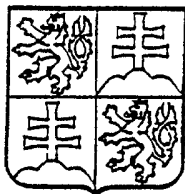


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03755-91.R

(13) A3

(22) 11.12.91
(32) 12.12.90
(31) 90/9015591
(33) FR
(40) 17.06.92

5(51) C 07 D 409/06.
A 61 K 31/40.
31/415.
31/445.
31/535.
31/55.
//(C 07 D 409/06.
333:22,
295:10)
(C 07 D 409/06.
333:22,
211:22)
(C 07 D 409/06.
333:22,
233:60)

(71) Laboratoire L. Lafon, Paris, FR

(72) Lafon Louis, Paris, FR

(54) Aminoalkylketonové deriváty, způsob jejich při
pravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty
obsahující

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A
znamená pyrrolidinovou skupinu, piperidinovou
skupinu, morfolinovou skupinu, 1-imidazolylou
skupinu, hexamethyleniminovou skupinu,
1-piperazinylovou skupinu, přičemž tyto skupiny
jsou nesubstituované nebo mohou obsahovat 1 nebo
2 substituenty zvolené z množiny zahrnující
alkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy a
hydroxyalkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými
atomy, a adiční soli těchto sloučenin s
farmaceuticky přijatelnými kyselinami. Tyto
sloučeniny jsou použitelné terapeuticky jako
periferní vasodilatátory.

Aminoalkylketonové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	ÚŘAD	25. 11. 92	010359
--------------------------	------	------------	--------

Oblast techniky

Vynález se týká nových aminoalkylketonových derivátů, způsobu jejich přípravy a jejich použití v terapii, zejména ve funkci periferních vasodilatátorů.

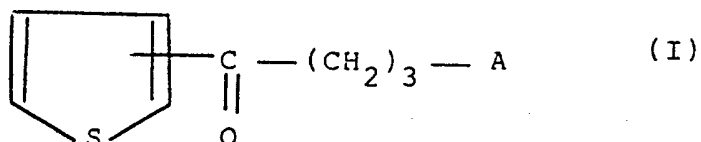
Dosavadní stav techniky

V patentu FR-A-2 134 218 jsou popsány aminoalkylketonové deriváty a zejména buflomedil, které mají periferní vasodilatační účinnost.

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout nové sloučeniny, které by měly nejen periferní vasodilatační účinnost, ale které by rovněž vykazovaly farmaceuticky využitelný účinek na metabolismus.

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



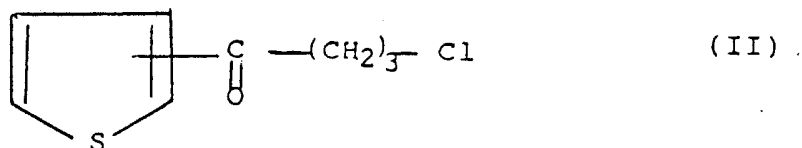
ve kterém A znamená pyrrolidinovou skupinu, piperidinovou sku-

pinu, morfolinovou skupinu, 1-imidazolylovou skupinu, hexamethyleniminovou skupinu nebo 1-piperazinylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou buď nesubstituované nebo mohou obsahovat 1 nebo 2 substituenty zvolené z množiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy a hydroxyalkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy, a adiční soli těchto sloučenin s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

Jakožto příklady skupin ve významu obecného substituentu A lze uvést pyrrolidinovou skupinu, 2,4-dimethylpyrrolidinovou skupinu, 2,5-dimethylpyrrolidinovou skupinu, piperidinovou skupinu, 3-hydroxymethylpiperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 1-imidazolylovou skupinu, hexamethyleniminovou skupinu a N-methylpiperazinovou skupinu.

