

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107943 A

7(51) C 07 D 209/48

A 61 K 31/40

A 61 P 13/08

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107943
(22) Заявено на 25.06.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 1097/DEL/2000 (32) 30.11.2000 (33) IN

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2004
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
RANBAXY LABORATORIES LIMITED,
NEW DELHI (IN)

(72) Изобретател(и):
Nitya Anand, Lucknow
Saanjay Jain, Gayekvad Nagar
Neelima Sinha, Lucknow
Anita Chugh
Laxminarayan G. Hedge, New Delhi;
Jang Bahadur Gupta, Haryana (IN)

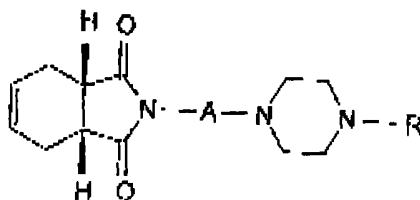
(74) Представител по индустриална
собственост:
Правда Георгиева Бойкова, 1000 София,
ул. "Хан Аспарух" 26

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/IB2001/002261, 29.11.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
WO2002/044151, 06.06.2002

(54) 1,4-ДИЗАМЕСТЕНИ ПИПЕРАЗИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО УРОСЕЛЕКТИВНИ α_1 -АДРЕНОЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ

(57) Изобретението се отнася до нови 1,4-дизаместени пиперазинови производни с формула



и до техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли. Те проявяват по-висока уроселективна α_1 -адреноцелпторна антагонистична активност и се използват за третиране на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата (ВРН). Изобретението се отнася също до методи за получаване на нови съединения, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, както и до метод за лечение на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата чрез използване на съединенията.

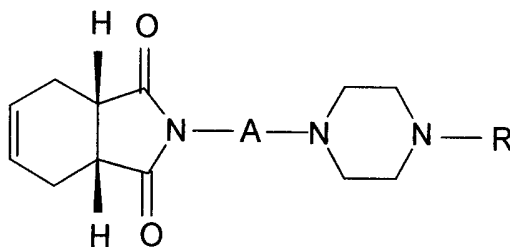
10 претенции

BG 107943 A

1,4-ДИЗАМЕСТЕНИ ПИПЕРАЗИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО УРОСЕЛЕКТИВНИ АЛФА₁-АДРЕНОЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ

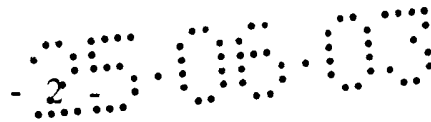
Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови 1,4-дизаместени пиперазинови производни с формула I



Формула I

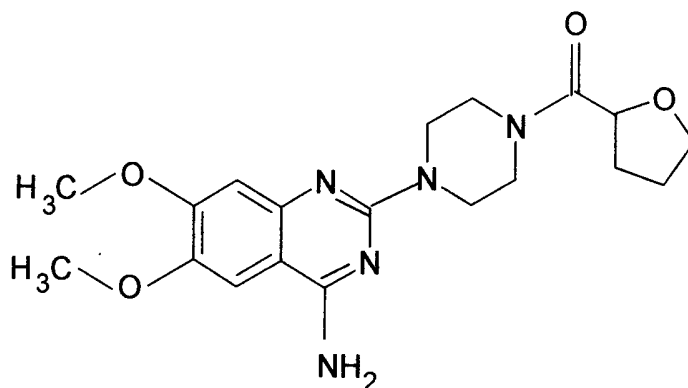
и до техните фармацевтично приемливи присъединителни соли с киселина, които имат отлична уроселективна α -адреноцепторна антагонистична активност, превишаваща активността на познатите досега съединения. Съединенията съгласно настоящето изобретение са обещаващи за третиране на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата (ВРН). Изобретението се отнася също до методи за получаване на нови съединения, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, до метод за лечение на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата при използване на тези съединения.



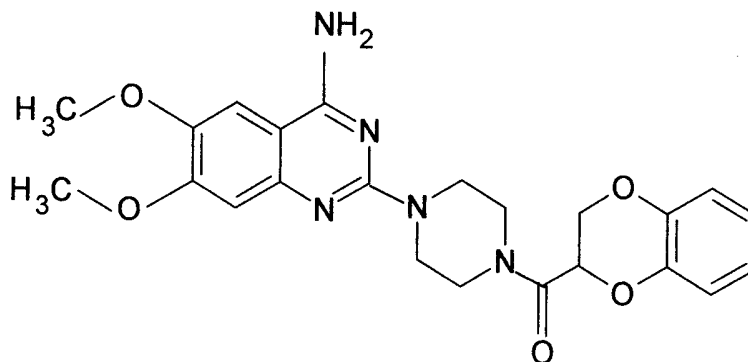
Предшествуващо състояние на техниката

Доброкачествената хиперплазия на простатата (ВРН) е обичайно заболяване при стареене на мъжете и голям процент от мъжете с доброкачествена хиперплазия на простатата развиват обструкция на пикочния мехур. Смята се, че обструкцията, получена в резултат на доброкачествена хиперплазия на простатата се характеризира с два главни компонента, а именно статичен компонент, свързан с уголемяване на тъканната маса на простатата и динамичен компонент, включващ излишни контракции на простатата и уретера. Най-успешната терапия е на базата на α -адренергичен рецепторен антагонизъм и модулация на нивата на андроген чрез 5α -редуктазни инхибитори. 5α -редуктазните инхибитори са с ограничена ефективност от гледна точка на неотложна симптоматика и уродинамичен профил. Антагонистите на α -адренергични рецептори изглежда са много по-ефективни и осигуряват бързо субективно симптоматично подобрене и поради това са предпочитаният начин за лечение при контролиране на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата. α_1 -Адреноцепторите са налични също в кръвоносните съдове и играят важна роля при регулиране на кръвното налягане. Така, че α_1 -адреноцепторите антагонисти са от особена важност, тъй като те са разработени първоначално като средства против високо кръвно налягане, а изглежда че имат също подобряващ ефект върху липидната дисфункция и инсулиновата резистентност, които обикновено се свързват с хипертонията.

