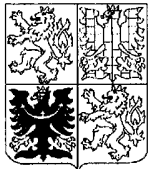


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.07.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.07.1998 26.01.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/120265 1999/IB9900140**
(33) Země priority: **US WO**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/IB99/01296**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/05205**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 235

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 207/40
C 07 D 211/88
C 07 D 401/06
A 61 K 31/495
A 61 K 31/445

(71) Přihlašovatel:
RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi, I

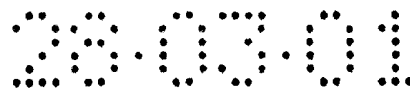
(72) Původce:
Anand Nitya, Lucknow, IN;
Sinha Neelima, Noida, IN;
Jain Sanjay, Noida, IN;
Mehta Anita, Gurgaon, IN;
Saxena Anil Kumar, Lucknow, IN;
Gupta Jang Bahadur, Dew Delhi, IN;

(74) Zástupce:
Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Arylpiperazinové deriváty vhodné jako
uroselektivní alfa 1-adrenoceptorové blokátory**

(57) Anotace:
Řešení poskytuje piperazinové deriváty substituované na jednom dusíku aromatickým systémem a na jiném dusíku (2,5-dioxopyrrolidin)-1-yl)alkeny nebo (2,6-dioxopiperidin-1-yl)alkany, jež vykazují selektivní α_{1A} adrenergní aktivitu. Sloučeniny jsou užitečné při léčbě, například periferních cévních chorob, městnavého srdečního selhání, hypertenze a zvláště benigní prostatickou hypertrofií.

CZ 2001 - 235 A3



2001-235

Arylpiperazinové deriváty vhodné jako uroselektivní α_1 -adrenoceptorové blokátory

Oblast techniky

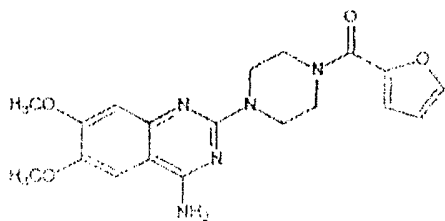
Vynález se týká piperazinových derivátů majících prodlouženou uroselektivní α_1 -adrenoceptorovou antagonistickou aktivitu převyšující aktivitu výše popsaných sloučenin. Sloučeniny podle vynálezu jsou slibné pro léčbu benigní prostatické hyperplasie (BPH). Vynález se také týká způsobů přípravy těchto sloučenin, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a způsobů léčby benigní prostatické hyperplasie pomocí těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

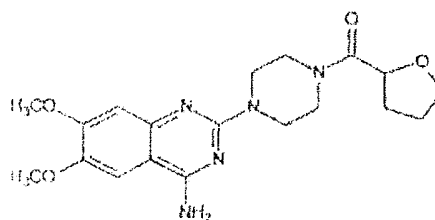
Review v J.Med.Chem., 1997, roč.40, č. 9, str. 1292-1315, popisuje nejdůležitější současné farmakologické možnosti léčby benigní prostatické hyperplasie. Dvě nejúspěšnější terapie jsou založeny na antagonismu k α -adrenergním receptorům a modulaci hladiny androgenů pomocí inhibitorů 5α -reduktasy. Inhibitory 5α -reduktasy mají omezenou účinnost co se týče doby okamžité symptomatické a urodynamické úlevy. α_1 -Antagonisté se jeví jako mnohem účinnější, poskytují okamžitou subjektivní symptomatické zlepšení a jsou tedy výhodou variantou léčby při kontrole benigní prostatické hypertrofie. α_1 -Adrenoceptory jsou přítomny také v krevních cévách a hrají významnou roli při regulaci krevního tlaku.

Antagonisté α_1 -adrenoceptorů jsou tedy látky obzvláště důležité, ačkoli byly původně vyvinuty jako antihypertenzní činidla a mají také pravděpodobně prospěšné účinky při dysfunkci metabolismu lipidů a resistenci k insulinu, jenž jsou obvykle se základní hypertensí asociovány.

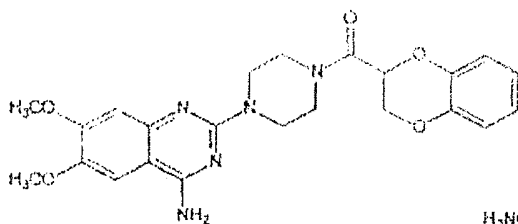
Důležitější antagonisté α_1 -adrenoceptorů, kteří jsou v současnosti používáni při kontrole BPH jsou tyto:



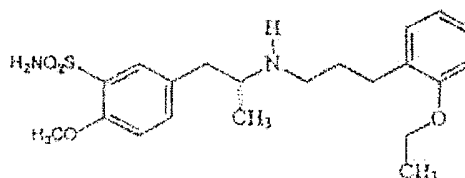
PRAZOSIN



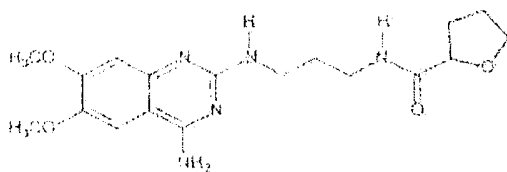
TERAZOSIN



DOXAZOSIN



(R)-(-)-TAMSULOSIN



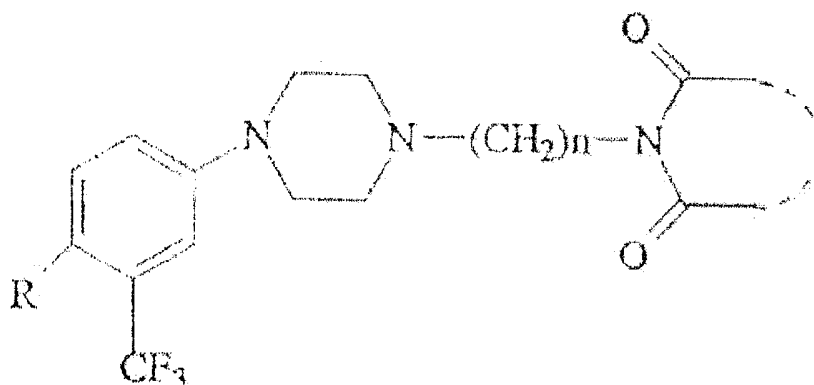
ALFUZOSIN

Většina z těchto známých látek má však vedlejší účinky na cévy (například posturální hypertenze, mdloby, závrať, bolest hlavy, atd.), což je zapříčiněno neselektivitou účinku na prostatické a vaskulární α_1 -adrenoceptory. Je tedy zřejmé, že antagonisté α_1 -adrenoceptorů, kteří vykazují větší selektivitu pro prostatické α_1 -adrenoceptory, nabízejí potenciál většího urodynamického zlepšení. To tedy podtrhuje důležitost nalezení pro prostatu selektivních antagonistů α_1 -adrenoceptorů, které poskytnou urodynamické zlepšení bez vedlejších účinků spojených se současnými léky.

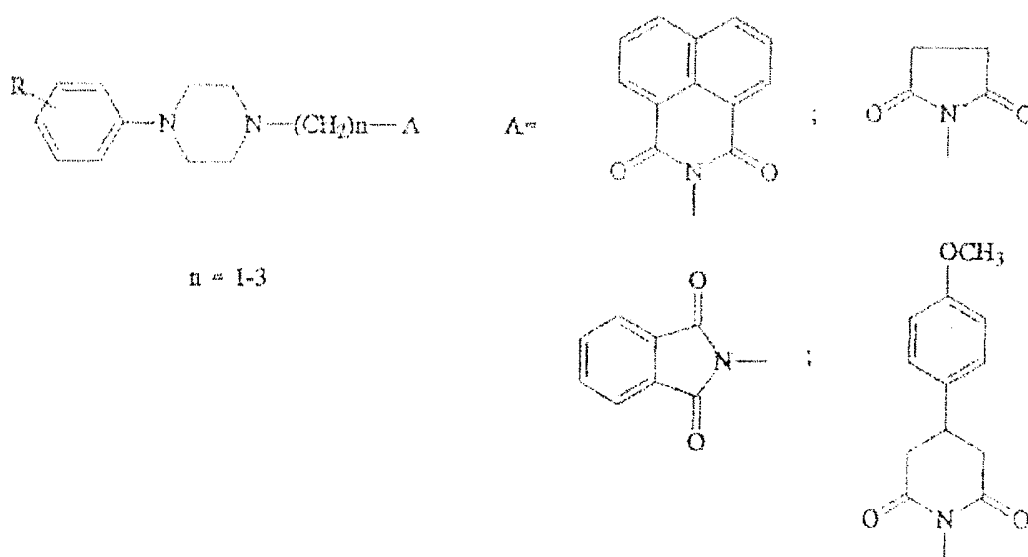
Nedávno bylo ukázáno, že prostatická tkáň vyšších živočichů jako je člověk, nebo pes je obsazena α_{1A} subtypem nízko afinitních adrenoceptorů. To dává možnost vyvinout látky se selektivním účinkem při těchto patologických urodynamických stavech. Vynález je zaměřen na vývoj nových α_1 -antagonistů, zvláště nové třídy piperazinových sloučenin s větší selektivitou

účinku na α_1 -adrenoceptory, a které by tedy nabízely úlevu od prostatické hypertrofie stejně jako základní hypertense.

V literatuře můžeme najít mnoho popisů farmakologických aktivit fenylpiperazinů. Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 1977, roč. 12, č. 2, str. 173 až 176, popisuje substituované trifluormethylfenylpiperaziny mající cyklo-imidoalkylové postranní řetězce viz obr. níže jako anorektické látky bez nežádoucích vlivů na CNS.



