



(19) **UA** (11) **61 879** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 241/02, A 61K 31/495, C**
07D 401/12, 471/04 //(C 07D
471/04, 221:00, 209:00)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97062956, 22.12.1995

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2003

(30) Приоритет: 23.12.1994 GB 9426090.8

(46) Дата публикации: 15.12.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/GB95/03029, 19951222

(72) Изобретатель:

Ашворт Филип Антони, GB,
Хунян Сукжит, GB,
Претсвелл Ян Андре, GB,
Ридер Хамиш, GB,
Брошини Стефен Джеймс, US

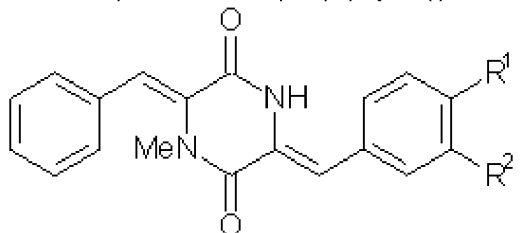
(73) Патентовладелец:

ЗИНОВА ЛИМИТЕД, GB

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИН-2,5-ДИОНА КАК МОДУЛЯТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МНОГИМ ПРЕПАРАТАМ

(57) Реферат:

1. Пиперазиндион общей формулы (I):



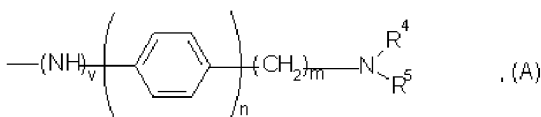
(I)

где R¹ выбран из:

- водород,

- группа формулы -(NH)_t-COR³, где t=0 или 1, а R³ выбран из:

(i)



, (A)

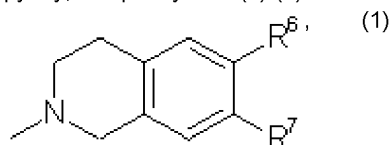
где v=0, если t=1, и v=1, если t=0, и

где n=0 или 1, а m=0, 1, 2 или 3, при этом по крайней мере один из n и m не равен 0, и либо:

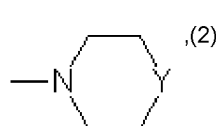
(а) R⁴ представляет H или C₁-C₆ алкил и R⁵ представляет C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одной или двумя фенильными группами, при этом фенильная группа или группы необязательно замещены одной или двумя C₁-C₆ алкоксигруппами, или

(б) R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют гетероциклическую

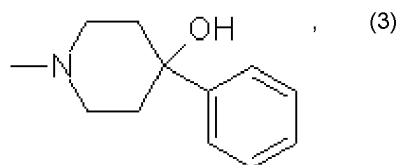
группу, выбранную из (1)-(4):



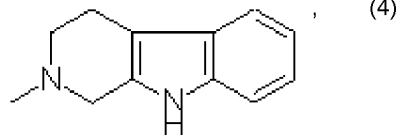
(1)



(2)



(3)



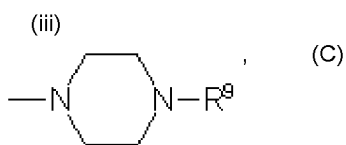
(4)

где R⁶ и R⁷, одинаковые или различные, представляют собой H или C₁-C₆ алкокси, или R⁶ и R⁷ вместе образуют метилendioксигруппу; Y представляет O или -NR⁸, где R⁸ представляет собой C₁-C₆ алкил или фенильную группу, необязательно замещенную CF₃;

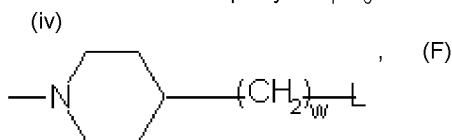
(ii)

- NH - (CH₂)_p - Z, (B)

где p=1 или 2, а Z представляет собой C₂-C₆ алкенильную или фенильную группу, необязательно замещенную C₁-C₆ алкокси;



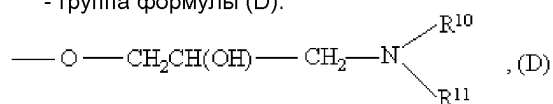
где R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, пиримидинил или фенильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_6 алкокси;



где $w=1, 2$ или 3 , а L представляет собой гетероциклическую группу формулы (1), как указано выше;

или R^1 выбран из:

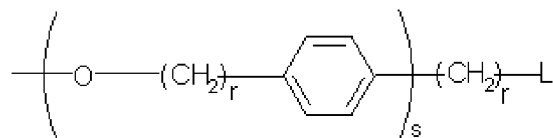
- группа формулы (D):



, (D)

где каждый из R^{10} и R^{11} , которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

- группа формулы (E):



, (E)

где $s=0$ или 1 и каждый из r , которые могут быть одинаковыми или различными, равен $1, 2$ или 3 , а L представляет собой гетероциклическую группу формулы (1), как указано выше; и R^2 представляет собой водород или группу формулы $-\text{COR}^3$, как указано выше, при условии, что один из R^1 и R^2 представляет собой водород, в то время, как другой не является водородом, или его фармацевтически приемлимые соли,

имеющий свойства модулятора множественной лекарственной устойчивости.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **61 879** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 241/02, A 61K 31/495,**
C 07D 401/12, 471/04 //(C 07D
471/04, 221:00, 209:00)

