232°C.
13. 2-[3-{4-(Fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 231-232°C.
14. 2-[3-{4-(Benzil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 275-276°C.
- 30 15. 2-[3-{4-(Cinnamil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 263-265°C.

16. 2-[3-{4-(4-Nitro-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 259.5-261°C.
17. 2-[3-{4-(3-Klór-4-metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 248-249°C.
- 5 18. 2-[3-{4-(4-Fluor-2- metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 232-233°C.
19. 2-[3-{4-(Bisz-4-fluor-fenil)metilpiperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 235-236°C.
20. 2-[3-{4-(2,4-Diklór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 210-211°C.
- 10 21. 2-[3-{4-(2,4-Dimetoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 226-227°C.
22. 2-[3-{4-(2,6-Dimetil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 223-224°C.
- 15 23. 2-[3-{4-(2-Izopropoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 223-224°C.
24. 2-[3-{4-(2-Propoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 193-194°C.
25. 2-[3-{4-(2-n-Hexil-oxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 165-166°C.
- 20 26. 2-[3-{4-(2,5-Dimetoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 193-195°C.
27. 2-[3-{4-(4-terc-Butil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 264-265°C.
- 25 28. 2-[3-{4-(2-Metoxi-6-hidroxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 267-268°C.

Szám

Név

29. 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}-3-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 219-220°C.

5

30. 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}-2-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 184-185°C.

31. 2-[3-{4-(2-Etoxi-fenil)piperazin-1-il}-3-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion-hidroklorid; olvadáspont 246-248°C.

10

Az összes fent közölt olvadáspont nem helyesbített és nyitott kapilláris módszerrel mértük Buchi 535 használatával.

GYÓGYSZERTANI TESZTELÉSI EREDMÉNYEK

15 Receptor megkötés meghatározása

Receptor megkötés meghatározását természetes állapotú α -adrenoceptorokkal végeztük. A különböző vegyületek affinitását α_{1A} és α_{1B} -adrenoceptor altípusokhoz oly módon értékeltük, hogy tanulmányoztuk képességüket specifikus [3H]prazosin kötés kiszorítására a patkány felső állcsont alatti membránjából ill. májból (*Michel és munkatársai, Br J Pharmacol, 98, 883-889 (1989)*). A kötésmeghatározásokat *U'Prichard és munkatársai (Eur J Pharmacol, 50:87-89 (1978))* szerint végeztük kisebb módosításokkal.

20

Felső állcsont alatti mirigyeket közvetlenül megölés után izoláltuk. A májat pufferrel (Trisz HCl 50 mM, NaCl 100 mM, 10 mM EDTA pH 7.4) átáramoltattuk. A szöveteket 10 térfogat pufferben (Trisz HCl 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7.4) homogenizáltuk. A homogenizátumot két réteg nedves fátolszöveten keresztül szűrtük és a szüredéket 500 g-nál 10 percig centrifugáltuk. A felülúszó részt azután 40,000 g-nál 45 percig centrifugáltuk. Az így kapott labdacsot ugyanolyan térfogatú vizsgálati pufferben (Trisz HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7.4) újra szuszpendáltuk és -70°C-on tároltuk a vizsgálati időig.

30

A membrán homogenizátumokat (150-250 µg protein) 250 µl vizsgálati pufferben (Trisz HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7.4) inkubáltuk 24-25°C-on 1 órán át. Nem specifikus kötést határoztunk meg 300 nM prazosin jelenlétében. Az inkubálást GF/B szálal szűrővel történő vákuum szűréssel fejeztük be. A szűrletet aztán jéghideg 50 mM Tris HCl pufferrel (pH 7.4) mostuk. A szűrőanyagot szárítottuk és a szűrleten számláltuk a kötött maradó radioaktivitást. Az IC_{50} & K_d meghatározását G Pad Prism szoftver programnak megfelelő nemlineáris görbe felhasználásával végeztük. A K_i konstans értékét kompetitív kötési vizsgálatokból számítottuk ki Cheng & Prusoff egyenletet használva (*Cheng & Prusoff, Biochem Pharmacol, 1973,22: 3099-3108*), $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$ ahol L a használt [3H]prazosin koncentrációja különleges egyenletben (I táblázat).