Byla popsána také syntéza a farmakologie některých 2-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)propyl]-1H-benz[de]isochinolin-1,3-(2H)-dionů/2,5-pyrrolidindionů (J. Indian. Chem. Soc., 1986, V. LXIII, str. 529 až 530), N-(N⁴-aryl-N¹-piperozinylmethyl)-4-(4'-methoxyfenyl)piperidin-2,6-dionů (J. Indian Chem Soc., 1978, roč. LV, str. 819 až 821) a N-(N⁴-arylpiperazinylalkyl)-ftalimidů (J. Indian Chem Soc, 1979, roč. LVI, str. 1002 až 1005), uvedených níže. Tyto látky vykazovaly antihypertensivní a CNS tlumivé aktivity u experimentálních zvířat.



V těchto publikacích však není žádná zmínka o adrenoceptorové blokátorové aktivitě těchto sloučenin a tedy jejich vhodnost pro léčbu benigní prostatické hyperplazie z nich neplyne.

Dřívější syntézy různých 1-(4-aryl-piperazin-1-yl)-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl/piperidin-1-yl)-alkanů a jejich vhodnost jako hypotensivních a antiischemických látek byla uvedena v nepublikovaných indických patentových přihláškách DEL 496/95 (3. března 1995), DEL/500/95 (21. březen 1995) a DEL/96/96 (29. března 1996). Tyto sloučeniny mají nízkou α_1 -adrenergní blokátorovou aktivitu ($pK_i \sim 6$ ve srovnání s aktivitou > 8 u známých α_1 -antagonistů, jako je prazosin) a prakticky nemají selektivitu k α_{1A} podskupině adrenoceptorů ve srovnání s α_{1B} nebo α_{1D} adrenoceptory. Nedávno bylo zjištěno, že strukturální modifikace těchto sloučenin, změna laktamu na dioxo sloučeniny, to je 2-oxopyrrolidin na 2,5-dioxopyrrolidin a 2,6-dioxopiperidin, zvyšují adrenoceptorovou blokátorovou aktivitu a také velmi zvyšují selektivitu pro α_{1A} oproti α_{1B} -adrenoceptorové blokátorové aktivitě, což jasně ukazuje, že tyto sloučeniny jsou dobrými kandidáty léků BPH.

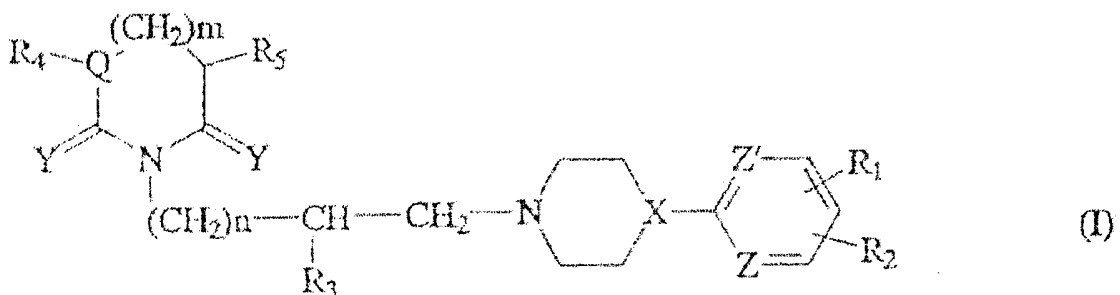
Podstata vynálezu

Vynález tedy poskytuje arylpiperazinové deriváty, které vykazují významně vyšší α_{1A} adrenergní blokátorový potenciál ve srovnání z dosud dostupnými známými sloučeninami a dávají tak možnost specifické léčby benigní prostatické hyperplasie.

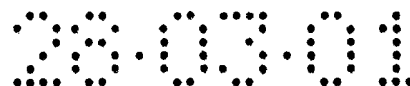
Úkolem vynálezu je rovněž poskytnout způsoby syntézy sloučenin podle vynálezu.

Dalším úkolem vynálezu je poskytnout kompozice obsahující sloučeniny, které jsou vhodné pro léčbu benigní prostatické hyperplasie.

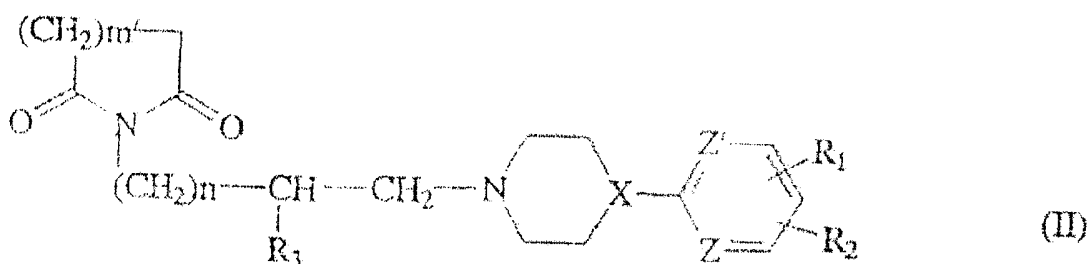
Výše uvedené úkoly jsou dosaženy pomocí třídy piperazinových derivátů obecného vzorce I



kde Y je O nebo S; Q, X, Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N; $m = 0$ až 3; $n = 0$ až 4; R_1, R_2 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny: H, F, Cl, Br, OCH_3 , OC_2H_5 , OCH_2CF_3 , SCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , isopropyloxy, a cyklopropyl; R_3 je H, R_6 , OH, nebo OR_6 ; R_6 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R_4, R_5 jsou H, C_1 - C_3 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh. S výhodou R_1 je H, R_2 je H, Cl nebo CF_3 , R_3, R_4 a R_5 je H, Y je O a Q je CH, a když $m = 0$ a $n = 1$; nebo R_1 je H, R_2 je OCH_3 , R_3, R_4 a R_5 je H, Y je O a Q je CH, a když $m = 0$ a $n = 2$.



Sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, ale mající strukturu obecného vzorce II



kde n , X , Z , Z' , R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde $m' = 1$ až 4, které jsou výhodné pro svou selektivní a účinnou α_{1A} -adrenoceptorovou antagonistickou aktivitu. V obecném vzorci II s výhodou R_1 je H, R_2 je H, Cl nebo CF_3 , a R_3 je H, a když $m' = 1$ a $n = 1$; nebo R_1 je H, R_2 je OCH_3 a R_3 je H, a kde $m' = 1$ a $n = 2$.

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice pro léčbu benigní prostatické hyperplazie. Tyto kompozice obsahují účinná množství alespoň jedné z výše uvedených sloučenin obecného vzorce I, nebo s výhodou obecného vzorce II, a/nebo účinné množství alespoň jedné jejich fyziologicky přijatelné soli, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

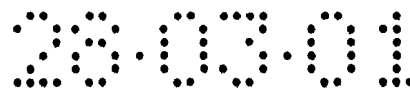
Ilustrativní seznam některých sloučenin podle vynálezu je následující:

Sloučenina

číslo

Chemický název

1. 1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
2. 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
3. 1-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
4. 1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
5. 1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
6. 1-[4-(2-pyrimidyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
7. 1-[4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
8. 1-[4-(fenylpiperazin)-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
9. 1-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butan
10. 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethan
11. 1-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
12. 1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan
13. 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
14. 1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
15. 1-[4-(4-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan



16. 1-[4-(3-trifluormethylfenyl) piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
17. 1-(4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
18. 1-[4-(2-methylfenyl) piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
19. 1-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
20. 1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
21. 1-[4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
22. 1-[4-(2-pyrimidyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
23. 1-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
24. 1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan
25. 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-4-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)butan
26. 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-[2,5-dioxo-3-fenyl-pyrolidin-1-yl]propan
27. 1-[4-(fenyl)piperidin-1-yl]-3-[2,5-dioxopyrolidin-1-yl] propan

Syntéza sloučenin podle vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny jednou z reakčních sekvencí (Schémata 1, 2 a 3) uvedených níže za získání sloučenin obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m , n , Z , Z' , Q a Y jsou skupiny definované výše. Výchozí materiál ve schématech I, II a III může být vhodně adaptován a tak může být připraveno více sloučenin obecného vzorce I.

Schéma I

Schéma I ukazuje syntézu sloučenin obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m' , n , Z , Z' , Q a Y jsou definované výše. Příprava zahrnuje kondenzaci α,ω -dikarboximidů obecného vzorce III s 1-(4-arylpiperazin-1-yl)- ω -chloralkany obecného vzorce IV, v přítomnosti báze a organického rozpouštědla při teplotách od 80 až 150°C v době pohybující v rozmezí 8 až 24 hodin za vzniku odpovídajících 1-(4-arylpiperazin-1-yl)- ω - [α,ω -dikarboximido]alkanů obecného vzorce II, kde R_1 a R_2 má význam uvedený výše. Pro katalýzu reakce je zvláště vhodný fázově přenosový katalyzátor, s výhodou tetrabutylamoniumbromid.