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 97062956, 22.12.1995

(24) Effective date for property rights: 15.12.2003

(30) Priority: 23.12.1994 GB 9426090.8

(46) Publication date: 15.12.2003

(86) PCT application:
PCT/GB95/03029, 19951222

(72) Inventor:

ASHWORTH Philip Anthony, GB,
HUNJAN Sukhjot, GB,
PRETSWELL Ian Andrew, GB,
RYDER Hamish, GB,
BROCCHINI Stephen James, US

(73) Proprietor:

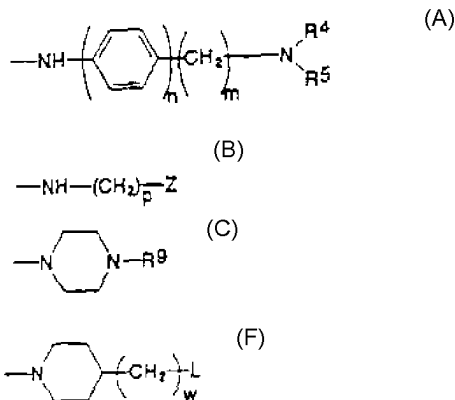
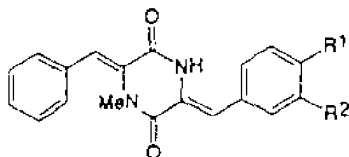
XENOVA LIMITED, GB

(54) **PIPERAZINE-2,5-DIONE DERIVATIVES AS RESISTANCE MODULATORS TO MANY PREPARATIONS**

(57) Abstract:

A piperazinedione of general formula (I), wherein R^1 is selected from hydrogen; a group of formula $-\text{COR}^3$; $-(\text{NH})_t-\text{COR}^3$ wherein t is 0 or 1 and R^3 is selected from (i): (A) wherein v is 0 or 1 when t is 1 and N is 1 when t is 0; and wherein v is 0, 1, 2, or 3 at least one of n and m being other than 0, and either (ii): (B) wherein p is 1 or 2 and Z is $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl or a phenyl group optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; and (iii): (C) wherein R^9 is $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, pyrimidinyl or a phenyl group optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; and (F) and R^2 is hydrogen or a group of formula $-\text{COR}^3$ as defined above, provided that one or R^1 and R^2 is hydrogen and the other is not hydrogen; and the pharmaceutically acceptable salts thereof have activity as modulators of multidrug resistance

(I)



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 12, 15.12.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **61 879** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 241/02, A 61K 31/495, C**
07D 401/12, 471/04 //(C 07D
471/04, 221:00, 209:00)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
97062956, 22.12.1995

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 23.12.1994 GB 9426090.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.12.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/GB95/03029, 19951222

(72) Винахідник(и):

Ашворт Філіп Антоні , GB,
Хунян Сукжіт , GB,
Претсвелл Ян Андре , GB,
Рідер Хаміш , GB,
Брошіні Стефен Джеймс , US

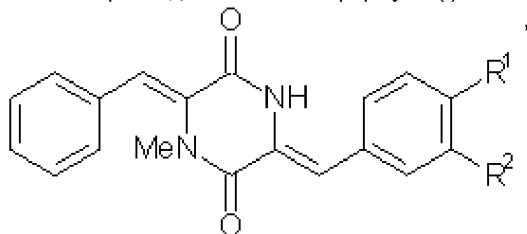
(73) Власник(и):

ЗІНОВА ЛІМІТЕД, GB

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРАЗИН-2,5-ДІОНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО БАГАТЬОХ ПРЕПАРАТІВ

(57) Реферат:

1. Піперазиндіон загальної формули (I):

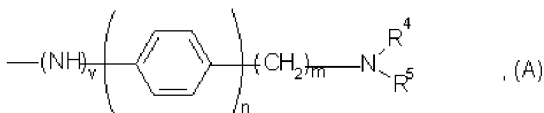


(I)

де R¹ обраний з:

- водень,
- група формули -(NH)_t-COR³, де t=0 або 1, а R³ обраний з:

(i)



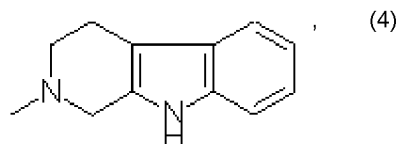
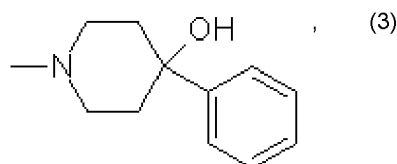
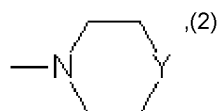
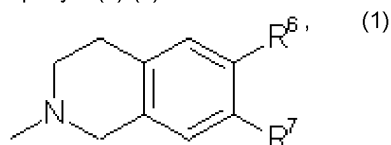
, (A)

де v=0, якщо t=1, і v=1, якщо t=0, і

де n=0 або 1, а m=0, 1, 2 або 3, при цьому
принаймні один з n і m не дорівнює 0, і або:

(а) R⁴ представляє H або C₁-C₆ алкіл і R⁵
представляє C₁-C₆ алкіл, необов'язково
заміщений однією або двома фенільними групами,
при цьому фенільна група або групи необов'язково
заміщені однією або двома C₁-C₆ алкоксигрупами,
або

(b) R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого
вони прикріплені, утворюють гетероциклічну групу,
обрану з (1)-(4):