In Vitro Funkciós vizsgálatok

Ezen vegyületeknek a különböző α -adrenoceptor altípusok irányában mutatott hatása szelektivitásának tanulmányozása céljából ezen vegyületek képességét vizsgáltuk α_1 -adrenoceptor primér izom indukált összehúzóválaszának semlegesítésére aortán (α_{1D} prosztata (α_{1A} és lép (α_{1B} . Aorta és lép szöveteket izoláltunk uretánnal érzéstelenített (1.5 g/kg/ hím wistar patkányból. Az izolált szöveteket a következő összetételű (mM) : NaCl 118; KCl 4.7; $CaCl_2$ 2.5; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1.2; $NaHCO_3$ 25; KH_2PO_4 1.2; glukóz 11.5, Krebs Henseleit puffert tartalmazó szerves fürdőben preparáltuk. A puffert 37°C-on tartottuk és 95% O_2 és 5% CO_2 eleggyel levegőztettük. 2g (aorta) vagy 1g (lép és prosztata) maradó feszültséget alkalmaztunk a szöveteken. Az összehúzóválaszt egy erő elmozdító transzduktorral figyeltük és felvittük diagramra. Lehetővé tettük, hogy a szövetek 2 óra alatt egyensúlyba jöjjenek. Az egyensúlyi periódus végén, koncentráció válaszgörbéket kaptunk noradrenalin (aorta) és feniladrenalin (lép és prosztata) vonatkozásában tesztelt vegyület hiányában és jelenlétében (0.1, 1 és 10 mM koncentrációnál). Antagonista affinitást kiszámoltuk és pK_B értékben fejeztük ki (II táblázatban).

In Vivo Uroszelektív Vizsgálat:

Hogy megállapítsuk az uroszelektivitást in vivo, ezeknek a vegyületeknek a hatását vizsgáltuk átlagos artéria nyomáson (MAP) és húgyvezetéken belüli nyomáson (IUP) tudattal rendelkező vadászkopókban, Brune és munkatársai szerinti módszerrel (*Pharmacol* 1996, 53: 356-368). Röviden, hímkutyákat műszerekkel láttunk el artériás vérnyomás krónikus folyamatos mérésére távmérő érzékelő beültetésével (TL11M2-PCT, Data Sci. International, St Paul, MN, USA) a combi artériába, két héttel a vizsgálat előtt. A gyógyulási idő alatt, az állatot akklimatizáltuk, hogy hurokkötéses megfékezésben álljon. A tesztelés napján, egy éjszakán át rögzített állatot a hurokkötéses megfékezésbe helyeztük. Egy Swan-Ganz. Ballon típusú katétert vezettünk be a húgycsőbe a prosztata szinten és a ballont felfúvattuk (Brune és munkatársai 1996). Miután feljegyeztük az alapvonal leolvasásokat 16 $\mu\text{g/kg}$, feniladrenalin (i.v.) hatását MAP és IUP vonatkozásában feljegyeztük. A feniladrenalin válaszát MAP és IUP vonatkozásában 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 és 24 óránál feljegyeztük a vivőanyag vagy a teszt gyógyszer orális beadása után. A MAP változásait Dataquest Software (Data Sci. International. St. Paul, MN. USA) használata segítségével feljegyeztük egy Grass Polygraphon (Model 7, Grass Instruments, USA). A MAP és IUP beadásra a feniladrenalin válasz változásokat a teszt gyógyszer beadása után a kontroll értékek változásának százalékában számítottuk ki. A görbe alatti területet kiszámítottuk és az értékek arányát használtuk MAP és IUP vonatkozásában az uroszelektivitás kiszámítására (III táblázat).

I táblázat: Radioligand Kötési Vizsgálatok

Vegyületek affinitása Alfa-1 adrenoceptor altípusokhoz

Vegyület száma	α_{1A} (Patkány felső állcsont alatti)	α_{1B} (Patkány máj)	Szelektivitás α_{1B}/α_{1A}
	Ki (nM)	Ki (nM)	
01	0.8	73	91
02	83	398	4.8
03	32.5	168	5