Schéma 1

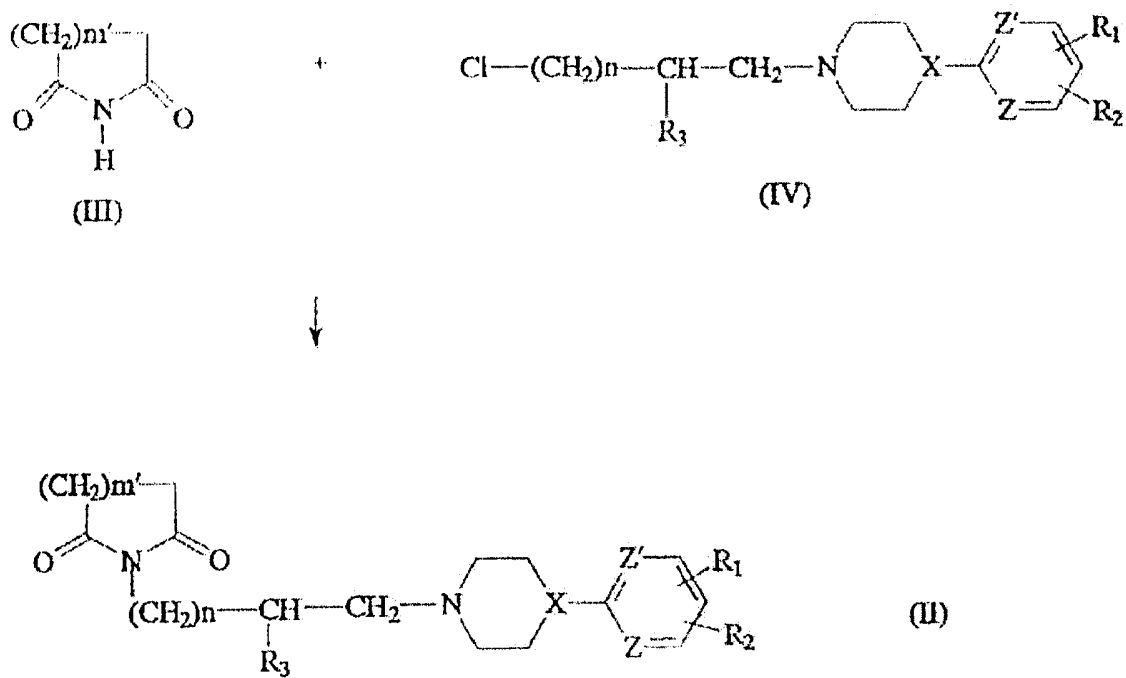


Schéma 2

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být také připraveny kondenzací piperazinů obecného vzorce V s anhydridy obecného vzorce VI, kde R_1 , R_2 , R_3 , Y , Z , Z' , X a m jsou definované výše.

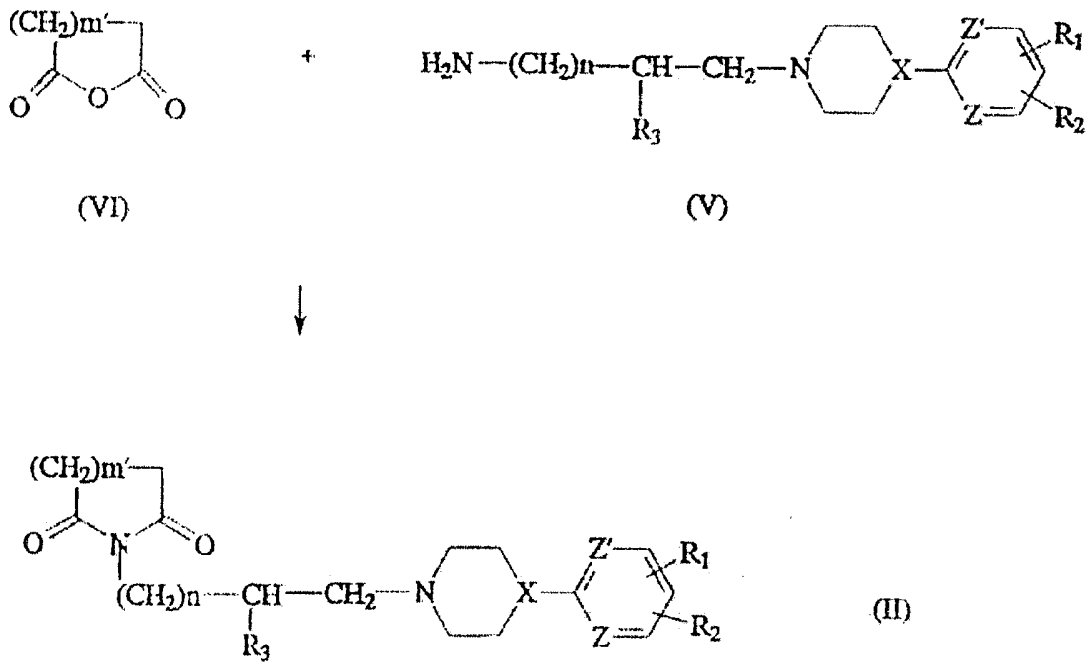
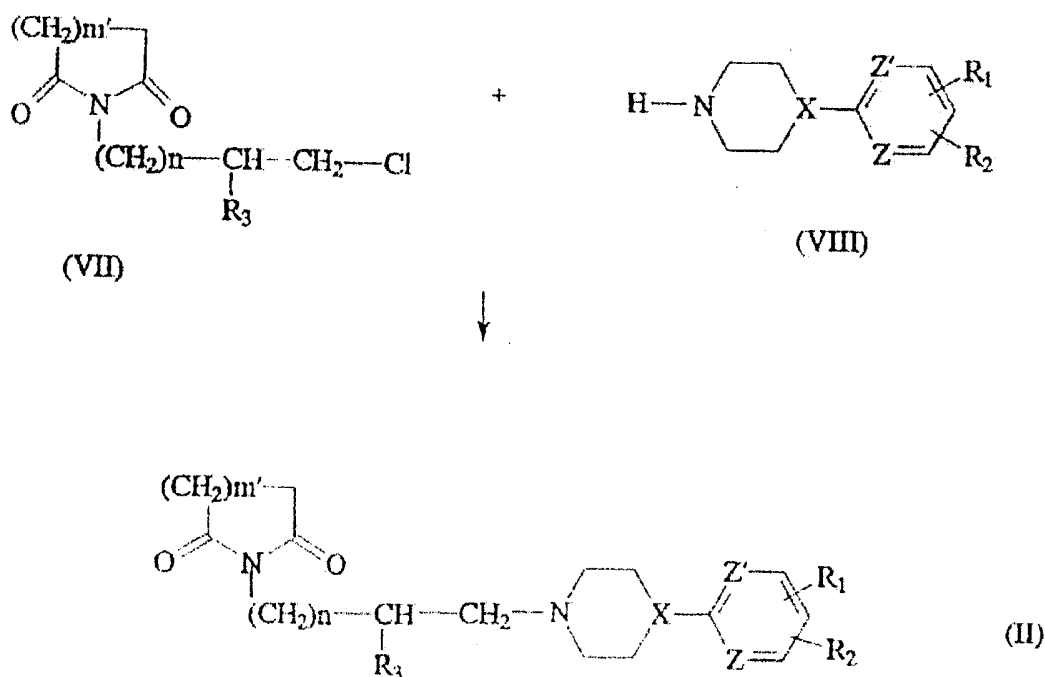
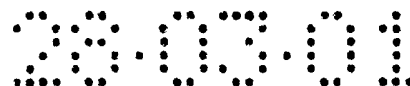


Schéma 3

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být rovněž připraveny alkylací α,ω -dikarboximidové skupiny α,ω -dihalogenalkany následovanou kondenzací získaného 1-(ω -haloalkyl)dikarboximidu (obecný vzorec VII) s 1-arylpiperaziny (obecný vzorec VIII) uvedenými níže, kde R_1 , R_2 , R_3 , Y, Z, Z', X a m jsou definované výše. Reakce je s výhodou prováděna v přítomnosti báze a organického rozpouštědla při teplotách od 60 až 100 °C v době pohybující v rozmezí 10 až 24 hodin za vzniku odpovídajících 1-(4-arylpiperazin-1-yl)- ω -[N-(α,ω -dikarboximido)]alkanů obecného vzorce II. Pro katalýzu reakce je zvláště vhodný fázově přenosový katalyzátor, s výhodou tetrabutylamonium bromid a jodid draselný.





Jsou-li ve výše uvedených schématech uváděny konkrétní báze, kyseliny, fázově přenosové katalyzátory, atd., je odborníkovi zřejmé, že mohou být také použity jiné báze, kyseliny, fázově přenosové katalyzátory atd. Podobně mohou být upraveny podle potřeby i teploty při reakci a doby trvání reakcí.

Výchozí piperaziny obecných vzorců IV, V a VIII jsou z literatury známy a mohou být syntetizovány postupy popsány v Kiritzy, J.A., a kol., J. Med. Chem., 1978, roč. 21, str. 1301; US patent č. 3,637,705 (Abbott, 1972); FR 2,179,491 (1973); Aggarwal S.K., a kol., Ind. J. Chem., 1982, roč.21B; str. 435-439; a US patent č. 2,922,788 (Parcell, 1960).

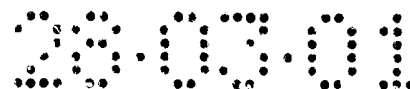
Výsledky farmakologických testů

Afinita sloučenin podle vynálezu pro každý subtyp α -adrenoceptorů může být stanovena pomocí různých stanovení vazby na receptor (RBA) popsány v příkladech dále. Je třeba poznamenat, že identifikace a charakterizace receptorů je stále ve vývoji, a že jejich typy a subtypy jsou předmětem zkoumání a upřesňování.

Stanovení vazby na receptor a *in vitro* studie jejich funkce popsané dále ukazují, že sloučeniny podle vynálezu představují selektivní a účinné antagonisty α_{1A} adrenoceptorů ve srovnání s jejich aktivitou vůči α_{1B} a α_{1D} adrenoceptorům. Vynález také poskytuje způsob pro demonstraci selektivní afinity sloučenin pro tkáň prostaty na rozdíl od cévní tkáně. Příklady uvedené dále rovněž popisují způsob léčby BPH, cévních chorob, městnavého srdečního selhání, nebo hypertenze u savců, kde testované sloučeniny ovlivňující krevní tlak jsou používány v dávkách, které nezpůsobují významné změny v krevním tlaku. Některé ze sloučenin podle vynálezu ukázaly jasnou selektivitu pro prostatickou tkáň ve srovnání se známými sloučeninami jako je terazosin, doxazosin atd. Sloučeniny podle vynálezu rovněž snižují krevní tlak přičemž jejich účinek je poměrně dlouhodobý. Sloučeniny podle vynálezu se ukázaly být vhodné pro léčbu teplokrevných živočichů a savců. Tyto sloučeniny mohou být podávány orálně, nebo parenterálně ve vhodných farmaceutických kompozicích.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan (sloučenina č. 2) 1-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butan (sloučenina č. 9) 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan (sloučenina č. 13).