Výraz "adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami" zde označuje soli, které mají biologické vlastnosti volných bází, aniž by přitom současně vykazovaly nežádoucí vedlejší účinky. Těmito solemi mohou být zejména soli vytvořené s minerálními kyselinami, jakými jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná a kyselina fosforečná, s hydrogensolemi s kovovým kationtem, jakými jsou hydrogenfosforečna dvojsodný a hydrogensíran draselný, a s organickými kyselinami, jakými jsou kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina oxalová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina malonová, kyselina citrónová, kyselina methansulfonová, kyselina mléčná, kyselina jantarová a kyselina vinná.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny kondenzací chlorovaného derivátu obecného vzorce II



s cyklickým aminem obecného vzorce III



ve kterém A má výše uvedený význam.

Tato reakce může být provedena v rozpouštědlech, která se obvykle používají pro kondenzační reakce.

Alternativně mohou být sloučeniny podle vynálezu připraveny reakcí nitrilu obecného vzorce IV



s lithiovým derivátem 2- nebo 3-bromthiofenu a následnou hydrolýzou.

Tato reakce může být provedena za podmínek, které se obvykle používají při použití lithiových derivátů.

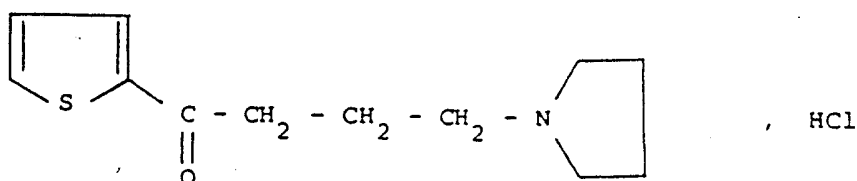
Výše uvedené soli sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky přijatelnými kyselinami mohou být získány obvyklým způsobem reakcí sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky přijatelnou kyselinou ve vhodném rozpouštědle.

Vynález bude v následující části popisu blíže objasněn konkrétními příklady jeho provedení, které však mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 4-pyrrolidino-1-(2-thienyl)butanonhydrochloridu
(CRL 41687)



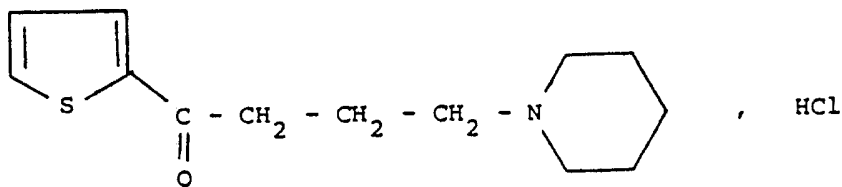
K roztoku 18,5 ml (0,22 molu) pyrrolidinu ve 35 ml toluenu, udržovanému na teplotě 100 °C se v průběhu 30 minut přidá 18,85 g (0,10 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu a získaná směs se zahřívá na teplotu varu poz zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs se zředí diethyletherem a promyje vodou. Organická fáze se extrahuje 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, který se po alkalizaci hydroxidem sodným zase extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným, načež se k ní přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

Získaná sraženina se přečistí dvěma následnými krystalizacemi, přičemž se roztok určený ke krystalizaci vždy vyčeří použitím aktivního uhlí CXA a uvedené krystalizace se provedou z isopropanolu a absolutního ethanolu. Získá se 11,1 g mírně našedlého prášku rozpustného ve vodě o teplotě 20 °C. Teplota tání (Koflerův blok): 177 °C; výtěžek: 46,3 %.

Příklad 2

Příprava 4-piperidino-1-(2-thienyl)butanonhydrochloridu

(CRL 41696)



K roztoku 18,7 g (0,22 molu) piperidinu ve 35 ml toluenu, zahřívánu na teplotu varu pod zpětným chladičem, se v průběhu 30 minut přidá 18,9 g (0,10 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu a v zahřívání směsi se pokračuje ještě po dobu dvou hodin. Reakční směs se potom zředí diethyletherem a promyje vodou. Organická fáze se extrahuje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodná fáze se zalkalizuje hydroxidem sodným. Extrahuje se diethyletherem a po vysušení nad síranem sodným se přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

Získaná sraženina se izoluje filtrací a přečistí krystalizací z absolutního ethanolu, přičemž se získá 22,5 g mírně béžového prášku rozpustného ve vodě.