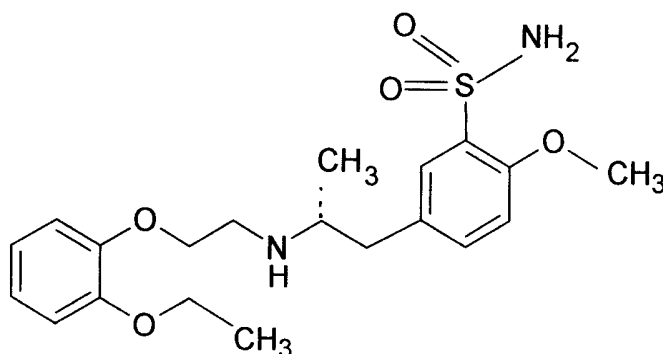
Най-често използваните за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата лекарства са дългодействащите α_1 -адреноцепторни антагонисти теразозин, доксазозин и тамсулозин, които са посочени по-долу:



Теразозин

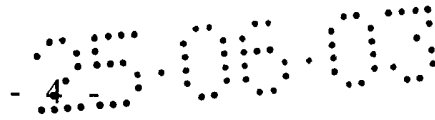


Доксазозин



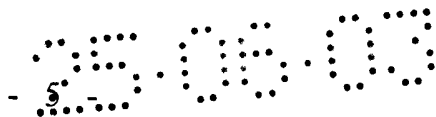
(R)-(-)-Тамсулозин

Обаче, тези лекарства имат странични ефекти върху кръвоносните съдове (напр. постурална хипертензия, припадане, замайване, главоболие и т.н.), свързани с липсата на селективност на действието спрямо простатните и васкуларните α_1 -адрено-цептори.



През последните десет години са направени интензивни изследвания за намиране на “уроселективни” α_1 -адреноцепторни антагонисти за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата, които да избягват кардиоваскуларните странични ефекти, свързани с използваните понастоящем лекарства. По-ясно казано, α_1 -адреноцепторни антагонисти, които имат значително по-голяма селективност спрямо α_1 -адреноцепторите на простатата, предлагат потенциал за повишаване на уродинамичната полза. Това подчертава важността на намирането на антагонисти, които да дават уродинамично подобрене, без страничните ефекти, свързани с наличните досега лекарства.

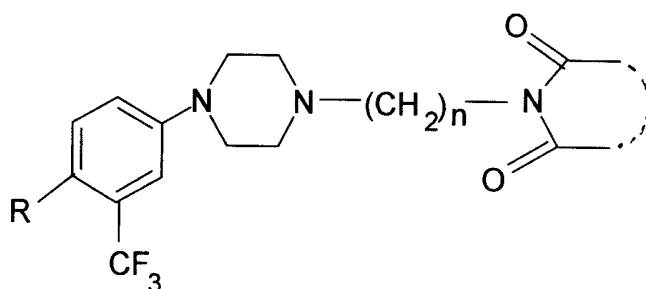
В последно време са идентифицирани три под-типа от α_1 -рецептори, а именно α_{1A} , α_{1B} и α_{1D} , които могат да осигурят ключово развитие на изследванията за подобряване на фармакологичната селективност на α_1 -блокери. Тези под-типове имат различно разпределение в тъканта, като α_{1A} -рецепторите преобладават в тъканите на ниския уринарен тракт и са по-малко разпространени в съдовата система. Това прави възможно да се разработят средства със селективно действие срещу патологични уродинамични състояния. Уроселективните α_{1A} -антагонисти трябва да имат по-висока ефективност, ако повишаването на дозата не се ограничава от кардиоваскуларните странични ефекти и може да се направи по-пълна блокада на простатните α_1 -адреноцептори. Съединенията се оценяват за тяхната активност спрямо агонисти или при стимулационно-индуцирано повишаване на уретралното налягане спрямо понижаването на кръвното налягане или блокадата на индуцираното от агониста кръвно налягане. Много селективни антагонисти са описани от Hieble et al., в *Exp Opin Invest Drugs*; 6, 367-387 (1997), както и от Kenny et al., в *J. Med. Chem.*, 40, 1293-1315 (1997). Изследвани са в детайли



зависимостите на структурната активност в много от тези структурни серии и са идентифицирани някои високо селективни съединения.

Настоящото изобретение е насочено към създаване на нови α_1 -антагонисти, по-специално на 1,4-дизаместени пиперазинови съединения, с по-висока селективност спрямо α_{1A} -адреноцептори, които по този начин предлагат облекчение на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата.