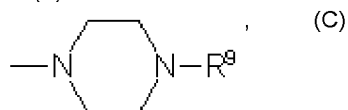
де R⁶ і R⁷, однакові або різні, являють собою
H або C₁-C₆ алкокси, або R⁶ і R⁷ разом утворюють
метилендіоксигрупу; Y представляє O або -NR⁸,
де R⁸ являє собою C₁-C₆ алкіл або фенольну
групу, необов'язково заміщену CF₃;

(ii)

- NH - (CH₂)_p - Z , (Y)

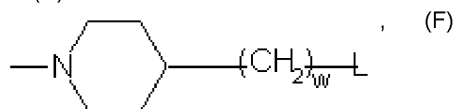
де $p=1$ або 2 , а Z являє собою C_{2-6} алкенільну або фенільну групу, необов'язково заміщену C_1-C_6 алкокси;

(iii)



де R^9 являє собою C_1-C_6 алкіл, піримідинил або фенільну групу, необов'язково заміщену C_1-C_6 алкокси;

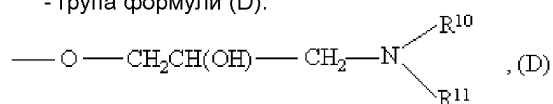
(iv)



де $w=1, 2$ або 3 , а L являє собою гетероциклічну групу формули (1), як зазначено вище;

або R^1 обраний з:

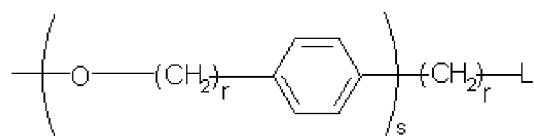
- група формули (D):



, (D)

де кожний з R^{10} і R^{11} , що можуть бути однаковими або різними, являє собою C_1-C_6 алкіл; і

- група формули (E):



, (E)

де $s=0$ або 1 і кожний з r , що можуть бути однаковими або різними, дорівнює $1, 2$ або 3 , а L являє собою гетероциклічну групу формули (1), як зазначено вище; і R^2 являє собою водень або групу формули $-\text{COR}^3$, як зазначено вище, за умови, що один з R^1 і R^2 являє собою водень, у той час, як іншої не є воднем, або його фармацевтично прийнятні солі,

що має властивості модулятора множинної лікарської стійкості.

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть использованы в качестве модуляторов множественной лекарственной резистентности, к их получению, а также к фармакологическим и ветеринарным составам, содержащим указанные соединения.

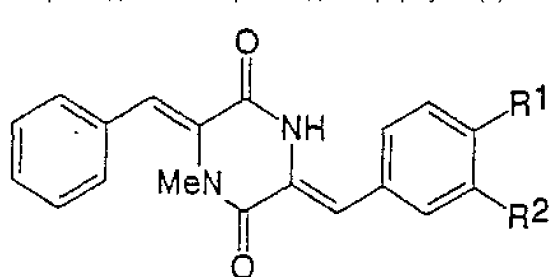
Резистентность опухолей к лечению с помощью различных цитотоксических веществ является препятствием для успешного химиотерапевтического лечения больных с раковыми заболеваниями. Опухоль может приобрести устойчивость к цитотоксическим веществам, использовавшимся при предыдущем лечении. Опухоль может также проявлять внутреннюю резистентность или перекрестную резистентность к цитотоксическому веществу, воздействию которого она ранее не подвергалась, при этом структура или механизм действия указанного вещества могут быть не связаны с любым веществом, использовавшимся ранее при лечении опухоли.

Аналогично этому, определенные патогены могут приобрести резистентность к фармакологическим веществам, использовавшимся при предыдущем лечении заболеваний или расстройств, вызванных данными патогенами. Патогены также могут иметь внутреннюю или перекрестную резистентность к фармакологическим веществам, воздействию которых они ранее не подвергались. Примерами этому могут служить множественные лекарственные резистентные формы малярии, туберкулеза, лейшманиоза и амёбной дизентерии.

Вышеуказанные явления носят название "множественная лекарственная резистентность" (MDR). Как описывается далее более подробно, в механизм MDR вовлечен плазмемно-мембранный гликопротеин (P-gp), обладающий свойствами связывать лекарственные средства. Определенные вещества, способные модулировать MDR могут быть использованы по этой причине для облегчения проникновения лекарственных веществ через барьер в виде крови и мозга, а также при лечении СПИД и СПИД-ассоциированного комплекса.

Недостатками лекарственных средств, использовавшихся до настоящего времени для модулирования MDR, называемых модифицирующими резистентность веществами или RMAs, является то, что они часто обладают плохими фармакокинетическими свойствами и/или являются токсичными при концентрациях, необходимых для MDR модулирования.