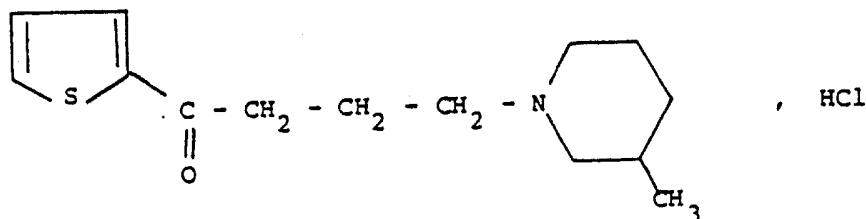
Teplota tání (Koflerův blok): 178 °C;

výtěžek: 82,3 %.

Příklad 3

Příprava 4-(3-methylpiperidino)-1-(2-thienyl)butanonhydrochloridu

(CRL 41686)



K roztoku 21,8 g (0,22 molu) 3-methylpiperidinu ve 35 ml toluenu, udržovanému na teplotě 100 °C, se v průběhu 30 minut přidá 18,85 g (0,10 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu a získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. reakční směs se potom zředí diethyletherem a promyje vodou. Organická fáze se extrahuje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, který se po zalkalizování hydroxidem sodným zase extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným, načež se k ní přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

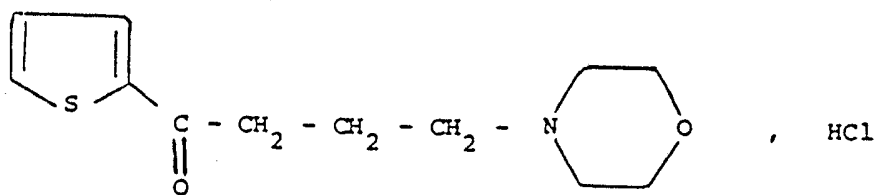
Získaná sraženina se přečistí krystalizací z isopropanolu, přičemž se získá 18 g bílého prášku rozpustného ve vodě mající teplotu 20 °C.

Teplota tání (Koflerův blok): 164 °C C;

výtěžek: 62,6 %.

Příklad 4

Příprava 4-morfolino-1-(2-thienyl)butanonhydrochloridu
(CRL 41698)



K roztoku 19,2 g (0,22 molu) morfolinu ve 35 ml toluenu, zahřívánému na teplotu varu pod zpětným chladičem, se v průběhu 15 minut přidá 18,9 g (0,20 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu a v zahřívání se pokračuje po dobu dalších dvou hodin. Reakční směs se zředí diethyletherem a promyje vodou. Organická fáze se extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodná fáze se zalkalizuje hydroxidem sodným. Potom se extra-

huje diethyletherem a po vysušení nad síranem sodným se přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

Vyloučená sraženina se izoluje filtrací a přečistí krystalizací v methanolu, přičemž se získá 12,7 g béžového prášku rozpustného ve vodě.

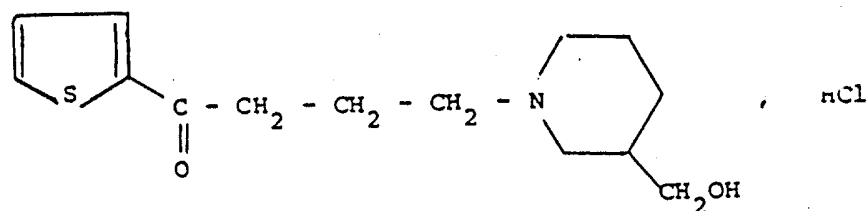
Teplota tání (Koflerův blok): 210 °C;

výtěžek: 46,1 %.