В литературата са описани много фармакологичноактивни фенилпиперазини. Така в Eur. J. Med. Chem. – Chimica Therapeutica, 12, 173-176 (1977) са описани заместени трифлуорометил фенилпиперазини с цикло-имидаалкилова странична група, както са посочени по-долу:



Тези съединения са потенциални потискащи апетита средства, които не притежават страничен ефект върху централната нервна система. Други подобни съединения, които са приготвени като анксиолитични средства, невролептици, антидиабетични и антиалергични средства, са описани в следната литература:

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

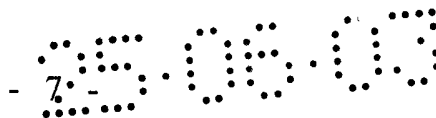
- New et al., US 4,524,206 (1985).
- Korgaonkar et al., J. Indian Chem. Soc., 60, 874-876 (1983).

Описани са методите за получаване и фармакологията на някои 2-[3-(4-арил-1-пиперазинил)пропил]-1Н-бенз(де)изохинолин-1,3-(2Н)-диони/2,5-пиролидиндиони (J. Indian Chem. Soc., Vol. LXIII, 529-530 (1986), N-(N⁴-арил-N¹-пиперозинил-метил)-4-(4-метоксифенил)пиперидин-2,6-диони [J. Indian Chem. Soc., Vol. LV, 819-821 (1978)] и N-(N⁴-арилпиперазинил-алкил)фталимида [(J. Indian Chem. Soc., Vol. LVI, 1002-1005 (1979)]. Демонстрирано е върху експериментални животни, че съединенията притежават антихипертонична активност, както и антидепресантна активност върху централната нервна система.

Обаче, в нито една от посочените по-горе публикации се е разкрито или не се предполага, че описаните там съединения притежават селективна α_1 -адреноцепторна блокираща активност, така че те да могат да бъдат полезни за лечение на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата.

Синтезата на 1-(4-арилпиперазин-1-ил)- ω -[N-(α,ω -дикарбоксимидо)]-алкани, полезни като уроселективни блокери на α_1 -адреноцептори е описана в US-патенти с номера 6,083,950 и 6,090,809. Тези съединения имат добра α_1 -адренергична блокираща активност и селективност и едно от тези съединения е във втора фаза на клинични изпитания.

Сега е установено, че структурна модификация на съединения от глутаримид до тетраhydroфталимид повишава адреноцепторната блокираща активност и също значително повишава селективността спрямо α_{1A} -адреноцепторната блокираща активност в сравнение с α_{1B} -адреноцепторната блокираща активност, което е основно изискване спрямо съединенията, за да бъдат добри



кандидати за използване при лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата.

Обекти на изобретението

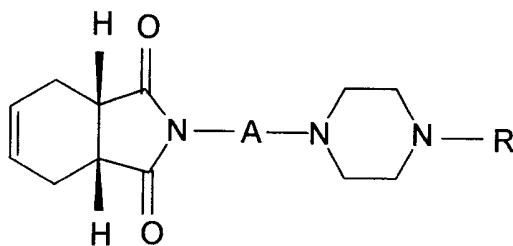
Обект на настоящето изобретение е да осигури нови арил-пиперазинови производни, които да притежават по-голяма активност при α_{1A} -адренгеришно блокиране и по-голяма селективност, в сравнение с достъпните познати съединения и които да са полезни за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата.

Обект на изобретението е също да се създаде метод за синтез на новите съединения.

Друг обект на изобретението е да осигури състави, съдържащи новите съединения, които са полезни за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата.

Техническа същност на изобретението

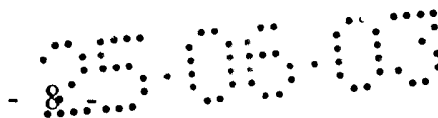
Посочените по-горе обекти на настоящето изобретение се решават чрез създаване на нов клас пиперазинови производни с обща формула I, както е показана по-долу:



Формула I

техните фармацевтично приемливи соли, амиди, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, прекурсори, метаболити или техни полиморфни форми,

като А означава C_1 - C_4 -алкилова група с права или разклонена въглеродна верига,



Р е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова група, заместена със заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, трифлуорометил, нитро и трифлуороалкокси група, или (дихалодифенил)метил.

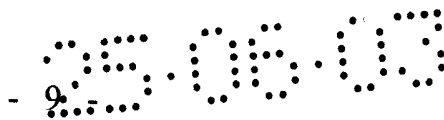
Понятието халоген във формула I означава халогенен атом, избран от хлоро, флуоро, йодо; C_1 - C_6 -алкил може да бъде избран от метил, етил, n-пропил, изопропил, бутил, трет. бутил и C_1 - C_6 -алкокси може да бъде избран от метокси, етокси, n-пропокси, изопропокси или хексилокси.

Настоящото изобретение се отнася също до фармацевтични състави за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата. Тези състави съдържат ефективно количество от най-малко едно съединение с формула I, или ефективно количество от най-малко една физиологично приемлива присъединителна с киселинна сол на тези съединения, заедно с фармацевтично приемлив носител.