04	80	363	4.5
05	259	>500	2
06	36	469	13
07	183	>500	2.7
08	0.34	29	85
09	0.3	62	207
10	62	165	2.7
11	0.13	19	146
12	8.66	51.3	5.9
13	6.3	384	61
14	>500	>500	1
15	>500	>500	1
16	>500	>500	1
17	48	37	0.78
18	10	271	27
19	5.26	81	15
20	46.8	>500	11
21	>500	>500	1
22	208	>500	2.4
23	0.16	28	175
24	0.24	28	117
25	3.3	>500	>151
26	38	>500	13
27	>500	>500	1
28	>500	>500	1
29	3.45	708	205
30	48	611	13
31	2.1	232	110

II táblázat:

In Vitro Funkcionális Meghatározások:

Vegyület	α Adrenoceptor Altípus	Szelektivitás
----------	-------------------------------	---------------

száma	(pK _B)				
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	$\alpha_{1A} / \alpha_{1D}$	$\alpha_{1A} / \alpha_{1B}$
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	

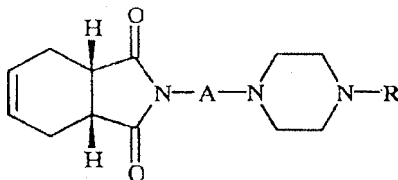
III táblázat: In Vivo Uroszelektivitás Vizsgálatok Tudattal rendelkező Vadászkopókban

Vegyület száma	Dózis (µg/kg)	Út	Görbe alatti terület		Uroszelektivitási arány
			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

- 5 Miközben a jelen találmányt leírtuk specifikus kivitelezési szakkifejezésekkel, bizonyos módosítások és ekvivalenciák világosak a szakemberek előtt és az volt a szándék, hogy beleférjenek a jelen találmány alkalmazhatósági körébe.

Szabadalmi igénypontok

1. I képletű



FORMULA - I

vegyület, gyógyászati lag elfogadható sói, amidjai, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, elővegyületei, metabolitjai vagy polimorfjai, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄ alkil lánc; R cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono-vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoxil, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxil csoportból, vagy (dihalodifenil) metil.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy a halogén klór, fluor, jód csoportból választható ki; a C₁-C₆ alkil metil, etil, n-propil, izopropil, butil, terc.-butil közül választható ki; és a C₁-C₆ alkoxil metoxil, etoxil, n-propoxil, izopropoxil, vagy hexiloxil közül választható ki.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a következő csoportból vannak kiválasztva:

- 2-[3-{4-(2-Metoxil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (01. vegyület).
- 2-[3-{4-(3-Klór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (02. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (03. vegyület).

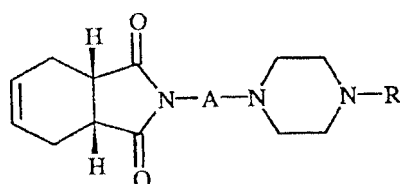
- 2-[3-{4-(4-Fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (04. vegyület).
- 2-[3-{4-(3-Trifluor-metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (05. vegyület).
- 5 - 2-[3-{4-(2-Fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (06. vegyület).
- 2-[3-{4-(3,4-Dimetil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (07. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Metoxi-5-fluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (08. vegyület).
- 10 - 2-[3-{4-(2-Etil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (09. vegyület).
- 2-[3-{4-(2,4-Difluor-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (10. vegyület).
- 15 - 2-[3-{4-(2-Etoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (11. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Metil-5-klór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (12. vegyület).
- 2-[3-{4-(Fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (13. vegyület).
- 20 - 2-[3-{4-(Benzil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (14. vegyület).
- 2-[3-{4-(Cinnamil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (15. vegyület).
- 25 - 2-[3-{4-(4-Nitro-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (16. vegyület).
- 2-[3-{4-(3-Klór-4-metil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (17. vegyület).
- 2-[3-{4-(4-Fluor-2- metoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (18. vegyület).
- 30 - 2-[3-{4-(Bisz-4-fluor-fenil)metilpiperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoidol-1,3(2H)-dion (19. vegyület).