Příklad 5

Příprava 4-(3-hydroxymethylpiperidino)-1-(2-thienyl)butanon-hydrochloridu

(CRL 41697)



K roztoku 38 g (0,33 molu) 3-piperidinylnmethanolu v 55 ml toluenu, zahřívávanému na teplotu varu pod zpětným chladičem, se v průběhu 30 minut přidá 28,3 g (0,15 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu a v zahřívání se pokračuje po dobu dvou hodin a 3é minut. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem a promyje vodou. Organická fáze se extrahuje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodná fáze se zalkalizuje hydroxidem sodným. Extrahuje se ethylacetátem a po vysušení nad síranem sodným se přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

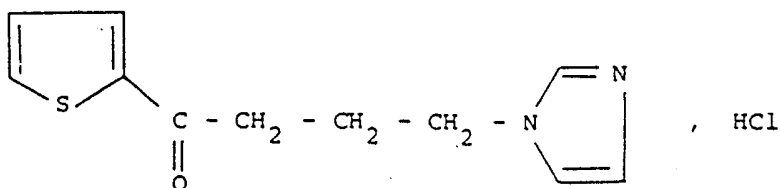
Vyloučená sraženina se přečistí krystalizací z ethanolu, přičemž se získá 26 g mírně našedlého prášku rozpustného ve vodě.

Teplota tání (Koflerův blok): 160 °C;

výtěžek: 57,1 %.

Příklad 6

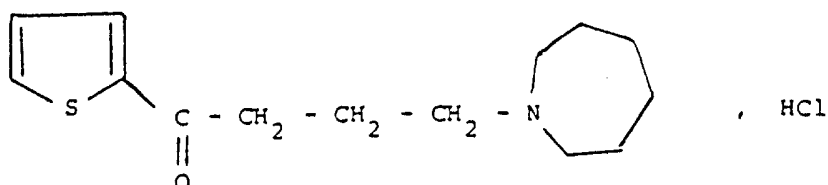
Příprava 4-(1-imidazolyl)-1-(2-thienyl)butanonhydrochloridu
(CRL 41703)



K roztoku 15 g (0,22 molu) imidazolu ve 35 ml toluenu, udržovanému na teplotě 90 °C, se přidá 18,9 g (0,10 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu a v zahřívání se pokračuje ještě po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem, promyje vodou a extrahuje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem, který se vysuší nad síranem sodným. Tento roztok se potom zpracuje ethanolem nasyceným chlorovodíkem a nerozpustný podíl se přečistí promytím acetonem, přičemž se získá 6 g béžového prášku rozpustného ve vodě. Teplota tání (Koflerův blok): 132 °C, výtěžek: 23,4 %.

Příklad 7

Příprava 4-hexamethylenimino-1-(2-thienyl)butanonhydrochloridu
(CRL 41683)



K roztoku 32,7 g (0,33 molu) hexamethyleniminu v 50 ml toluenu, udržovanému na teplotě 100 °C, se v průběhu 30 minut přidá 28,3 g (0,15 molu) 4-chlor-1-(2-thienyl)butanonu. V zahřívání se potom pokračuje ještě po dobu 3 hodin, načež se reakční směs zředí 150 ml diethyletheru. Pevný nerozpuštěný podíl se oddělí filtrací a filtrát se extrahuje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem sodným a extrahuje diethyletherem. Po vysušení organické fáze nad síranem sodným se k ní přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

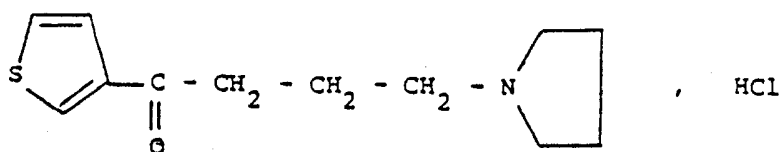
Získaná sraženina se izoluje filtrací a potom přečistí krystalizací z absolutního ethanolu po předběžném vyčeření roztoku určeného ke krystalizaci pomocí aktivního uhlí CXA. Tímto způsobem se získá 33,1 g béžového prášku rozpustného ve vodě.