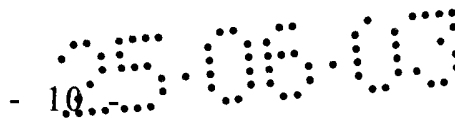
За илюстрация по-долу са изброени конкретни съединения, съгласно изобретението:

Съединение

- | № | Име |
|----|---|
| 1. | 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3a,4,7,7a-тетрахидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион |
| 2. | 2-[3-{4-(3-хлорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3a,4,7,7a-тетрахидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион |
| 3. | 2-[3-{4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3a,4,7,7a-тетрахидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион |
| 4. | 2-[3-{4-(4-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3a,4,7,7a-тетрахидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион |
| 5. | 2-[3-{4-(3-трифлуорометилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3a,4,7,7a-тетрахидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион |



6. 2-[3-{4-(2-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
7. 2-[3-{4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
8. 2-[3-{4-(2-метокси-5-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
9. 2-[3-{4-(2-етилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
10. 2-[3-{4-(2,4-дифлуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
11. 2-[3-{4-(2-етоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
12. 2-[3-{4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
13. 2-[3-{4-(фенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
14. 2-[3-{4-(бензил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
15. 2-[3-{4-(цинамил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
16. 2-[3-{4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
17. 2-[3-{4-(3-хлоро-4-метилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
18. 2-[3-{4-(4-флуоро-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
19. 2-[3-{4-(бис-4-флуорофенил)метилпиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
20. 2-[3-{4-(2,4-дихлорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион



21. 2-[3-{4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
22. 2-[3-{4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
23. 2-[3-{4-(2-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
24. 2-[3-{4-(2-пропоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
25. 2-[3-{4-(2-норм. хексилоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
26. 2-[3-{4-(2,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
27. 2-[3-{4-(4-трет. бутилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
28. 2-[3-{4-(2-метокси-6-хидроксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
29. 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}-3-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
30. 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}-2-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
31. 2-[3-{4-(2-етоксифенил)пиперазин-1-ил}-3-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Подробно описание на изобретението

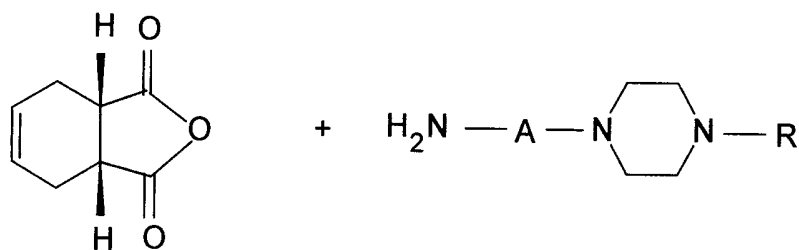
Съединенията съгласно настоящето изобретение могат да се получат по една от реакционните последователности (Схеми I и II), показани по-долу, до получаване на съединенията с формула I, в която А означава С₁-С₄-алкилова група с права или разклонена въглеродна верига, R е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова група, заместена със

заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, трифлуорометил, нитро и трифлуороалкокси група, или (дихалодифенил)метил.

Схема I

Съединенията с формула I могат да се получат чрез кондензация на пиперазинови производни с формула III с анхидриди с формула II, в които A и R имат същите значения, както е посочено по-горе, за предпочитане в разтворител, избран от групата на пиридин, n-бутанол, бензен и ксилен, при температура на кипене под обратен хладник.

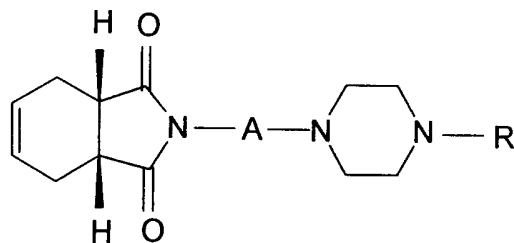
Схема I



Формула II

Формула III

↓ разтворител, Δ

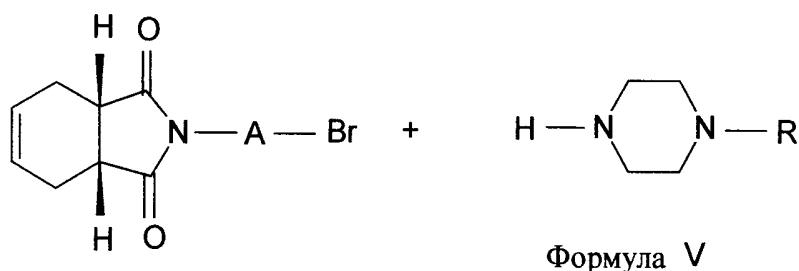


Формула I

Схема II

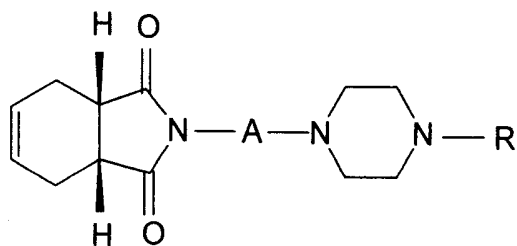
Съединенията с формула I, в която A и R имат същите значения, както е посочено по-горе, могат да се получат също при взаимодействие при спазване на реакционна последователност, както е показано на Схема II, чрез кондензация на 1-(ω -хало-алкил)-цис-3 α ,4,7,7 α -тетрахидрофталимид с формула IV, в която A има същите значения, както са дефинирани по-горе, с 1-заместен пиперазин с формула V, в която R има същите значения, както е посочено по-горе.