- 2-[3-{4-(2,4-Diklór-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (20. vegyület).
- 2-[3-{4-(2,4-Dimetoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (21. vegyület).
- 5 - 2-[3-{4-(2,6-Dimetil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (22. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Izopropoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (23. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Propoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (24. vegyület).
- 10 - 2-[3-{4-(2-n-Hexil-oxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (25. vegyület).
- 2-[3-{4-(2,5-Dimetoxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (26. vegyület).
- 15 - 2-[3-{4-(4-terc-Butil-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (27. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Metoxi-6-hidroxi-fenil)piperazin-1-il}propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (28. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}-3-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (29. vegyület).
- 20 - 2-[3-{4-(2-Metoxi-fenil)piperazin-1-il}-2-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (30. vegyület).
- 2-[3-{4-(2-Etoxi-fenil)piperazin-1-il}-3-metil-propil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (31. vegyület).

25

4. Eljárás α_1 -adrenergikus receptorok szelektív semlegesítésére emlősben amely tartalmazza, hogy az említett emlősnek az I képletű

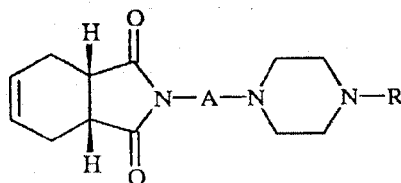
30



FORMULA - I

vegyületet, gyógyászatilag elfogadható sóit, amidjait, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, elővegyületeit, metabolitjait vagy polimorfjait adjuk be, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄ alkil lánc; R cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono- vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxi, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoxi, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxi csoportból, vagy (dihalodifenil) metil.

5. Eljárás jóindulatú prosztatata hyperplasia kezelésére emlősben, azzal jellemezve, hogy az említett emlősnek az I képletű



FORMULA - I

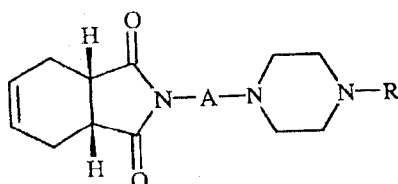
vegyületet, gyógyászatilag elfogadható sóit, amidjait, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, elővegyületeit, metabolitjait vagy polimorfjait adjuk be, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄ alkil lánc; R cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono- vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxi, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoxi, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxi csoportból, vagy (dihalodifenil) metil.

6. Gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

7. Eljárás α_1 -adrenergikus receptorok szelektív semlegesítésére emlősben, azzal jellemezve, hogy az említett emlősnek a 6. igénypont szerinti gyógyászati kompozíciót adjuk be.

8. Eljárás jóindulatú prosztata hyperplasia kezelésére emlősben, azzal jellemezve, hogy az említett emlősnek a 6. igénypont szerinti gyógyászati kompozíciót adjuk be.

5 9. Eljárás az I képletű



10

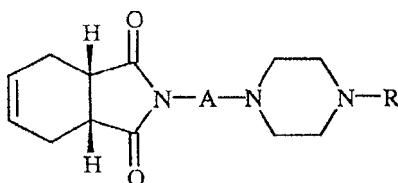
FORMULA - I

vegyület, vagy gyógyászatilag elfogadható sói, amidjai, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, elővegyületei, metabolitjai vagy polimorfjai előállítására, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄ alkil lánc; R cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono- vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoxi, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxi csoportból, vagy (dihalodifenil) metil, amely tartalmazza II képletű vegyületet reagáltatunk III képletű piperazin származékokkal, miként az az I sémában látható, ahol A és R ugyanaz, mint fent definiálva van.

20

10. Eljárás az I képletű

25



30

FORMULA - I

vegyület, gyógyászatilag elfogadható sói, amidjai, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, elővegyületei, metabolitjai vagy polimorfjai előállítására, ahol A egy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄ alkil lánc; R

- cinnamil, benzil, szubsztituált benzil, fenil, mono- vagy diszubsztituált fenil csoport szubsztituálva egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituensekkel halogén, hidroxil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoxi, trifluor-metil, nitro és trifluor-alkoxi csoportból, vagy (dihalodifenil) metil, azzal jellemezve, hogy IV képletű 1-(ω-haloalkil)cisz-3a, 4, 7,7a-tetrahidroftálimidet, amelyben A és R ugyanaz, mint fent definiálva van, V képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben A és R ugyanaz, mint fent definiálva van, miként a II sémában mutatva van.

Handwritten signature

SWORKS Kft.
1134 Bp., Dévai u. 22-24/B/III.12.
MESTER TAMÁS
szabadalmi ügyvivő

Handwritten text: 1042 re. k. u.

Handwritten text: 2004. 04. 05.
Handwritten initials: GK