Teplota tání (Koflerův blok): 181 °C;

výtěžek: 76,75 %.

Příklad 8

Příprava 4-pyrrolidino-1-(3-thienyl)butanonhydrochloridu
(CL 41724)



K 69 ml (0,11 molu) 1,6M roztoku butyllithia v hexanu, zředěného ve 150 ml diethyletheru a udržovaného pod atmosférou dusíku na teplotě -70°C , se v průběhu 10 minut přidá roztok 16,3 g (0,10 molu) 3-bromthiofenu v 50 ml diethyletheru.

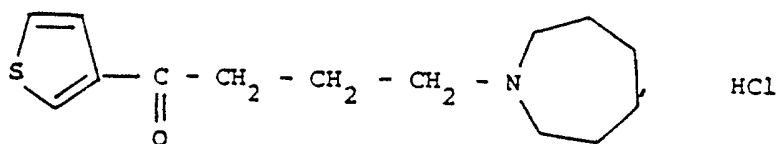
Při udržování teploty -50°C se v průběhu 15 minut přidá 12,5 g 4-pyrrolidinobutyronitrilu a směs se potom míchá po dobu dvou hodin, přičemž se teplota nechá vystoupit na okolní teplotu. Reakční směs se potom nalije na 85 g ledu a 42,5 ml 12N kyseliny chlorovodíkové, načež se směs míchá po dobu jedné hodiny. Vodná fáze se dekantuje a zalkalizuje hydroxidem sodným, načež se extrahuje diethyletherem.

Organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a potom zpracuje isopropanolem nasyceným chlorovodíkem.

Vyloučená sraženina se izoluje filtrací a přečistí krystalizací ze směsi ethylacetátu a isopropanolu v objemovém poměru 125:40 po předběžném vyčeření roztoku určeného ke krystalizaci použitím aktivního uhlí CXA. Tímto způsobem se získá 15 g béžového prášku rozpustného ve vodě. Teplota tání (Koflerův blok): 124°C ; výtěžek: 64,2 %.

Příklad 9

Příprava 4-hexamethylenimino-1-(3-thienyl)butanonhydrochloridu
(CRL 41725)



K 69 ml (0,11 molu) 1,6M roztoku butyllithia v hexanu,

zředěnému 150 ml diethyletheru a udržovanému pod atmosférou dusíku na teplotě -70°C , se v průběhu 15 minut přidá roztok 16,3 g (0,10 molu) 3-bromthiofenu v 50 ml diethyletheru.

Při udržování teploty -50°C se v průběhu 10 minut přidá 16,6 g (0,10 molu) hexamethyleniminobutyronitrilu a směs se míchá po dobu 4 hodin, přičemž se teplota nechá vystoupit na okolní teplotu. Reakční směs se potom nalije do 85 g ledu a 42,5 ml 12N kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá po dobu jedné hodiny, načež se dekantuje vodná fáze, která se zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje diethyletherem.

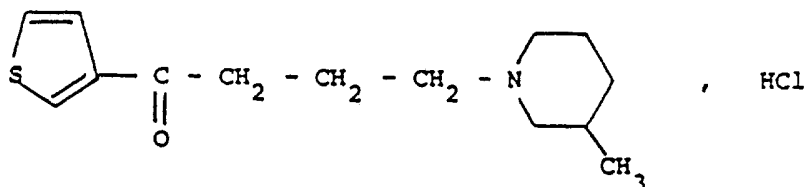
Organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a potom se k ní přidá isopropanol nasycený chlorovodíkem.