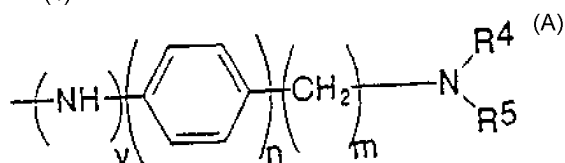
Было обнаружено, что ряд пиперазиндионовых производных обладают активностью в качестве модуляторов множественной лекарственной резистентности. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает пиперазиндионовое производное формулы (1):



где R¹ представляет собой:

- водород,
- группу формулы $-(NH)_t-COR^3$, где t = 0 или 1, а R³ представляет собой:

(1)

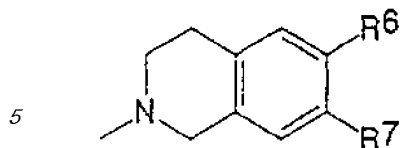


где N = 0, если t = 1, и N = 1, если t = 0, и

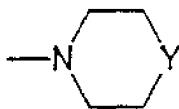
где n = 0 или 1, а m = 0, 1, 2 или 3, при этом по крайней мере один из n и m не равен 0, и либо:

(а) R⁴ представляет H или C₁-C₆ алкил и R⁵ представляет C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одной или двумя фенильными группами, при этом фенильная группа или группы необязательно замещены одной или двумя C₁-C₆ алкокси-группами, или

(b) R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют гетероциклическую группу, выбранную из (1)-(4):

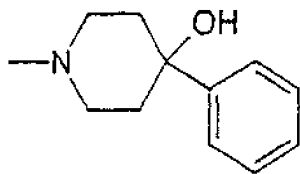


(1)

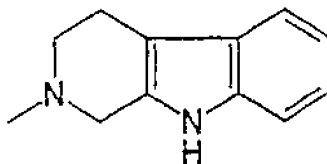


(2)

10



(3)



(4)

20

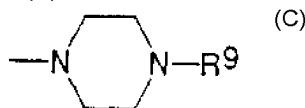
где R^6 и R^7 , одинаковые или различные, представляют собой H или C_1-C_6 алкокси или R^6 и R^7 вместе образуют метилendioкси-группу; Y представляет O или $-NR^8$, где R^8 представляет собой C_1-C_6 алкил или фенильную группу, необязательно замещенную CF_3 ; (II)

- $NH-(CH_2)_p-Z$ (B),

25

где $p = 1$ или 2 , а Z представляет собой C_2-C_6 алкенильную или фенильную группу, необязательно замещенную C_1-C_6 алкокси; и

(III)



30

где R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, пиримидинил или фенильную группу, необязательно замещенную C_1-C_6 алкокси; и (iv)

(F) >

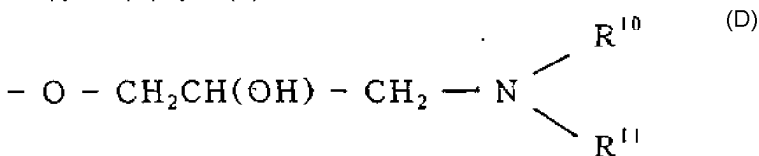


35

где $w = 1, 2$ или 3 , а L представляет собой гетероциклическую группу формулы (1), как указано выше;

- группа формулы (D):

40

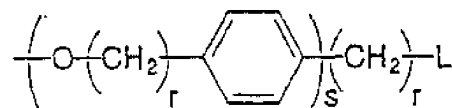


45

где каждый из R^{10} и R^{11} , которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой C_1-C_6 алкил; и

- группа формулы (E):

(E)



50

где $s = 0$ или 1 и каждый из g , которые могут быть одинаковыми или различными, равен $1, 2$ или 3 , а L представляет собой гетероциклическую группу формулы (1), как указано выше; и R^2 представляет собой водород или группу формулы $-COR^3$ как указано выше, при условии, что один из R^1 и R^2 представляет собой водород в то время, как другой не является водородом; а также его фармацевтически приемлемую соль.

55

Алкильная группа может быть линейной или разветвленной. C_1-C_6 Алкильная группа обычно представляет собой C_1-C_4 алкильную группу, например, метил, этил, пропил, н-пропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. C_1-C_6 Алкокси-группа обычно представляет собой C_1-C_4 алкокси-группу, например, метокси, этокси, пропокси, н-пропокси, н-бутокси, втор-бутокси или трет-бутокси группу.

60

Если R^1 представляет собой группу формулы: $-(NH)_t-COR^3$, t может быть равно 0 . в этом случае группа имеет формулу: $-COR^3$. Тогда целое число N в формуле (A) равно 1 . Если R^3 представляет собой группу формулы (A), n обычно равно $0, 1, 2$ или 3 , или $n = 0$, а $m = 2$. R^4 и R^5 могут иметь значения указанные в

65

(а), в этом случае R^4 предпочтительно представляет собой C_1-C_6 алкил, например, метил. R^5 предпочтительно представляет собой C_1-C_6 алкил, например, метил или этил, незамещенный или замещенный на конечном атоме углерода одной или двумя фенильными группами. Эти фенильные группы, в свою очередь, являются незамещенными или замещенными одной или двумя метокси-группами. Например, R^1 может представлять собой дифенилметильную 2-2- дифенилэтильную или 3,4-диметоксифенетильную группу.

Альтернативно, R^4 и R^3 могут иметь значения, указанные в (b).

Если R^4 и R^5 вместе образуют гетероциклическое кольцо (1). R^6 и R^7 обычно одинаковые и предпочтительно представляют собой водород или метокси, или вместе образуют метилendioкси-группу. Если R^4 и R^5 вместе образуют гетероциклическое кольцо (2). Y представляет O или $-NR^8$ где R^8 предпочтительно представляет собой метил, фенил или 3-трифторметилфенил.