Farmaceuticky přijatelné, netoxické, soli sloučenin podle vynálezu mající stejné účinky jako samotné báze obecných vzorců I a II mohou být připraveny reakcí s anorganickými, nebo organickými kyselinami pomocí metod dobře známých a mohou být použity na místo samotných



bází. Příklady vhodných kyselin pro přípravu takových solí jsou kyseliny jablečná, fumarová, benzoová, askorbová, embonová, jantarová, bismethylen salicylová, methansulfonová, ethandisulfonová, octová, propionová, vinná, sylicylová, citronová, glukonová, asparagová, stearová, palmitová, itakonová, glykolová, p-aminobenzoová, glutamová, benzensulfonová, fosforová, bromovodíková, sírová, cyklohexylsulfonová, chlorovodíková a dusičná.

Vynález rovněž ve svém rozsahu zahrnuje sloučeniny, které se mohou přeměnit na sloučeniny obecných vzorců I a II to je "proléčiva". Obecně se jedná o funkční deriváty sloučenin podle vynálezu, které se *in vivo* snadno přeměňují na sloučeniny podle vynálezu. Konvenční postupy pro výběr a přípravu takových sloučenin jsou známy.

Vynález rovněž zahrnuje enantiomery, diastereoizomery, N-oxidy a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin stejně jako metabolity mající stejný typ aktivity. Vynález dále zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující molekuly obecných vzorců I a II, nebo jejich proléčiva, metabolity, enantiomery, diastereoizomery, N-oxidy, nebo farmaceuticky přijatelné soli v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem a případně dalšími excipienty.

Další aspekt vynálezu je zaměřen na způsoby pro selektivní blokování α_{1A} receptorů tak, že je do jejich blízkosti, nebo do extracelulárního média (nebo podáním savcům majícím tyto receptory) dopraveno účinné množství sloučenin podle vynálezu.

Vynález bude nyní popsán následujícími příklady, které nejsou omezující.

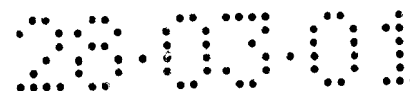
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) propanu (sloučenina č. 1)

Schéma 1: Směs 2,5-dioxopyrrolidinu (0,500 g, 5 mmol), 1-[4-(4-fluorfenyl) piperazin-1-yl]-3-chlorpropanu (1,28 g, 5 mmol), uhličitanu draselného (0,502 g, 3,75 mmol) a tetrabutylamonium bromidu (0,322 g, 1 mmol) v acetonu (25 ml) byla 16 hodin za míchání zahřívána na 80°C pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl rozsuspendován ve vodě (80 ml). Vodný roztok byl extrahován chloroformem (3x50 ml), organické podíly byly spojeny, promyty vodou (2x50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu za získání titulní sloučeniny. Produkt byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu pomocí směsi chloroform-methanol (98:2) jako eluentu; výtěžek 1,00 g (65%), olej.

Schéma 2: 1-Amino-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propanu (0,700 g, 2,95 mmol) a anhydridu kyseliny jantarové (0,295 g, 2,95 mmol) v pyridinu (10 ml) byly 10 hodin vařeny pod



zpětným chladičem. Dále byl přidán anhydrid kyseliny octové (2 ml, přebytek) a směs se dále zahřávala pod zpětným chladičem 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl rozsuspendován ve vodě a extrahován chloroformem (2x25 ml). Organické podíly byly spojeny, promyty vodou (2x25 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny. Produkt byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu pomocí směsi chloroform-methanol (98:2) jako eluentu; výtěžek 0,436 g (46%), olej.

Schéma 3: Směs 1-chlor-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanu (1,54 g, 8,80 mmol), 1-(4-fluorfenyl)piperazin (1,58 g, 8,80 mmol), uhličitanu draselného (1,21 g, 8,80 mmol) a jodidu draselného (0,322 g, 1 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (25 ml) byla zahřívána na 100 °C po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozsuspendován ve vodě (25 ml), extrahován chloroformem (2x25 ml) a organické podíly byly spojeny, promyty vodou (2x20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zahuštěny za získání oleje, který byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu pomocí směsi chloroform-methanol (98:2) jako eluentu; výtěžek 2,00 g (71%), olej.

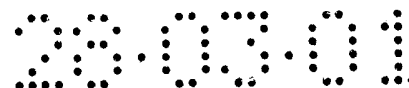
1-[4-(4-Fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochloridu (sloučenina č. 1) byl připraven v kvantitativním výtěžku přidáním etherického roztoku chlorovodíku do methanolického roztoku látky a vzniklý precipitát byl oddělen filtrací, teplota tání 246 až 247 °C.

Příklad 2

Příprava 1-[4-(2-methoxyfenyl) piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) propanu (sloučenina č. 2)

Schéma 1: Směs 2,5-dioxopyrrolidinu (3,68 g, 37,24 mmol), 1-[4-(4-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-3-chlorpropanu (10,0 g, 37,24 mmol), uhličitanu draselného (7,70 g, 55,8 mmol) a tetrabutylamoniumbromidu (2,38 g, 7,4 mmol) v acetonu (100 ml) byla 12 hodin za míchání zahřívána na 80 °C pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl rozsuspendován ve vodě (80 ml). Vodný roztok byl extrahován chloroformem (3x50 ml), organické podíly byly spojeny, promyty vodou (2x50 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a odpařeny ve vakuu za získání žádané sloučeniny. Produkt byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu pomocí směsi chloroform-methanol (99:1) jako eluentu; výtěžek 8,00 g (65%), olej. Hydrochlorid byl připraven způsobem popsaným výše; teplota tání 199 až 202 °C.

Schéma 3: Směs 1-chlor-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanu (28 g, 159,5 mmol), 1-(2-



-methoxyfenyl)piperazin hydrochloridu (36,45 g, 159,5 mmol), uhličitanu draselného (44,03 g, 319,0 mmol) a jodidu draselného (1,58 g, 9,57 mmol) v N,N-dimethylformamidu (115 ml) byla zahřívána na 80°C po dobu 17 hodin a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozsuspendován v ethylacetátu (600 ml), promyt vodou (5x100 ml) a vysušen nad Na₂SO₄ a zahuštěny za získání oleje, který byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu 39 až 78 ok.cm⁻¹ (100 až 200 mesh) pomocí směsi chloroform-methanol (99:2) jako eluentu; výtěžek 55,1 g (80%), olej. Hydrochlorid byl připraven způsobem popsáným výše; teplota tání 199 až 202°C.

1-Chlor-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan může být připraven reakcí 2,5-dioxopyrrolidinu a 1-brom-3-chlorpropanu v přítomnosti uhličitanu draselného a tetrabutylamonium bromidu v acetonu.

Příklad 3

Příprava 1-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanu (sloučenina č. 9)

Schéma 3: Směs 1-chlor-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanu (11,0 g, 58,04 mmol), 1-(2-methoxyfenyl)piperazin hydrochloridu (12,99 g, 56,85 mmol), uhličitanu draselného (16,02 g, 116,09 mmol) a jodidu draselného (0,577 g, 3,48 mmol) v N,N-dimethylformamidu (45 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 18 hodin. N,N-Dimethylformamid byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl rozsuspendován ve vodě (100 ml) a extrahován chloroformem (2x100 ml). Extrakt byl vysušen nad Na₂SO₄ a zahuštěny za sníženého tlaku za získání 1-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanu jako oleje, který byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu 90 až 156 ok.cm⁻¹ (230 až 400 mesh) pomocí směsi chloroform-methanol (98:2) jako eluentu; výtěžek 18,00 g (92%), olej. Hydrochlorid byl připraven způsobem popsáným výše; teplota tání 218 až 220 °C.

1-Chlor-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan může být připraven reakcí 2,5-dioxopyrrolidinu a 1-brom-3-chlorpropanu v přítomnosti uhličitanu draselného a tetrabutylamonium bromidu v acetonu.

Příklad 4

Příprava 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propanu (sloučenina č. 13)

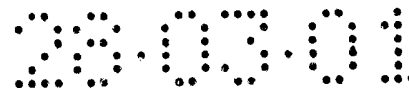


Schéma 1: Směs 2,6-dioxopiperidinu (2,60 g, 23,02 mmol), 1-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-3-chlorpropanu (6,18 g, 23,02 mmol), uhličitanu draselného (2,38 g, 17,27 mmol) a tetrabutylamonium bromidu (1,48 g, 4,60 mmol) v acetonu (80 ml) byla vařena 16 hodin za míchání při 80 °C pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl rozsuspendován ve vodě (60 ml), roztok byl extrahován chloroformem (3x40 ml), organické podíly byly spojeny, promyty vodou (2x40 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu za získání žádané sloučeniny. Produkt byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu 90 až 156 ok.cm⁻¹ (230 – 400 mesh) pomocí směsi chloroform-methanol (98:1) jako eluentu; výtěžek 3,58 g (45%), olej. Hydrochlorid byl připraven způsobem popsaným výše; teplota tání 206 až 210 °C.

Schéma 3: Směs 1-chlor-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl) propanu (22,06 g, 116,40 mmol), 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (21,90 g, 114,06 mmol), uhličitanu draselného (16,06 g, 116,40 mmol) a jodidu draselného (1,16 g, 6,98 mmol) v N,N-dimethylformamidu (90 ml) byla zahřívána na 80 °C po dobu 17 hodin a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozsuspendován v ethylacetátu (400 ml), promyt vodou (5x100 ml) a vysušen nad Na₂SO₄ a zahuštěn za získání oleje, který byl purifikován kolonovou chromatografií na silikagelu 39 až 78 ok.cm⁻¹ (100 až 200 mesh) pomocí směsi chloroform-methanol (99:1) jako eluentu; výtěžek 33,8 g (86%), olej. Hydrochlorid byl připraven v kvantitativním výtěžku přidáním nadbytku etherického roztoku chlorovodíku do methanolického sloučeniny a získán odfiltrováním vzniklého precipitátu; teplota tání 206 až 210 °C.