Vyloučená sraženina se přečistí krystalizací z absolutního ethanolu, přičemž se roztok určený ke krystalizaci předběžně vyčerá použitím aktivního uhlí CXA. Tímto způsobem se získá 19,5 g mírně našedlého prášku, který je rozpustný ve vodě.

Teplota tání (Koflerův blok): $200-202^{\circ}\text{C}$;
výtěžek: 67,8 %.

Příklad 10

Příprava 4-(3-methylpiperidino)-1-(3-thienyl)butanonhydrochloridu
(CRL 41726)



Stupeň a)

Příprava 4-(3-methylpiperidino)butyronitrilu

K roztoku 58,8 ml (0,50 molu) 3-methylpiperidinu v 65 ml benzenu, zahřívávanému na teplotu varu pod zpětným chladičem, se v průběhu 25 minut přidá 27,2 g (0,25 molu) 4-chlorbutyronitrilu. V zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě po dobu 2 hodin, načež se sraženina oddělí filtrací a filtrát se zahustí k suchu za sníženého tlaku.

Zbytek se přečistí destilací za sníženého tlaku, přičemž se získá 29,2 g bezbarvého oleje.

Teplota varu (0,66-0,79 kPa): 100 °C;

výtěžek: 70,3 %.

Stupeň b)

Příprava 4-(3-methylpiperidino)-1-(3-thienyl)butanonu

K 69 ml 1,6M roztoku (0,11 molu) butyllithia v hexanu, zředěnému 150 ml diethyletheru a udržovanému pod atmosférou dusíku na teplotě -70 °C, se v průběhu 10 minut přidá roztok 16,3 g (0,10 molu) 3-bromthiofenu v 50 ml diethyletheru.

Při udržování teploty -50 °C se v průběhu 15 minut přidá 16,6 g (0,10 molu) produktu získaného v předcházejícím reakčním stupni a) a směs se míchá po dobu dvou hodin, přičemž se teplota nechá vystoupit na okolní teplotu. Reakční směs se potom vlije do 85 g ledu a 42,5 ml 12N kyseliny chlorovodíkové, načež se míchá po dobu jedné hodiny. Vodná fáze se dekantuje, zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje diethyletherem.

Organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zpracuje přidáním isopropanolu nasyceného chlorovodíkem.

Vyloučená sraženina se přečistí krystalizací z absolutního ethanolu, přičemž se roztok určený ke krystalizaci

předběžně vyčerí použitím aktivního uhlí CXA. Tímto způsobem se získá 16,1 g narůžovělého prášku, který je rozpustný ve vodě.

Teplota tání (Koflerův blok): 184 °C;

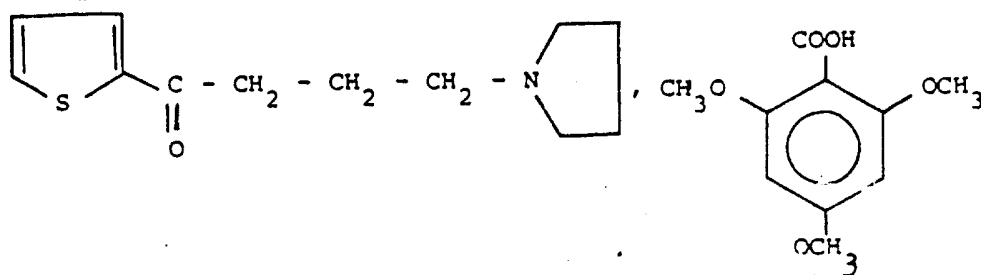
výtěžek: 56 %;

celkový výtěžek: 39,4 %.

Příklad 11

Příprava 4-pyrrolidino-1-(2-thienyl)butanon-2,4,6-trimethoxybenzoátu

(CRL 41784)



Připraví se směs 9,9 g (0,044 molu) 4-pyrrolidino-1-(2-thienyl)butanonu a 9,4 g (0,044 molu) kyseliny 2,4,6-trimethoxybenzoové v 50 ml acetonu. Tato směs se míchá po dobu jedné hodiny při okolní teplotě, načež se zředí 25 ml acetonu a zahřeje k varu pod zpětným chladičem za účelem rozpuštění pevného podílu.