Если R^3 представляет собой группу формулы (B), то Z предпочтительно представляет собой этенил, иро-1-енил или ПРОП-2-енил, или фенильную группу, замещенную одной или двумя C_1-C_6 алкокси-группами, предпочтительно, метокси-группами. Предпочтительно, фенильное кольцо представляет собой кольцо, 3,4-дизамещенное метокси-группами.

Если R^3 представляет собой группу формулы (C), R^9 предпочтительно выбирается из метила, этила, пиримидинила или фенила, при этом фенил монозамещается в позиции 2, 3 или 4 C_1-C_6 алкокси, например, метокси, более предпочтительно, представляя собой 4-метоксифенил-группу.

Если R^1 представляет собой группу формулы (D), то R^{10} и R^{11} обычно одинаковые и предпочтительно оба представляют собой метил. Если R^1 представляет собой группу формулы (E), то s может быть равен 0, в этом случае группа имеет формулу; $(CH_2)_t-L$. В формуле (E) заместители R^6 и R^7 в гетероциклическом кольце обычно одинаковы и предпочтительно оба представляют собой H или метокси, или вместе образуют метилendioкси-группу.

В первом варианте формулы (1), где $t = 1$ и $T = 0$. R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой группу формулы: $-COR^3$ как указано выше, где R^3 представляет собой группу формулы A.

Во втором варианте формулы (1) R^2 представляет собой водород, а R представляет собой группу формулы: $-COR^3$, как указано выше, где R^3 представляет собой группу формулы (A), группу формулы (B), где Z представляет собой этенил или фенил, замещенный двумя C_1-C_6 алкокси-группами, или группу формулы (C), где R^2 представляет собой метил, пиримидинил или фенил. Фенил, замещенный двумя C_1-C_6 алкокси-группами предпочтительно представляет собой 3,4-диметоксифенил.

В формуле (A) в вышеописанном первом и втором варианте n предпочтительно равно 0, а m = 2, или n = 1, а m = 0, 1 или 2, и либо:

(а) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил и R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный на конечном атоме C двумя незамещенными фенильными группами или одной фенильной группой, дизамещенной C_1-C_6 алкокси-группами; либо

(b) R^4 и R^5 образуют вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, гетероциклическую группу, выбранную из групп формул: (1). где R^6 и R^7 оба представляют собой H или оба $-C_1-C_6$ алкокси, или R^6 и R^7 вместе образуют метилendioкси-группу; (2), где Y = 0 или $-NR^8$, где R^8 представляет собой метил, фенил или трифторметилфенил; (3), и (4).

Предпочтительно. R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой дифенилметил или 2-(3,4-диметоксифенил) этил, или R^4 и R^5 вместе образуют взамен гетероциклическое кольцо (1). где R^5 и R^7 оба представляют собой H или оба - OMe, или вместе образуют метилendioкси-группу.

Примерами предпочтительных соединений формулы (1) являются следующие соединения:

1~(4-((3Z,6Z)-6-Бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-(2-пиримидил)пиперазин (9022)

1-(4-((3Z,6Z)-6-Бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-метилпиперазин, гидрохлорид (9052)

1-(4-((3Z,6Z)-6-Бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-(4-метоксифенил)пиперазин, гидрохлорид (9071)

N-Аллил-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9070)

N

-(2-Дифенилметилметиламиноэтил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9076)

N-(2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-изохинолил)этил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9116)

N-(3,4-Диметоксифенетил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9117)

N-(4-(4-Фенил-1-пиперазинил)метилфенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид, гидрохлорид (9104)

N-(2-(4-Метил-1-пиперазинил)этил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9007)

N-(2-Морфолиноэтил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид, гидрохлорид (9153)

N-(4-Морфолинофенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид, гидрохлорид (9054)

N-(4-(2-(1,2,3,4-Тетрагидро-β

5 -карболин-2-ил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9080)

N-(4-(1,2,3,4-Тетрагидро-β

-карболин-2-ил)этил)метил-фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9096)

10 N

-(4-(2-(4-Фенил-1-пиперазинил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9103)

N

15 -(4-(2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-изохинолил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9065)

N

-(4-(2-(4-(3-Трифторметилфенил)-1-переразинил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9049)

N

20 -(4-(2-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидино)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9079)

N

-(4-(2-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9006)

25 N

-(2-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9008)

N-(4-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)

30 метилфенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9064)

(3Z,6Z)-6-Бензилиден-3-(4-(3-диметиоамино-2-гидрооксипропокс)бензилиден)-1-метил-2,5-пиперезиндион (9023)

(3Z,6Z)-6-Бензилиден-3-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензилиден)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9115)

35 N

-(4-(2-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9051)

N

40 -(4-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)метилфенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9128)

N

-(2-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9136)

N

45 -(2-(3,4-Диметоксифенэтил)метиламино)этил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9137)

N-(4-(2-(3,4-Диметоксифенэтил)метиламино)этил) фенил

)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9138)

N

50 -(4-(2-(4-Фенил-1-пиперазинил)этил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9083)

N

-(4-(3-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)пропил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9161)

55 N

-(2-(2,2-Дифенилэтил)метиламиноэтил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид (9163)

(3Z,6Z)-6-Бензилиден-3-(4-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензилокси)бензилиде н)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9176)

(3Z,6Z)-6-Бензилиден-3-(3-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензилокси)бензилиде н)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9177)

60 N

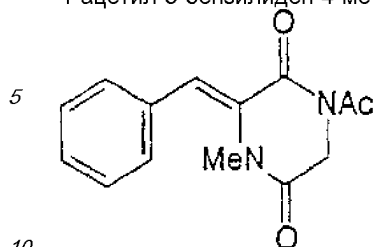
-(4-((3Z,6Z)-6-Бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилфенил)-4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензамид (9190)

1-(4-((3Z,6Z)-6-Бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)метилпиперидин (9200).