Dále je uveden ilustrativní seznam sloučenin podle vynálezu, které byly syntetizovány jedním, nebo více z výše popsaných způsobů.

1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 246 až 247 °C.

1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 199 až 202 °C.

1-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid;

teplota tání 218 až 220 °C.

1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 261 až 262 °C.

1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 230 až 231 °C.

1-[4-(2-pyrimidyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 196 až 198 °C.

1-[4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 244 až 246 °C.

1-[4-(fenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 258 až 259 °C.

1-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butan hydrochlorid; teplota tání 218 až 220 °C.

1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethan hydrochlorid; teplota tání 232 až 234 °C.

1-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 199 až 201 °C.

1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 240 až 242 °C.

1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 206 až 210 °C.

1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 200 až 202 °C.

1-[4-(4-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 206 až 208 °C.

1-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 228 až 229 °C.

1-(4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 215 až 216 °C.

1-[4-(2-methylfenyl) piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 206 až 207 °C.

1-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 244 až 245 °C.

1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl) propan hydrochlorid; teplota tání 214 až 215 °C.

1-[4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; s nízkou teplotou tání hygroskopický.

1-[4-(2-pyrimidyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 195 až 196 °C.

1-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 196 až 197°C.

1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan hydrochlorid; teplota tání 218 až 220 °C.

1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-4-(2,6-dioxo piperidin-1-yl)butan hydrochlorid; teplota tání 190 až 192 °C.

tání 190 až 192 °C.

1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-[2,5-dioxo-3-fenyl-pyrrolidin-1-yl]propan hydrochlorid; teplota tání 171 až 172 °C.

1-[4-(fenyl)piperidin-1-yl]-3-[2,5-dioxopyrrolidin-1-yl]propan hydrochlorid; teplota tání 208 až 209 °C.

Všechny výše uvedené teploty tání jsou nekorigované a stanovené metodou otevřené kapiláry pomocí aparátu Buchi 535.

Stanovení vazby na receptory

In vitro vazba na receptory

Stanovení vazby na receptory (RBA) byla prováděna pro nativní α_1 -adrenoceptory. Pro stanovení afinity k α_{1A} nebo α_{1B} subtypům byly použity membrány připravené z krysí tkáně pod spodní čelistí respektive jater. Alikvoty membránových proteinů (100 - 200 mg) byly inkubovány v konečném objemu 250 ml pufru (50 mM Tris, 0,5 mM EDTA, pH 7,4) s 0,5 nM [3 H] prazosinem 60 minut při 28 °C. Reakce byla zastavena rychlou filtrací přes filtry Millipore. Filtry byly vysušeny a navázaná radioaktivita byla změřena. Nespecifická vazba byla stanovena v přítomnosti 0,3 mM prazosinu. Obsah proteinů byl stanoven metodou podle Lowryho, O.H. *et al.*, J.Biol.Chem., roč. 193, strany 265-275 (1951). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

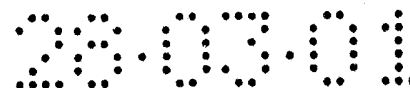
Sloučenina číslo	RBA (K _i , nM)		In vitro funkční stanovení (pK _B)			In vivo BP	
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	Pokles v kPa	Trvání v min,
Sloučenina 1	>2500	100	7,1	7,0	6,8	0,67	15,0
Sloučenina 2	19	244	8,7	7,6	7,3	16	120,0
Sloučenina 3	1500	1000	-	7,2	5,0	-	-

Sloučenina 4	1660	2100	-	-	5,6	-	-
Sloučenina 5	106	175	5,3	5,3	7,0	-	-
Sloučenina 6	1140	>2500	4,7	5,3	6,5	-	-
Sloučenina 7	450	282	6,4	6,7	6,5	-	-
Sloučenina 8	57	590	7,5	-	6,6	-	-
Sloučenina 9	1	35	9,0	8,0	8,3	24	>180
Sloučenina 10	1600	2350	6,9	6,7	6,9	-	-
Sloučenina 11	>2500	>2500	-	-	-	-	-
Sloučenina 12	>2500	>2500	-	-	-	-	-
Sloučenina 13	3	168	8,6	8,0	7,9	6,7	>180
Sloučenina 14	67	192	8,4	7,4	7,1	2,7	60,0
Sloučenina 15	520	201	6,7	6,0	6,2	-	-
Sloučenina 16	345	765	6,5	-	6,9	-	-
Sloučenina 17	21	396	8,0	7,1	7,9	6,7	120,0
Sloučenina 18	9	267	8,2	5,5	8,5	5,3	>150
Sloučenina 19	164	>2500	6,4	-	6,7	-	-
Sloučenina 20	22	113	7,5	-	7,6	-	-
Sloučenina 21	2130	176	6,5	6,7	6,5	-	-
Sloučenina 22	>2500	>2500	6,4	-	7,0	-	-
Sloučenina 23	2170	940	-	-	-	-	-
Sloučenina 24	>2500	>2500	-	-	-	-	-
Sloučenina 25	1,6	7,5	-	-	-	-	-
Sloučenina 26	30	600	-	-	-	-	-
Sloučenina 27	1300	2000	-	-	-	-	-

In vitro funkční studie

Selektivita α_1 -adrenoceptorů *in vitro*

Pro zjištění selektivity účinku sloučenin podle vynálezu pro různé subtypy α -adrenoceptorů byla studována schopnost těchto sloučenin působit proti kontraktivní odezvě způsobené agonisty α_1 -adrenoceptorů u aorty (α_{1D}), prostaty (α_{1A}) a sleziny (α_{1B}). Tkáně aorty, prostaty a sleziny byly



izolovány ze samců wistar krys znečitlivěných urethanem (1,5 mg/kg). Izolované tkáně byly přeneseny do orgánové lázně obsahující Krebsův-Henseleitův pufr následujícího složení (mM): NaCl 118; KCl 4,7; CaCl₂ 2,5; MgSO₄·7H₂O 1,2; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1,2; glukosa 11,5. Pufr byl udržován při 37 °C a provzdušňován směsí 95% O₂ a 5% CO₂. Na tkáně bylo aplikováno klidové napětí 2 g (aorta), nebo 1 g (slezina a prostata). Kontraktivní odpověď byla sledována pomocí převodníku sil a zaznamenáván na zapisovači. Tkáně byly 2 hodiny ekvilibrovány. Po ekvilibraci byly zaznamenány křivky odpovědi a jejich závislost na koncentraci noradrenalinu (aorta) a fenylefrinu (slezina a prostata) v přítomnosti a nepřítomnosti testované sloučeniny (v koncentracích 0,1, 1 a 10 μM). Afinita antagonisty byla vypočtena a vyjádřena jako hodnoty pK_B v tabulce 1.

Selektivita receptorů *in vitro*

Selektivita účinku sloučenin podle vynálezu byla testována na rozličných receptorech například β₁- a α₂-adrenergních, muskarinových cholinergních, serotoninergních (5-HT_{2A}), histaminergních (H₁), angiotensinových II, endothelinových (ET_A a B), stejně jako na vápníkových a draslíkových kanálech. Kryší aorta byla použita pro studii účinku sloučenin na receptorech 5-HT_{2A}, -ET_A, vápníkových a draslíkových kanálech. Antagonistická aktivita vůči angiotensinovým II receptorům byla studována na králičí aortě. Antagonistická aktivita vůči muskarinovým cholinergním receptorům byla studována na kryší průdušnici a antagonistická aktivita vůči H₁ receptorům byla studována na průdušnici morčat. Pro studium účinku na α₂-adrenoceptory byly použity elektricky stimulované kryší chámovody, zatímco β₁-adrenoceptorová aktivita byla studována pomocí elektricky stimulovaných proužků z kryší ventrikulární (srdeční komora) tkáně.

Výsledky této studie selektivity jsou ukázány v tabulce (tabulka 2).

Tabulka 2

Studie selektivity

pK_B pro daný typ receptoru

	Sloučenina 2	Sloučenina 9	Sloučenina 13
α ₂ -adrenergní	NE	NE	NE
β-adrenergní	4,2	-	5,1

muskarinový	5,0	5,0	5,5
H ₁ -histaminergní	5,3	5,4	5,7
5-HT _{2A}	7,6	7,9	8,0
ET _A	-	4,3	4,3
ET _B	-	5,4	4,9
angiotensinový II	-	5,6	5,3
vápníkový kanál	NE	NE	NE
draslíkový kanál	NE	NE	5

NE: žádný efekt

(-): nebylo tetováno

In vivo antihypertenzní účinek

Antihypertenzní účinek vybraných sloučenin podle vynálezu byl studován sledováním jejich schopnosti snižovat krevní tlak u znečitlivěné živé spontánně hypertenzní krysy při vědomí po intravenózním, orálním, nebo intraduodenálním podání. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 a 3.

Znečitlivěné krysy s normálním krevním tlakem

Intravenózní podání

Samci wistar krys byli znečitlivěni urethanem (2,5 g/kg). Do femorální žíly a karotidy byly zavedeny kanyly. Krevní tlak a srdeční tep byly zaznamenávány pomocí převodníku tlaku Satham. Data byla zaznamenávána na polygrafu Grass a také pomocí on line systému (Buxco AT). Intravenózně podávané sloučeniny podle vynálezu byly nejprve testovány v dávce 0,3 mg/kg po dobu 3 hodin a jejich vliv na krevní tlak je uveden v tabulce 1. Pro několik vybraných sloučenin byl účinek na snížení krevního tlaku po intravenózním podání studován také v dávkách 0,03, 0,1, 0,3 a 1 mg/kg.