Po ochlazení se filtrací izoluje 12,3 g béžového prášku, který je rozpustný v teplé vodě.

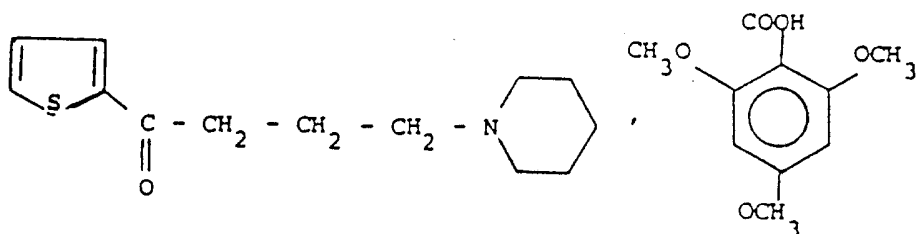
Teplota tání: (Koflerův blok): přibližně 115 °C;

výtěžek: 64,2 %.

Příklad 12

Příprava 4-piperidino-1-(2-thienyl)butanon-2,4,6-trimethoxy-

benzoátu
(CRL 41777)



K roztoku 10 g (0,0365 molu) 4-piperidino-1-(2-thienyl)-butanonu v 50 ml methanolu se přidá 7,7 g (0,0365 molu) kyseliny 2,4,6-trimethoxybenzoové. Směs se míchá po dobu 30 minut při okolní teplotě, načež se zahustí k suchu a zbytek se vyjme acetonem. K získanému roztoku se přidá diethylether a vy-loučená sraženina se oddělí filtrací.

Tento produkt se přečistí promytím acetonem a potom krystalizací z acetonu, přičemž se roztok určený ke krystalizaci předběžně vyřadí použitím aktivního uhlí CXA. Tímto způsobem se získá 6,8 g bílého prášku, který je rozpustný ve vodě.

Teplota tání: přibližně 100 °C (pozvolný přechod do pastovité konsistence);

výtěžek: 41,5 %.

V následující části popisu budou uvedeny výsledky farmakologických a toxikologických testů, které demonstrují zajímavé vlastnosti sloučenin podle vynálezu.

a) Akutní toxicita

Byla stanovena akutní toxicita u myší (NMRI) při perorálním podání. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Sloučenina	DL 50 (mg/kg)
Příklad 1	121 $\pm$ 10
Příklad 2	235 $\pm$ 35
Příklad 3	207 $\pm$ 29
Příklad 7	131 $\pm$ 15

b) Kardiovaskulární účinnost

Tato účinnost byla stanovena u anestetizovaného psa pro intravenózní podání.

Sloučenina z příkladu 1 (CRL 41687)

Tato sloučenina výrazně zvyšuje femorální průtok již od dávky 1 mg/kg. Při dávce 4 mg/kg zvyšuje tato sloučenina femorální průtok o 170 %. Za účelem srovnání lze uvést, že buflo-medil zvyšuje při dávce 4 mg/kg femorální průtok o 106 %. Při témže testu nebyla u sloučeniny z příkladu 1 pozorována citelnější změna arteriálního tlaku a to ani při dávce 4 mg/kg)

Sloučenina z příkladu 2 (CRL 41696)

Rovněž tato sloučenina citelně zvyšuje femorální průtok již od dávky 1 mg/kg. Při dávce 2 mg/kg zvyšuje tato sloučenina femorální průtok stejnou měrou jakou buflo-medil až při dávce 4 mg/kg, aniž by přitom došlo ke změně arteriálního tlaku. Doba účinku sloučeniny z příkladu 2 je delší než doba účinku buflo-medilu.