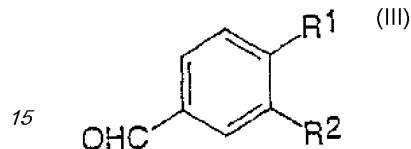
65

Соединения формулы (1) получают с использованием способа, включающего обработку

1-ацетил-3-бензилиден-4-метил-2,5-пиперазиндиона, имеющего формулу (II):



с альдегидом, имеющим следующую формулу (III):



где R¹ и R² имеют такие же значения, как и в формуле (I), в органическом растворителе в присутствии основания, и, при желании, превращение получаемого соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

Подходящими основаниями являются карбонат цезия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрид натрия, трет-бутилат и триэтиламин калия.

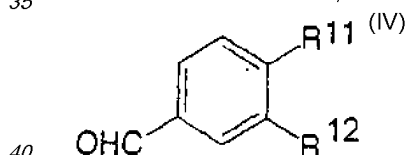
Подходящими органическими растворителями являются диметилформамид, тетрагидрофуран, а в случае использования трет-бутилата калия трет-бутанол и его смеси.

При использовании диметилформамида в качестве растворителя, температура обычно находится в интервале между 0°C и температурой дефлегмации, например, от 80°C до 95°C в том случае, если в качестве основания используется карбонат цезия.

При использовании гидрида натрия или трет-бутилата калия в качестве основания, реакционная смесь обычно нагревается от 0°C до комнатной температуры или до 40°C.

Продолжительность реакции может составлять от 1 до 4 час, например, от 2 до 3 часов.

Соединение формулы (II) может быть получено как описано в приводимом ниже Ссылочном Примере 1. Соединения формулы (III) могут быть приготовлены из коммерчески доступных исходных материалов с помощью обычных методов, при этом выбор конкретных исходных материалов и используемого метода зависит от идентичности альдегида. Например, альдегид формулы (III), где один из R¹ и R² представляет собой водород, а другой представляет собой группу формулы: -COR³, как указано выше, может быть получен с использованием способа, включающего обработку соединения формулы (IV):



где один из R¹¹ и R¹² представляет собой водород, а второй -COOH, -COX, где X представляет собой галоген, или -CO(OCOR'), где R' представляет собой C₁-C₆ алкил, с амином формулы:

H - R³

где R³ имеет указанные выше значения, в инертном органическом растворителе, при этом реакции проводятся в присутствии связующего вещества в том случае, если R¹¹ или R¹² представляют собой -COOH.

Подходящими связующими веществами в том случае, когда R¹¹ или R¹² представляют собой -COOH, являются 1,3-дигексокарбодиимид, 1-гексокарбодиимид, 1-морфолин-3-этилкарбодиимид, мета-р-толуолсульфонат и 2-хлор-1-метилпиридиний иодид.

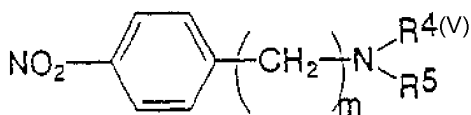
В том случае, когда R¹¹ или R¹² представляет собой группу -COX или -CO(OCOR'), как указано выше, реакцию можно проводить в присутствии основания, например, третичного амина, такого как Et₃N или пиридин. В этом случае подходящим растворителем является дихлорметан.

Активированные соединения формулы (IV), где R¹¹ или R¹² представляет собой -COX или -CO(OCOR'), могут быть приготовлены из соответствующего соединения формулы (IV), где R¹¹ или R¹², соответственно, представляет собой карбокси-группу -COOH, с помощью обычных способов, которые традиционно применяются в органическом синтезе.

Например, соединения, где R¹¹ или R¹² представляют собой -COX, могут быть приготовлены путем обработки карбокси-соединения галогенирующим веществом, например, хлорирующим веществом, таким как SOCl₂, POCl₃, оксалил хлорид или POCl₅.

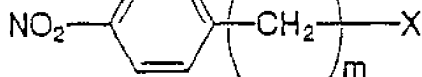
Соединения, в которых R¹¹ или R¹² представляют собой -CO(OCOR'), могут быть получены путем обработки карбокси-соединения с помощью C₁-C₆ алкил галоформата в присутствии третичного амина, например, EtOCOCOR' или iBuOCOCOR' в присутствии Et₃N. В этом случае обычно удобно обрабатывать полученную смесь с помощью амина H-R³.

В том случае, если R³ представляет собой группу формулы (A), как указано выше, в которой n = 1. а N = 1. амин H-R³ может быть приготовлен путем восстановления соответствующего нитросоединения формулы (V):

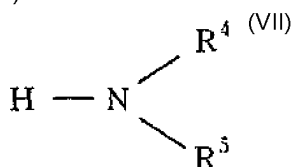


где m , R^1 и R^5 имеют значения, указанные выше для формулы (A). Восстановление обычно проводится с использованием порошка железа и концентрированной соляной кислоты в метаноле, обычно с дефлегмацией. Альтернативно, восстановление может быть проведено с использованием водорода над палладии углеродном катализатором.