Схема II



Формула IV

↓ разтворител, Δ



Формула I

Фармацевтично приемливи нетоксични присъединителни соли с киселина на съединенията съгласно настоящето изобретение, които имат полезните свойства на свободната база с формула I, могат да се получат с неорганични и органични киселини по методи, добре познати на специалиста в тази област и

могат да се използват вместо свободните бази. Представителни примери за подходящи киселини за образуването на такива соли са малеинова, фумарова, бензоена, аскорбинова, памоена, янтарна, бисметилена, салицилова, метансулфонова, етандисулфонова, оцетна, пропионова, винена, лимонена, глюконова, аспартамова, стеаринова, палмитинова, итаконова, гликолова, р-аминобензоена, глутаминова, бензенсулфаминова, фосфорна, бромоводородна, сярна, хлороводородна, азотна киселина и други подобни.

Настоящото изобретение включва в своя обхват също и прекурсори на съединенията с формула I. Главно прекурсорите са функционални производни на тези съединения, които лесно се превръщат *in vivo* в дефинираните съединения с формула I. Известни са конвенционални методи за подбор и получаване на подходящи прекурсори.

Изобретението обхваща също и енантиомерите, диастереомерите, N-оксиди, фармацевтично приемливите соли, амиди и полиморфни форми на тези съединения, както и метаболити, имащи същата активност. Изобретението се отнася също до фармацевтични състави, съдържащи съединенията с формула I, или прекурсори, метаболити, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, фармацевтично приемливите соли или полиморфни форми на тези съединения, в комбинация с фармацевтично приемлив носител и в даден случай включени добавки.

В друг аспект, изобретението се отнася до методи за селективно блокиране на α_{1A} -рецептори, чрез доставяне в мястото на развитие на тези рецептори, напр. в извънклетъчната среда (или чрез прилагане върху бозайници, които притежават такива рецептори), на ефективно количество от съединение съгласно изобретението.

Тъй като изобретението е описано чрез посочване на специфични изпълнения, то те са само за илюстрация. Множество алтернативни изпълнения ще бъдат очевидни за специалиста в тази област, които се считат също в обхвата на изобретението.

Примерите, посочени по-долу демонстрират общия начин за синтез, както и специфични получавания на предпочитаното съединение. Примерите са дадени за илюстрация на подробности при изпълнение на изобретението и не трябва да се разглеждат като ограничаващи обхвата на настоящето изобретение.

Примери за изпълнение на изобретението

Примери за получаване

Получаване на 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион

Схема I

Смес от 1-амино-3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-пропан (0.498 g, 2.0 mmol) и цис-1,2,3,6-тетрахидрофталов анхидрид (0.273 g, 1.8 mmol) се кипи под обратен хладнив в пиридин (10 ml) в продължение на около 5 часа. След приключване на реакцията разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се разтваря в хлороформ (25 ml). Хлороформената фаза се промива с вода (2 x 15 ml), суши се над безводен натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Така полученото сурово съединение се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел (100-200 меша), при използване на хлороформ като елуент. (Добив 0.502 g, 72 %).

Хидрохлоридът се получава при прибавяне на моларно количество от етерен разтвор на хлороводород към етерен разтвор на свободната база и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране (т.т. 184-185°C).

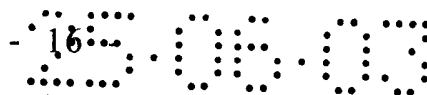
Схема II

Смес от 1-(3-бромопропил)-цис-3а,4,7,7а-тетрахидрофтал-имид (7.04 g, 25.88 mmol), 1-(2-метоксифенил)пиперазин хидро-хлорид (5.32 g, 23.29 mmol), калиев карбонат (7.14 g, 51.76 mmol) и калиев йодид (0.026 g, 1.55 mmol) в N,N-диметилформаид (27 ml) се нагряват при 75-80°C в продължение на около 12 часа. След приключване на взаимодействието разтворителят се изпарява под вакуум, остатъкът се суспендира във вода (130 ml) и съединението се екстрахира с дихлорметан (2 x 65 ml). Обединените дихлорме-танови слоеве се промиват с вода (2 x 30 ml), сушат се над безводен натриев сулфат и сместа се концентрира чрез изпаряване на разтворителя под вакуум до получаване на 8.308 g (93 %) сурова база. Полученото съединение се превръща в хидрохлоридна сол (т.т. 184-185°C).

По-долу са изброени съединения съгласно изобретението, които са синтезирани по един или повече от описаните по-горе методи:

Съединение

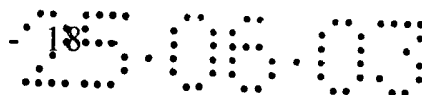
- | № | Име |
|----|--|
| 1. | 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион, т.т. 184-185°C |
| 2. | 2-[3-{4-(3-хлорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион, т.т. 221-223°C |
| 3. | 2-[3-{4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион хидрохлорид, т.т. 186-187°C. |
| 4. | 2-[3-{4-(4-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион хидрохлорид, т.т. 228-230°C. |



5. 2-[3-{4-(3-трифлуорометилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 215-217°С.
6. 2-[3-{4-(2-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 203-204°С.
7. 2-[3-{4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 194-196°С.
8. 2-[3-{4-(2-метокси-5-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 163-165°С.
9. 2-[3-{4-(2-этилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 232.5-233.5°С.
10. 2-[3-{4-(2,4-дифлуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 218.2-219°С.
11. 2-[3-{4-(2-етоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 221.9-222.7°С.
12. 2-[3-{4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 231-232°С.
13. 2-[3-{4-(фенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 231-232°С.
14. 2-[3-{4-(бензил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 275-276°С.