Sloučenina z příkladu 7 (CRL 41683)

Tato sloučenina citelně a trvaleji zvyšuje femorální

průtok již od dávky 1,14 mg/kg. Toto zvýšení průtoku je výraznější než u buflomedilu při dávce 4 mg/kg.

c) Účinnost na mikrocirkulaci

Při tomto testu byla studována účinnost sloučenin podle vynálezu při intravenózním podání na mikrocirkulaci v oční dutině králíka.

Při dávce 1 mg/kg i.v. zvětšují sloučeniny z příkladů 1 a 7 (CRL 41687 a CRL 41683) výrazně a trvale průměr netermiálních tepének.

d) Účinek na metabolismus

Při tomto testu byl měřen účinek sloučenin podle vynálezu na ATP čerstvé krve ex vivo, přičemž toto měření bylo provedeno ³¹P-nukleární magnetickorezonanční spektroskopií. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce ve formě procentických změn.

Sloučenina	gamaATP	alfaATP	betaATP
Příklad 1	+ 36,7 %	+ 41,4 %	+ 31,2 %
Příklad 3	+ 34,7 %	+ 54,2 %	+ 54,6 %

Stejný test provedený s buflomedilem neprokázal změny v hodnotách ATP.

Předmětem vynálezu jsou rovněž farmaceutické kompozice, jejichž podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo některou z jejích adičních solí s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou být podávány lidem nebo zvířatům perorálně nebo parenterálně.

Tyto farmaceutické kompozice mohou mít formu pevných, polopevných nebo kapalných formulací. Jakožto příklady takových formulací lze uvést tablety, želatinové tobolky, čípky nebo injikovatelné roztoky nebo suspenze, jakož i formy s retardovaným uvolňováním účinné látky nebo implantáty s pozvolným uvolňováním účinné látky.

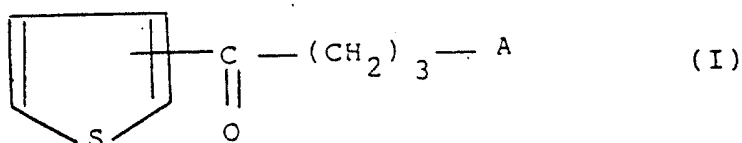
V těchto farmaceutických kompozicích je účinná látka obecně smíšena s alespoň jednou obvykle používanou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou.

Množství podané účinné látky bude záviset na léčeném pacientovi, na způsobu podání farmaceutické kompozice a na stupni závažnosti léčeného onemocnění.

Obecně je možné sloučeniny podle vynálezu podávat perorálně v dávce 100 až 800 mg/den.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I

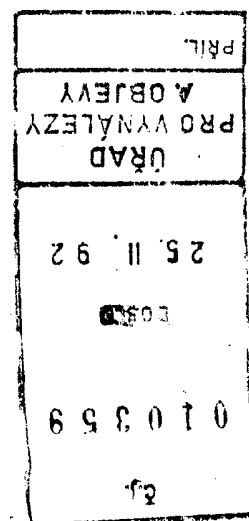


ve kterém A znamená pyrrolidinovou skupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 1-imidazolylovou skupinu, hexamethyleniminovou skupinu, 1-piperazinylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou nesubstituované nebo mohou obsahovat 1 nebo 2 substituenty zvolené z množiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy a hydroxyalkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy, a adiční soli těchto sloučenin s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém A znamená pyrrolidinovou skupinu.

3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém A znamená piperidinovou skupinu, 3-methylpiperidinovou skupinu nebo 3-hydroxymethylpiperidinovou skupinu.

4. Sloučeniny podle nároku 1 zvolené z množiny zahrnující 4-pyrrolidino-1-(2-thienyl)butanon a jeho adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.



5. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 4.

6. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 4 pro výrobu léčiva s vasodilatační účinností.

Zastupuje :



JUDr. Petr KALENSKY
advokát