Intraduodenální podání

Samci wistar krys byli na 18 hodin přivázáni. Krysy byly znečitlivěny urethanem. Do femorální žíly a karotidy byly zavedeny kanyly. Do duodena byl po laparotomií umístěn katetr. Sloučeniny podle vynálezu (v dávkách 0,3, 1,3, a 10 mg/kg) byly podávány do duodena a krevní tlak byl monitorován 3 hodin. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Účinek na průměrný arteriální tlak znečitlivěných kryš s normálním tlakem

Sloučenina č.	Dávka (mg/kg)	Průměrný arteriální tlak (% změna proti normálu)	Trvání účinku
sloučenina 2	1	-19	> 2,5 hodiny
	3	-43	> 2,5 hodiny
	10	-42	> 2,5 hodiny
sloučenina 9	1	-19	> 3,0 hodiny
	3	-53	> 3,0 hodiny
	10	-57	> 3,0 hodiny
sloučenina 13	1	-32	> 3,0 hodiny
	3	-40	> 3,0 hodiny
	10	-42	> 3,0 hodiny

Kryšy s normálním krevním tlakem při vědomí

Femorální arterie samců živých wistar kryš, přes noc udržovaných na lehké dietě, byly katetrizovány při znečitlivění pentobarbitonem (35 mg/kg). Femorální katetr byl vyveden v oblasti krku a byl pomocí něho sledován krevní tlak. Sloučeniny podle vynálezu (v dávkách 0,1, 0,3 a 1 mg/kg) byly podány 24 hodin po operaci a to orální cestou pomocí sondy do žaludku kryšám, které byly přes noc přivázány. Krevní tlak a srdeční rytmus byly zaznamenávány pomocí převodníku tlaku Statham a polygrafu Grass a výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

Účinek na systolický krevní tlak u spontánně hypertenzních kryš při vědomí

Sloučenina č.	Dávka (mg/kg)	Systolický tlak (% změna proti normálu v průběhu 6 hodin)
sloučenina 2	1	-7,0
	3	-12,0

	10	-13,0
	30	-17,0
sloučenina 9	1	-0,4
	3	-7,0
	10	-24,0
	30	-25,0
sloučenina 13	1	-7,0
	3	-18,0
	10	-19,0
	30	-14,0

Spontánně hypertenzní krysy při vědomí

V této studii byly použity spontánně hypertenzní krysy vážící mezi 250 až 300 g. Krysy byly přes noc připoutány. Krevní tlak byl monitorován na ocasní artérii pomocí poloautomatického neinvazivního přístroje na měření krevního tlaku. Sloučeniny podle vynálezu (v dávkách 1, 3, 10 a 30 mg/kg) byly podávány orálně. Krevní tlak byl před a 1,5, 4, 6 a 24 hodin po podání sloučenin. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Účinek na průměrný arteriální krevní tlak u volně pohyblivých živých krys při vědomí.

Sloučeniny č.	dávka (mg/kg)	Průměrný arteriální tlak (% změny proti normálu)
Sloučenina 2	3	-14
	10	-10
Sloučenina 9	1	-4
	10	-11
Sloučenina 13	1	-5
	3	-10

In vivo studie selektivity

Samci psů smíšené rasy (12 až 20 kg) byli znecitlivěni fenobarbitalem sodný (35 mg/kg, intravenózně) Průdušnice byla intubována kvůli umělé plicní ventilaci. Do femorální arterie a femorální žíly byly zavedeny kanyly, aby bylo umožněno měření krevního tlaku respektive

podávání roztoků sloučenin. Krevní tlak byl zaznamenáván pomocí převodníku tlaku a polygrafu. Byl proveden řez blízko středu laterálně k penisu a byl tak odhalen močový měchýř. Moč byla odvedena pomocí kanyly zavedené přímo do měchýře a poté byla tato vedena do močové trubice a umístěna ve vývodu prostaty. Balónek byl nafouknut asi 2 cm³ vzduchu a bylo ověřeno jeho umístění. Intraurethrální tlak byl zaznamenáván na polygrafu připojeném k převodníku tlaku. Závislost tlaku na zvyšující se dávce fenylefrinu (1 až 16 µg/kg, intravenózně) byla získána pro tlak prostatický a krevní před podáním sloučenin podle vynálezu. Poté byly intravenózně podávány sloučeniny 2, 9, a 13 (v dávkách 0,01, 0,03, 0,1 a 0,3 mg/kg) a to 10 minut před měřením křivek odpovědi na fenylefrin. Výsledky byly analyzovány a byly vypočítány hodnoty pK_B způsobem popsáným v Kenny *et al.* (1996). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6

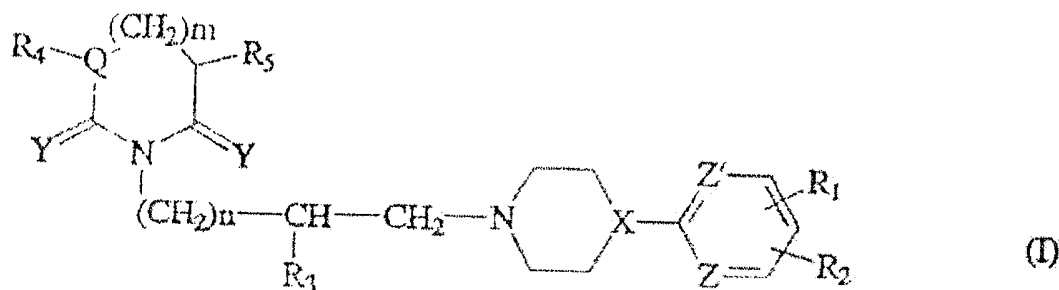
Účinek na krevní tlak a intraurethrální tlak u znecitlivěných psů

	pseudo pK _B	
	krevní tlak	intraurethrální tlak
Sloučenina 2	6,9	7,60
Sloučenina 9	7,4	7,9
Sloučenina 13	7,1	8,1

Vynález byl popsán odkazem na specifická provedení vynálezu. Je to však pouze ilustrativní. Existuje velký počet dalších provedení, zřejmých odborníkovi v oboru, které jsou také zahrnuty do rozsahu vynálezu.

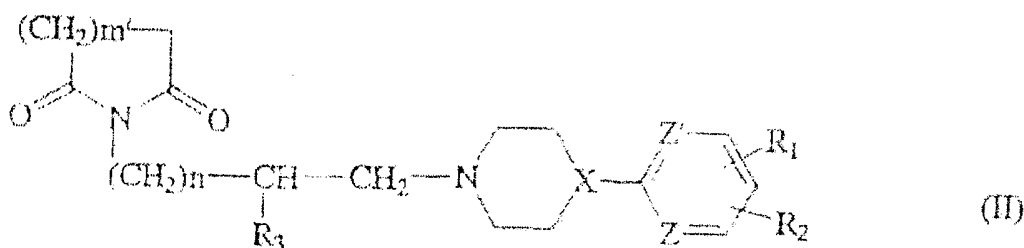
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Arylpiperazinové deriváty mající strukturu obecného vzorce I



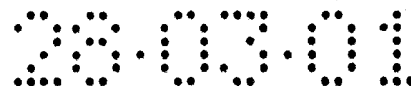
kde Y je O nebo S; Q, X, Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N; $m = 0$ až 3; $n = 0$ až 4; R_1, R_2 jsou nezávisle vybrané z: H, F, Cl, Br, OCH_3 , OC_2H_5 , OCH_2CF_3 , SCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , isopropoxy a cyklopropyl; R_3 je H, R_6 , OH, nebo OR_6 ; R_6 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R_4, R_5 jsou H, C_1 - C_3 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh kromě toho, že R_1 je H, R_2 je H, Cl nebo CF_3 , R_3, R_4 a R_5 je H, Y je O a Q je CH, když $m = 0$ a $n = 1$; a také kromě toho, že R_1 je H, R_2 je OCH_3 , R_3, R_4 a R_5 je H, Y je O a Q je CH, když $m = 0$ a $n = 2$; jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, amidy, proléčiva, nebo metabolity.

2. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1 mající obecný vzorec II

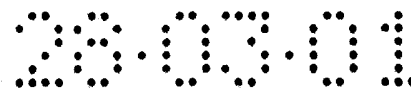


kde n, X, Z, Z', R_1, R_2 a R_3 jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde $m' = 1$ až 4, kromě toho, že R_1 je H, R_2 je H, Cl nebo CF_3 , a R_3 je H, a $m' = 1$ a $n = 1$; nebo kromě toho, že R_1 je H, R_2 je OCH_3 a R_3 je H, a $m' = 1$ a $n = 2$.

3. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.



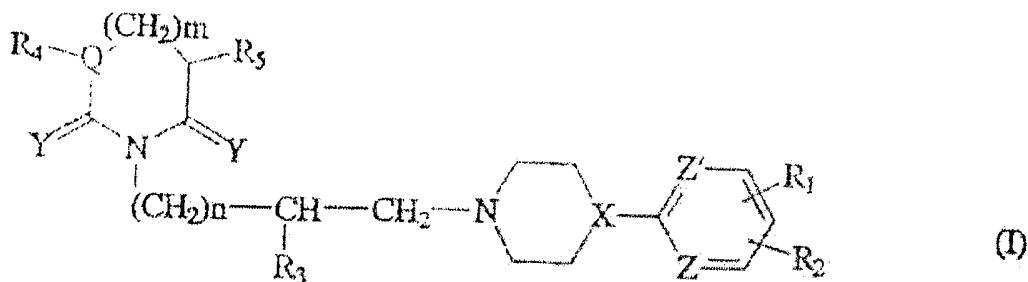
4. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
5. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
6. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-pyrimidyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
7. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
8. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) butan, nebo jeho hydrochlorid.
9. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
10. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
11. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl) piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxo- piperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
12. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxo- piperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
13. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(4-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
14. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.



15. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-(4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
16. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxo piperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
17. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)-3-(2,6-dioxo- piperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
18. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxo- piperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
19. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
20. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-pyrimidyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
21. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxo- piperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
22. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(4-methoxyfenyl) piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.
23. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl) piperazin-1-yl]-4-(2,6-dioxo piperidin-1-yl) butan, nebo jeho hydrochlorid.
24. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-[2,5-dioxo-3-fenyl-pyrrolidin-1-yl]propan, nebo jeho hydrochlorid.
25. Arylpiperazinový derivát podle nároku 1, kterým je 1-[4-(fenyl)piperidin-1-yl]-3-[2,5-dioxopyrrolidin-1-yl]propan, nebo jeho hydrochlorid.

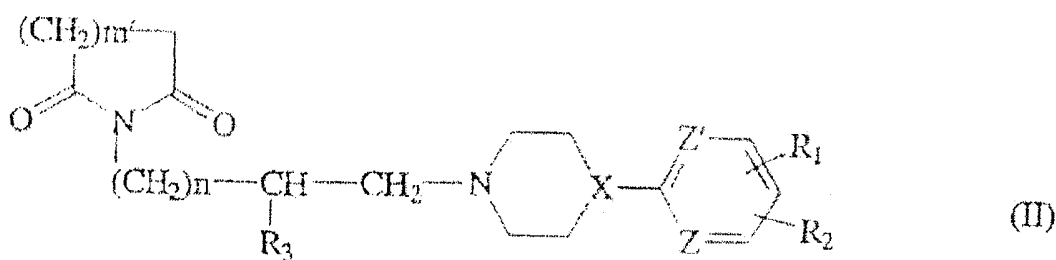
26. Farmaceutické kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje arylpiperazinový derivát podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

27. Způsob selektivního blokování α_1 -adrenergních receptorů u savců zahrnující podávání savcům arylpiperazinového derivátu mající obecný vzorec I



kde Y je O nebo S; Q, X, Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N; $m = 0$ až 3; $n = 0$ až 4; R_1 , R_2 jsou nezávisle na sobě vybrané z: H, F, Cl, Br, OCH_3 , OC_2H_5 , OCH_2CF_3 , SCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , isopropyloxy, a cyklopropyl; R_3 je H, R_6 , OH, nebo OR_6 ; R_6 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R_4 , R_5 jsou H, C_1 - C_3 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh; jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, amidy, proléčiva, nebo metabolity.

28. Způsob podle nároku 27, kde sloučenina má obecný vzorec II



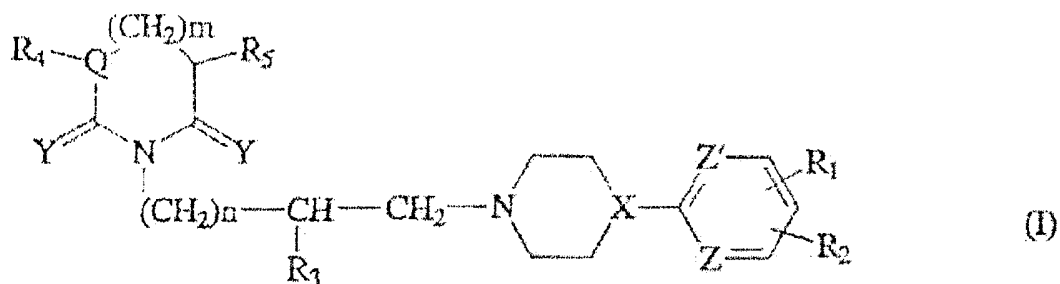
kde n , X, Z, Z', R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde $m' = 1$ až 4.

29. Způsob podle nároku 28, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.

30. Způsob podle nároku 28, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butan, nebo jeho hydrochlorid.

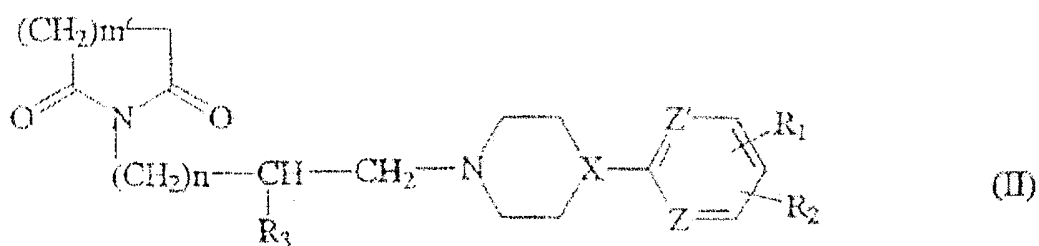
31. Způsob podle nároku 28, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.

32. Způsob léčby benigní prostatické hypertrofiie u savců zahrnující podávání savcům arylpiperazinového derivátu mající obecný vzorec I



kde Y je O nebo S; Q, X, Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N; m = 0 až 3; n = 0 až 4; R₁, R₂ jsou nezávisle na sobě vybrané z: H, F, Cl, Br, OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CF₃, SCF₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, isopropoxy, a cyklopropyl; R₃ je H, R₆, OH, nebo OR₆; R₆ je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R₄, R₅ jsou H, C₁-C₃ alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh; jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, amidy, proléčiva, nebo metabolity.

33. Způsob podle nároku 32, kde sloučenina obecného vzorce II



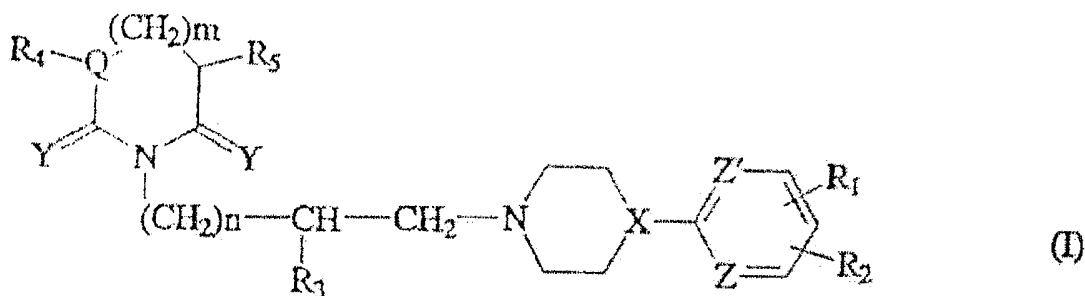
kde n, X, Z, Z', R₁, R₂ a R₃ jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde m' = 1 až 4.

34. Způsob podle nároku 33, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.

35. Způsob podle nároku 33, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butan, nebo jeho hydrochlorid.

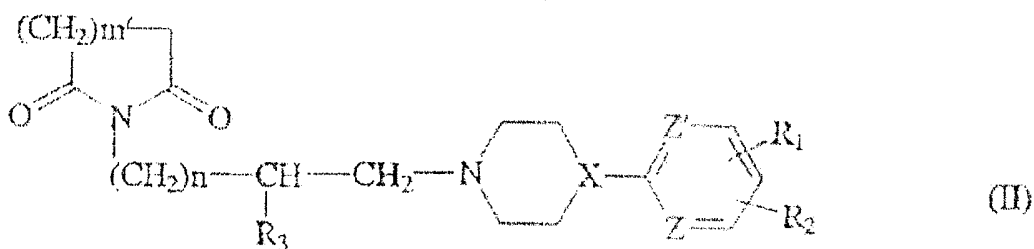
36. Způsob podle nároku 33, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.

37. Způsob léčby cévních chorob, městnavého srdečního selhání, nebo hypertenze u savců zahrnující podávání savcům arylpiperazinového derivátu mající obecný vzorec I



kde Y je O nebo S; Q, X, Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N; m = 0-3; n = 0-4; R₁, R₂ jsou nezávisle na sobě vybrané z: H, F, Cl, Br, OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CF₃, SCF₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, isopropoxy, a cyklopropyl; R₃ je H, R₆, OH, nebo OR₆; R₆ je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R₄, R₅ jsou H, C₁-C₃ alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh; jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, amidy, proléčiva, nebo metabolity.

38. Metoda podle nároku 37, kde sloučenina má strukturu obecného vzorce II



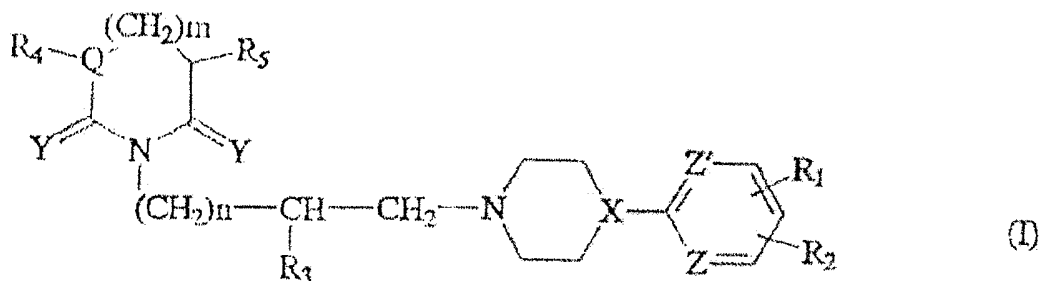
kde n, X, Z, Z', R₁, R₂ a R₃ jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde m' = 1 až 4.

39. Způsob podle nároku 38, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propan, nebo jeho hydrochlorid.

40. Způsob podle nároku 38, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-4-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butan, nebo jeho hydrochlorid.

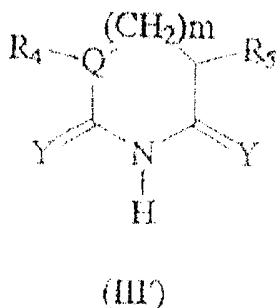
41. Způsob podle nároku 38, kterým je 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl) propan, nebo jeho hydrochlorid.