15. 2-[3-{4-(цинамил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 263-265°С.
16. 2-[3-{4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 259.5-261°С.
17. 2-[3-{4-(3-хлоро-4-метилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 248-249°С.
18. 2-[3-{4-(4-флуоро-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 232-233°С.
19. 2-[3-{4-(бис-4-флуорофенил)метилпиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 235-236°С.
20. 2-[3-{4-(2,4-дихлорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 210-211°С.
21. 2-[3-{4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 226-227°С.
22. 2-[3-{4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 223-224°С.
23. 2-[3-{4-(2-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 223-224°С.
24. 2-[3-{4-(2-пропоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион гидрохлорид, т.т. 193-194°С.



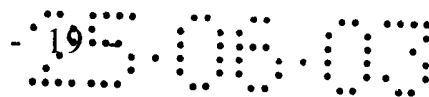
25. 2-[3-{4-(2-норм. хексилоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 165-166°С.
26. 2-[3-{4-(2,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 193-195°С.
27. 2-[3-{4-(4-трет. бутилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 264-265°С.
28. 2-[3-{4-(2-метокси-6-хидроксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 267-268°С.
29. 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}-3-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 219-220°С.
30. 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}-2-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 184-185°С.
31. 2-[3-{4-(2-етоксифенил)пиперазин-1-ил}-3-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион
хидрохлорид, т.т. 246-248°С.

Всички точки на топене, посочени по-горе, са некорегирани и са измерени по метода с отворена капилляра, при използване на уред от вида Buchi 535.

Резултати от фармакологични изпитания

Опит за свързване на рецептори

Опитите за свързване на рецептори се извършват при използване на природни α_1 -адреноцептори. Афинитетът на



различни съединения спрямо α_{1A} - и α_{1B} -адреноцепторни под-
 типове се оценява чрез изследване на тяхната способност да
 изместват специфично [^3H]-празозинови връзки от субмаксиларни
 и съответно чернодробни мембрани на плъх (Michel et al., Br. J.
 Pharmacol., 98, 883-889, (1989)). Опитите за свързване се
 извършват съгласно методиката описана от U'Prichard et al., (Eur.
 J. Pharmacol., 50:87-89 (1978)) с малки модификации.

Субмаксиларните жлези се изолират непосредствено след
 умъртвяване на животното. Черният дроб се залива с буферен
 разтвор (Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, 10 mM EDTA, pH 7.4).
 Тъканта се хомогенизира в 10 обема буферен разтвор (Tris HCl 50
 mM, NaCl 100 mM, 10 mM EDTA, pH 7.4). Хомогенизатът се
 филтрира през два слоя от омокрена марля и филтратът се центро-
 фугира при 500 g в продължение на 10 минути. Супернатантата се
 центрофугира отново при 40 000 g в продължение на 45 минути.
 Получените гранули се суспендират отново в същия обем от
 буфера за провеждане на опита (Tris HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH
 7.4) и се съхраняват при -70°C до момента на провеждане на опита.

Мембранният хомогенизат (150-250 μg протеин) се инкубира
 в 250 μl от буфера за провеждане на опита (Tris HCl 50 mM, EDTA
 5 mM, pH 7.4) при $24-25^\circ\text{C}$ в продължение на 1 час. Неспецифич-
 ното свързване се определя в присъствие на 300 nM празозин.
 След края на инкубацията се провежда вакуумно филтриране през
 филтри от GF/B-влакна. След това филтърът се промива с ледено
 студен 50 mM Tris HCl буфер (pH 7.4). Филтърният материал се
 суши и свързаната радиоактивност, задържана върху филтрите се
 подлага на броене. Определя се зависимостта IC_{50} & Kd при
 използване на програма за начертване на нелинейна крива, за
 което се използва софтуерната програма G Pad Prism. Стойността
 на инхибиционната константа K_i се изчислява спрямо сравнителни

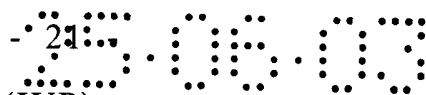
изследвания на свързване, като се използва уравнението на (Cheng & Prusoff (Cheng & Prusoff, Biochem Pharmacol., 1973, 22: 3099-3108), $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$, където L означава концентрацията на използвания [3H]празозин в конкретния експеримент (Таблица I).

Функционално изследване *in vitro*

С цел да се изследва селективността на действието на тези съединения спрямо различни α_1 -адреноцепторни под-типове се изследва способността на тези съединения да антагонизират α_1 -адреноцепторни агонисти, индуцирайки контрактилен отговор в аорта (α_{1D} , простата (α_{1A}) и далак (α_{1B}). Тъканите от аорта и далак се изолират от анестезирани с уретан (1.5 gm/kg) мъжки wistar плъхове. Изолираните тъкани се монтират в баня, съдържаща буфер на Krebs Henseleit със следния състав (mM): NaCl 118; KCl 4.7; CaCl₂ 2.5; MgSO₄.7H₂O 1.2; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1.2; глюкоза 11.5. Буферът се държи при температура 37°C и се аерира със смес от 95 % O₂ и 5 % CO₂. Върху тъканите се прилага напречен опън от 2 g (аорта) и 1 g (далак и простата). Контрактилният отговор се наблюдава при използване на изместващ силата преобразувател и се отчита чрез записване на графика. Тъканите се оставят за уравнивяване за 2 часа. Накрая на този период се получават кривите на концентрационен отговор спрямо норепинефрин (аорта) и фенилпинефрин (далак и простата), в присъствие и в отсъствие на изследваните съединения (при концентрации 0.1, 1 и 10 mM). Антагонистичният афинитет се изчислява и се изразява като pK_B-стойности, както е посочено в Таблица II.