Соединение формулы (V) может быть приготовлено путем обработки соединения следующей формулы (VI):

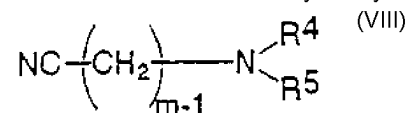


где m имеет значения, указанные для формулы (V), а X представляет собой галоген, с амином формулы (VII):



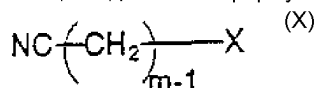
где R^4 и R^4 имеют значения, указанные выше для формулы (A), в органическом растворителе в присутствии основания. Органическим растворителем обычно является диметилформамид или ацетонитрил, а основанием обычно является K_2CO_3 . Температура обычно находится в интервале от комнатной температуры до 100°C , например, от 60°C до 80°C . Продолжительность реакции обычно составляет от 1 до 30 часов, например, 2-24 часа, обычно приблизительно от 8 до 12 часов.

В том случае, если R^3 представляет собой группу формулы (A), как указано выше, в которой $n = 0$, а $N = 1$, амин $\text{H}-\text{R}^3$ может быть получен путем восстановления соответствующего нитрила формулы (VIII):



где $m = 1, 2$ или 3 , а R^4 и R^5 имеют значения, указанные выше для формулы (A). Восстановление можно проводить с помощью LiAlH_4 в этиленгликольдиметилэфире при температуре между около 0° и 40°C , при нагревании обычно от 0°C до комнатной температуры, например, от 0°C до 20°C . Другие амины $\text{H}-\text{R}^3$ могут быть приготовлены аналогичными способами с использованием известных исходных материалов или являются Коммерческим продуктом.

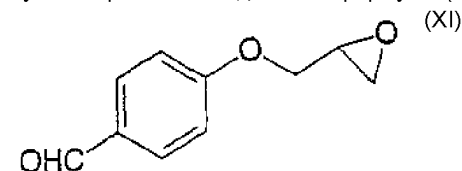
Нитрил формулы (VIII) может быть приготовлен путем обработки соединения формулы (VIII), как указано выше, соединением формулы (X):



где X представляет собой галоген, а m имеет значение, указанное для формулы (VIII), в органическом растворителе в присутствии основания. Подходящим растворителем может быть ацетинитрил, а основанием может быть, например, K_2CO_3 .

Реакция обычно проводится при температуре дефлегмации растворителя в течение периода времени от 1 до 3 часов, от 1 до 20 часов.

Альдегид формулы (III), в котором R^1 представляет собой группу формулы (D), может быть приготовлен путем обработки соединения формулы (XI):

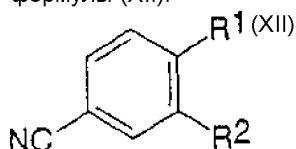


с амином формулы: $\text{H}-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, в котором R^{10} и R^{11} имеют значения, указанные для формулы (D), в подходящем растворителе. Такие растворители включают водный тетрагидрофуран. Соединение формулы (XI) может, в свою очередь, быть приготовлено путем обработки 4-гидроксibenзальдегида с помощью 1,5M гидроксида натрия, а затем эпихлоргидрином. Эта реакция обычно проводится при температуре около 50°C в течение приблизительно 5 часов.

Альдегид формулы (III), в котором R^1 представляет собой группу формулы (E), где $g = 2$ (соединение 5.1), может быть получен как описано в приводимом ниже Ссылочном Примере 5. Соответственно альдегиды, в которых g в формуле (E) равен 1 или 3, могут быть получены аналогичным способом, путем замещения 4-(2-бромэтил)бензойной кислоты, используемой в качестве исходного материала, 4-бромметилбензойной

кислотой или 4-(3-бромпропил)бензойной кислотой, соответственно.

Альдегид формулы (III) может быть также приготовлен путем обработки соответствующего нитрила формулы (XII):



муравьиной кислотой и никелем Ренея, например, как описано в приводимом ниже Ссылочном Примере 7.

Соединения формулы (I) могут быть превращены в фармацевтически приемлемые соли, а соли могут быть превращены в свободные основания с помощью обычных методов. Подходящими солями являются соли с фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами. Примерами неорганических солей являются соляная кислота, серная кислота и ортофосфорная кислота. Примерами органических кислот являются п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, слезевая (муциновая) кислота и янтарная кислота.

Раковые клетки, проявляющие множественную лекарственную резистентность (далее клетки MDR), показывают снижение межклеточного накопления лекарственного средства по сравнению с соответствующими чувствительными к указанному лекарственному средству клетками. Исследования, проведенные с использованием MDR клеточных линий, полученных *in vitro*, показали, что MDR часто ассоциируется с повышенной экспрессией плазмемно-мембранного гликопротеина (P-gp), обладающего лекарственно-связующими свойствами. Предполагается, что P-gp действует по отношению ко многим гидрофобным соединениям как выкачивающий насос, а трансфекционные исследования с использованием клонированного P-gp показали, что его сверхэкспрессия может обеспечить фенотип MDR клеток: см., например, *Ann. Rev. Biochem* 58, 137-171 (1989).