42. Způsob přípravy arylpiperazinového derivátu mající obecný vzorec I

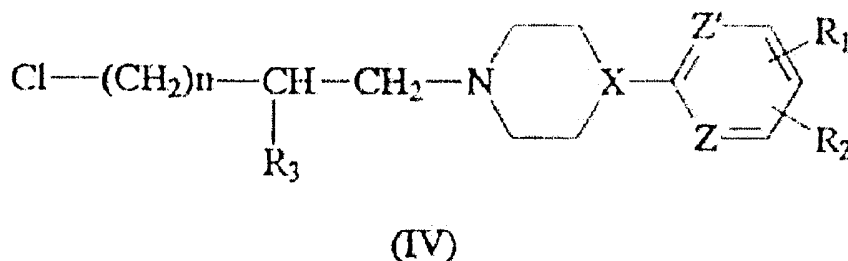


kde Y je O nebo S; Q, X, Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N; m = 0 až 3; n = 0 až 4; R₁, R₂ jsou nezávisle na sobě vybrané z: H, F, Cl, Br, OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CF₃, SCF₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, isopropyloxy, a cyklopropyl; R₃ je H, R₆, OH, nebo OR₆; R₆ je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R₄, R₅ jsou H, C₁-C₃ alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh, jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, proléčiva, nebo metabolity,

který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce III'

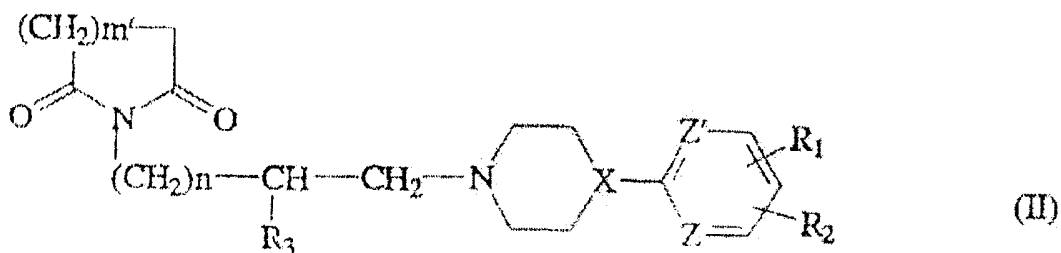


se sloučeninou mající obecný vzorec IV



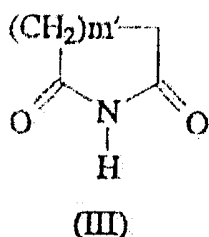
přičemž vznikne sloučenina obecného vzorce I.

43. Způsob podle nároku 42 přípravy sloučenin majících strukturu obecného vzorce II



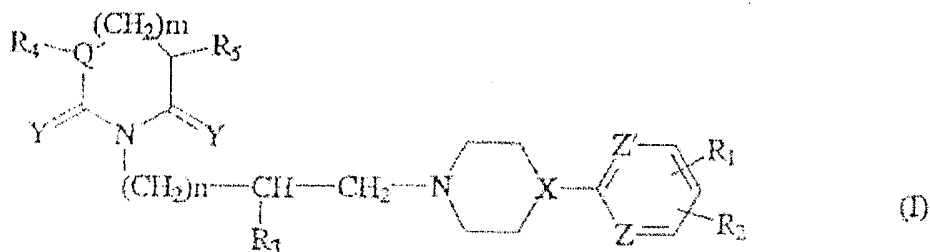
kde n , X , Z , Z' , R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde $m' = 1$ až 4,

který zahrnuje reakci sloučeniny mající obecný vzorec III



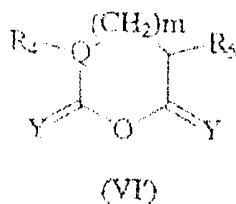
se výše uvedenou sloučeninou vzorce IV.

44. Způsob přípravy arylpiperazinového derivátu mající obecný vzorec I

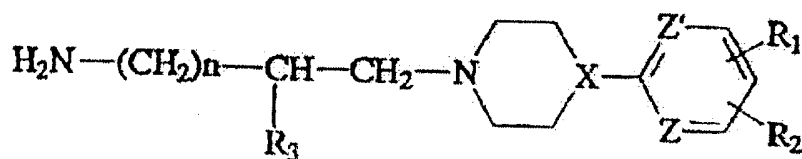


kde Y je O nebo S ; Q , X , Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N ; $m = 0$ až 3; $n = 0$ až 4; R_1 , R_2 jsou nezávisle na sobě vybrané z: H , F , Cl , Br , OCH_3 , OC_2H_5 , OCH_2CF_3 , SCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , isopropoxy, a cyklopropyl; R_3 je H , R_6 , OH , nebo OR_6 ; R_6 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R_4 , R_5 jsou H , C_1 - C_3 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh; jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy, enantiomery, diastereomery, N -oxidy, proléčiva, nebo metabolity,

který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce VI'



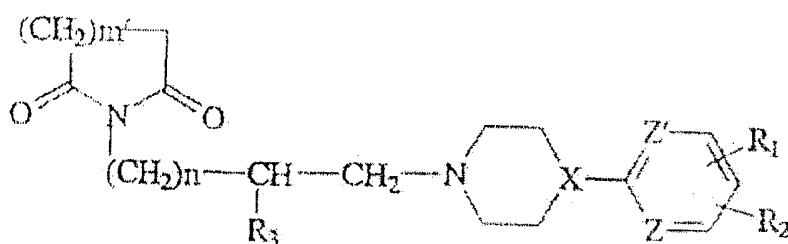
se sloučeninou mající obecný vzorec V



(V)

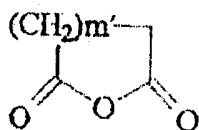
přičemž vznikne sloučenina obecného vzorce I.

45. Způsob podle nároku 44 pro přípravu sloučenin obecného vzorce II



(II)

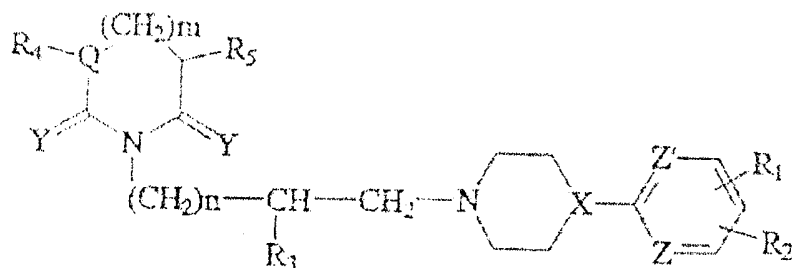
kde n , X , Z , Z' , R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde $m' = 1$ až 4, který zahrnuje reakci sloučeniny mající obecného vzorce VI



(VI)

s výše uvedenou sloučeninou vzorce V.

46. Způsob přípravy arylpiperazinového derivátu mající obecný vzorec I

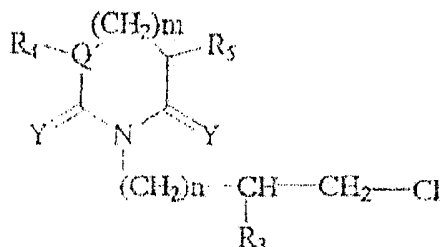


(I)

kde Y je O nebo S ; Q , X , Z a Z' jsou nezávisle na sobě CH nebo N ; $m = 0$ až 3; $n = 0$ až 4; R_1 , R_2 jsou nezávisle na sobě vybrané z: H , F , Cl , Br , OCH_3 , OC_2H_5 , OCH_2CF_3 , SCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , isopropyloxy, a cyklopropyl; R_3 je H , R_6 , OH , nebo OR_6 ; R_6 je substituovaný nebo

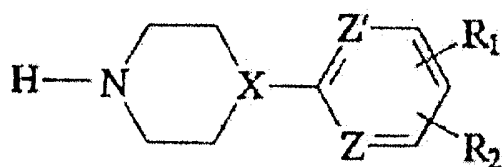
nesubstituovaný alkylový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů; a R_4 , R_5 jsou H, C_1-C_3 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo 5-členný spiro kruh; jeho farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy, enantiomery, diastereomery, N-oxidy, proléčiva, nebo metabolity,

který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce VII'



(VII')

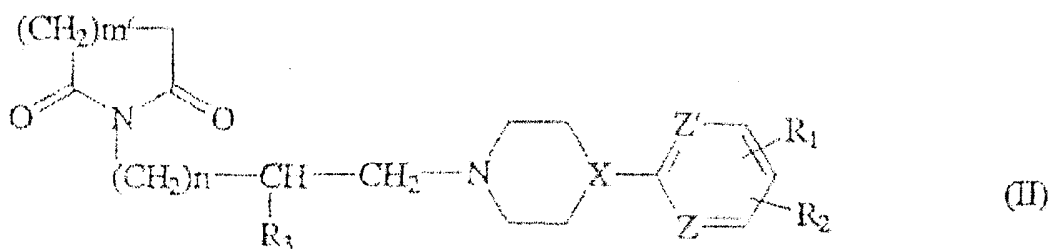
se sloučeninou mající strukturu vzorce VIII



(VIII)

přičemž vznikne sloučenina obecného vzorce I.

47. Způsob podle nároku 46 pro přípravu sloučenin majících obecného vzorce II



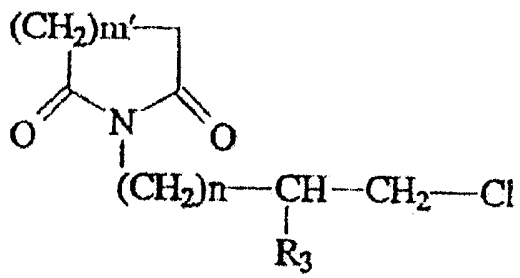
(II)

kde n , X , Z , Z' , R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné jako je definováno pro obecný vzorec I, a kde $m' = 1$ až 4,

který zahrnuje reakci sloučeniny mající obecný vzorec VII

28.03.01

PK 235-2001



(VII)

s výše uvedenou sloučeninou vzorce VIII.