Уроселективно изследване *in vivo*

С цел да се изследва уроселективността *in vivo*, ефектите на тези съединения се изследват за общо артериално налягане (МАР)



и вътрешноуретално налягане (IUP) при кучета в съзнание от вида зайчар, по метода на Brune et al., (Pharmacol. 1996, 53: 356-368).

Накратко, на мъжки кучета се въвежда средство за хронично непрекъснато измерване на артериалното кръвно налягане, чрез имплантиране на телеметричен датчик (TL11M2-D70-PCT, Data Sci. International, St. Paul, MN.USA) в феморалната артерия, две седмици преди изследването. По време на възстановителен период животното се аклиматизира да стои ограничено на верига. В деня на изследването през нощта животното се ограничава на верига. В уретера му на нивото на простатата се слага балонен катетер от вида Swan-Ganz и балонът се напълва (Brune et al., 1996). След отбелязване на показанията на основната линия се отчита ефекта на 16 g/kg фенилефрин (интравенозно) върху MAP и IUP.

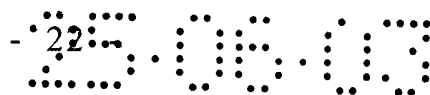
Отговорът спрямо въздействието на фенилефрина върху MAP и IUP се отчита при орално приложение на носител (контрола) или изследваното съединение след 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 и 24 часа.

Промените в MAP се записват on line при използване на Dataquest Software (Data Sci. International, St. Paul, MN. USA) и IUP се записва на Grass Polygraph (Model 7, Grass Instruments, USA).

Промените на MAP и IUP в отговор на фенилефедрина след приложение на изследваните съединения се изчисляват в проценти спрямо контролните стойности. Площта под кривата се изчислява и съотношението на стойностите за MAP и IUP се използват за изчисляване на уроселективността (Таблица III).

Таблица I

Изследване за свързването на радиоактивни лиганди

Афинитет на съединенията спрямо α_1 -адреноцепторни подтипове

Съединение №	α_{1A} - (плъх субмаксиларно)	α_{1B} - (плъх черен дроб)	Селективност $\alpha_{1B} / \alpha_{1A}$
	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

Съединение №	α_{1A} - (плъх субмаксиларно)	α_{1B} - (плъх черен дроб)	Селективност $\alpha_{1B} / \alpha_{1A}$
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

Таблица II

Функционално изследване *in vitro*

Съедин. №	α -Адреноцепторен подтип (pK _B)			Селективност	
	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	

Таблица III

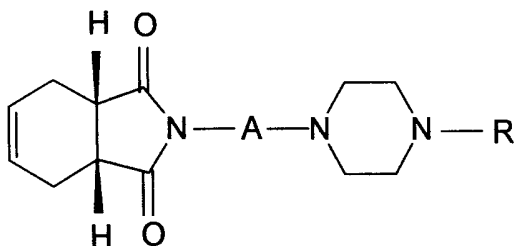
Уроселективно изслезване in vivo върху куче-зайчар в съзнание

Съедин. №	Доза (µg/kg)	Начин на прилож.	Площ под кривата		Уроселективно съотношение IUP/MAP
			MAP	IUP	
01	100	р.о.	93	514	5.54
11	10	р.о.	10	661	66
23	3	р.о.	197	790	4
24	3	р.о.	68	522	7.6

Тъй като настоящето изобретение е описано от гледна точка на неговите специфични изпълнения, то някои модификации и еквивалентни решения са очевидни за специалиста в тази област и се предвижда те да влизат в обхвата на настоящето изобретение.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение със структурна формула I



Формула I

неговите фармацевтично приемливи соли, амиди, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, прекурсори, метаболити или техни полиморфни форми,

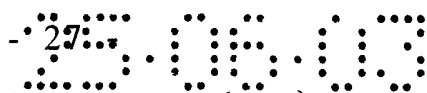
в която А означава C_1 - C_4 -алкилова група с права или разклонена въглеродна верига,

R е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова група, заместена със заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, трифлуорометил, нитро, трифлуороалкокси група или (дихалодифенил)метил.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че халогенният атом е избран от хлоро, флуоро, йодо; C_1 - C_6 -алкил е избран от метил, етил, n-пропил, изопропил, бутил, трет. бутил и C_1 - C_6 -алкокси е избран от метокси, етокси, n-пропокси, изопропокси или хексилокси.

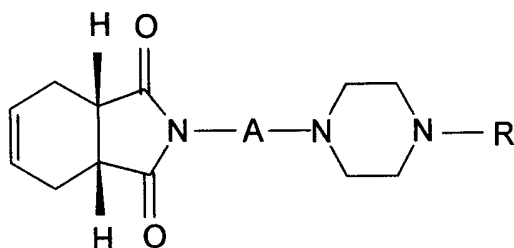
3. Съединение съгласно претенция 1 избрано от групата на: 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3a,4,7,7a-тетрахидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (Съединение 01)

- 2-[3-{4-(3-хлорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 02)
- 2-[3-{4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 03)
- 2-[3-{4-(4-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 04)
- 2-[3-{4-(3-трифлуорометилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 05)
- 2-[3-{4-(2-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 06)
- 2-[3-{4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 07)
- 2-[3-{4-(2-метокси-5-флуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 08)
- 2-[3-{4-(2-етилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 09)
- 2-[3-{4-(2,4-дифлуорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 10)
- 2-[3-{4-(2-етоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 11)
- 2-[3-{4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 12)
- 2-[3-{4-(фенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 13)
- 2-[3-{4-(бензил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 14)
- 2-[3-{4-(цинамил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 15)
- 2-[3-{4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 16)



- 2-[3-{4-(3-хлоро-4-метилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 17)
- 2-[3-{4-(4-флуоро-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 18)
- 2-[3-{4-(бис-4-флуорофенил)метилпиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 19)
- 2-[3-{4-(2,4-дихлорофенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 20)
- 2-[3-{4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 21)
- 2-[3-{4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 22)
- 2-[3-{4-(2-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 23)
- 2-[3-{4-(2-пропоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 24)
- 2-[3-{4-(2-норм. гексилоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 25)
- 2-[3-{4-(2,5-диметоксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 26)
- 2-[3-{4-(4-трет. бутилфенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 27)
- 2-[3-{4-(2-метокси-6-хидроксифенил)пиперазин-1-ил}пропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 28)
- 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}-3-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 29)
- 2-[3-{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}-2-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 30)
- 2-[3-{4-(2-етоксифенил)пиперазин-1-ил}-3-метилпропил]-3а,4,7,7а-тетрахидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (Съединение 31).

4. Метод за селективно антагонизиране на α_1 -адренергични рецептори в бозайници, характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага съединение със структурна формула I

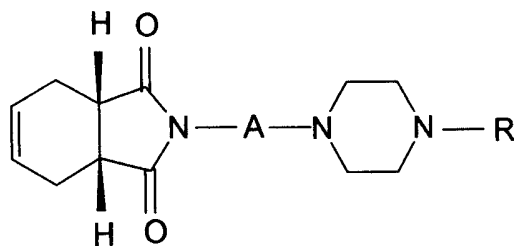


Формула I

негови фармацевтично приемливи соли, амиди, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, прекурсори, метаболити или техни полиморфни форми,

в която А означава C_1 - C_4 -алкилова група с права или разклонена въглеродна верига, R е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова група, заместена със заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, трифлуорометил, нитро, трифлуороалкокси група или (дихалодифенил)метил.

5. Метод за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата в бозайници, характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага съединение със структурна формула I



Формула I

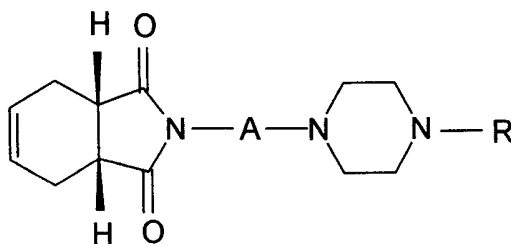
негови фармацевтично приемливи соли, амиди, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, прекурсори, метаболити или техни полиморфни форми, в която А означава C₁-C₄-алкилова група с права или разклонена въглеродна верига, R е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова група, заместена със заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, трифлуорометил, нитро, трифлуороалкокси група, или (дихалодифенил)метил.

6. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

7. Метод за селективно антагонизиране на α₁-адренергични рецептори в бозайници, характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага фармацевтичен състав съгласно претенция 6.

8. Метод за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата в бозайници, характеризиращ се с това, че върху бозайника се прилага фармацевтичен състав съгласно претенция 6.

9. Метод за получаване на съединение с обща формула I,

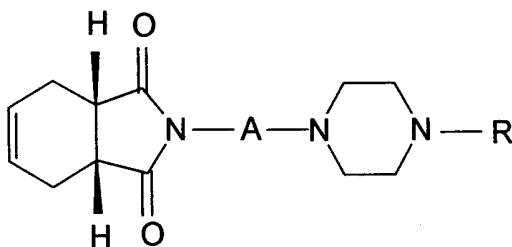


Формула I

или на негови фармацевтично приемливи соли, амиди, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, прекурсори, метаболити или техни полиморфни форми, в която А означава C₁-C₄-алкилова група с права или разклонена въглеродна верига, R е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова

група, заместена със заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, трифлуорометил, нитро, трифлуороалкокси група или (дихалодифенил)метил, характеризиращ се с това, че съединение с формула II взаимодейства с пиперазиново производно с формула III, както е показано на Схема I, в която А и R имат дефинираните по-горе значения.

10. Метод за получаване на съединение с обща формула I,



Формула I

или на негови фармацевтично приемливи соли, амиди, енантиомери, диастереомери, N-оксиди, прекурсори, метаболити или техни полиморфни форми, в която А означава C₁-C₄-алкилова група с права или разклонена въглеродна верига, R е цинамил, бензил, заместен бензил, фенил, моно- или дизаместена фенилова група, заместена със заместители, избрани независимо един от друг от групата, състояща се от халоген, хидрокси, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, трифлуорометил, нитро, трифлуороалкокси група или (дихалодифенил)метил, характеризиращ се с това, че съединението 1-(ω-халоалкил)-цис-3а,4,7,7а-тетрахидрофталимид с формула IV, в която А има същите значения, както са дефинирани по-горе, взаимодейства със съединение с формула V, в която R има същите значения, както е посочено на Схема II.