Главной функцией P-gp в нормальных тканях является выведение межклеточных токсинов из клетки. Есть основания предполагать, что сверхэкспрессия P-gp может сыграть клиническую роль во множественной лекарственной резистентности. Во многих видах человеческого рака, таких как лейкемии, лимфомы, саркомы и карциномы, был обнаружен повышенный уровень плазмемно-мембранного гликопротеина P-gp mRNA или протеина. В самом деле, в некоторых случаях в опухолевых биопсиях, полученных после рецидива в результате химиотерапии, обнаруживался повышенный уровень указанного гликопротеина.

Ингибирование P-gp функции в P-gp медиированной MDR, как оказалось, приводит к ячеистому накоплению антиракового вещества в клетках. Например, было показано, что Верапамил, известный блокатор каналов кальция, сенсибилизирует MDR клетки к алкалоидам Vinca *in vitro* и *in vivo*: *Cancer Res.*, 41, 1967-1972 (1981). Предлагаемый механизм действия включает состязание (борьбу) с противораковым веществом за связывание с P-gp. Был описан ряд структурно несвязанных, изменяющих сопротивляемость веществ, действующих в соответствии с таким механизмом, таких как тамоксифен (Новладекс : ICI) и родственные соединения, а также циклоспорин А и производные.

В результате проведения биологических тестов было обнаружено, что соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли (в дальнейшем именуемые "настоящие соединения") способны модулировать множественную лекарственную резистентность. Результаты приводятся ниже в Примере 3. Поэтому настоящие соединения могут быть использованы в качестве модифицирующих множественную лекарственную резистентность веществ. Настоящие соединения (далее называемые резистентность модифицирующие вещества), могут модулировать, например, уменьшать или устранять множественную лекарственную резистентность.

Поэтому настоящие соединения могут быть использованы в способе потенцирования цитотоксичности вещества, цитотоксичного к опухолевым клеткам. Такой способ включает, например, введение одного из настоящих соединений в опухолевую клетку, в то время, как эта клетка подвергается воздействию определенного цитотоксичного вещества. Таким образом можно усилить терапевтическое действие химиотерапевтического или противоопухолевого вещества. Множественная лекарственная устойчивость опухолевой клетки к цитотоксичному веществу во время химиотерапии может быть снижена или устранена.

Настоящие соединения могут быть также использованы в способе борьбы (лечения) с таким заболеванием, в котором определенный патоген проявляет множественную лекарственную резистентность, например, к множественным лекарственным резистентным формам малярии (*Plasmodium falciparum*), туберкулез, лейшманиоз и амёбная дизентерия. Такой способ включает, например, введение одного из настоящих соединений с (отдельно, одновременно или последовательно) лекарственным средством, по отношению к которому определенный патоген имеет множественную лекарственную устойчивость. Таким образом терапевтическое действие лекарственного препарата может быть усилено.

Устойчивость человека или животного, имеющего опухоль, к химиотерапевтическому веществу может изменяться с помощью способа, включающего введение одного из настоящих соединений. Настоящее соединение вводится в количестве, достаточном для потенцирования цитотоксичности указанного химиотерапевтического вещества. Примерами химиотерапевтических или противоопухолевых веществ, являющихся предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением, включают алкалоиды Vinca, такие как винкристин и винбластин; антрациклиновые антибиотики, такие как даунорубин и доксорубин; митоксантрон, актиномицин D; таксаны, например, таксол; эпиподофиллотоксины, например, этопозид и пликамицин.

Кроме того, человек или животное, страдающее от болезни, при которой ответственный патоген проявляет

множественную лекарственную резистентность, можно лечить воздействуя на резистентность терапевтического средства введением одного из настоящих соединений.

Примерами таких заболеваний являются множественные лекарственные резистентные формы малярии (*Plasmodium falciparum*), туберкулез, лейшманиоз и амебная дизентерия. MDR модуляторы также способны переносить лекарственные вещества через барьер в виде крови и мозга, а также при лечении СПИД и СПИД-ассоциированного комплекса. Поэтому настоящие соединения могут быть использованы в способе облегчения проникновения лекарственных веществ через барьер в виде крови и мозга, а также при лечении СПИД или СПИД-ассоциированного комплекса. Человек или животное, нуждающееся в таком лечении, могут подвергаться лечению с помощью способа, включающего введение одного из настоящих соединений.

Настоящие соединения могут вводиться в виде различных лекарственных форм, например, орально в виде таблеток, капсул, таблеток с сахарным или пленочным покрытием, жидких растворов или суспензий, или парентерально, например, внутримышечно, внутривенно или подкожно. Поэтому настоящие соединения могут вводиться с помощью инъекций или вливаний.

Доза зависит от многих факторов, включая возраст, вес и состояние больного, а также способ введения. Однако обычно доза, принятая для каждого способа введения в том случае, если только одно соединение в соответствии с настоящим изобретением вводится взрослому пациенту, составляет 0,001-50мг/кг, чаще в интервале 0.01-5мг/кг веса тела. Такая доза может вводиться, например, от 1 до 5 раз в день в виде болюсных вливаний, вливаний в течение нескольких часов и/или повторного введения.

Пиперазиндионовое производное формулы (1) или его фармакологически приемлемая соль готовится для использования в качестве фармацевтического или ветеринарного состава также с включением фармацевтически или ветеринарно приемлемого носителя или разбавителя. Обычно эти составы готовятся с использованием традиционных методов и вводятся в подходящем фармацевтическом или ветеринарном виде. В связи с этим предлагается вещество, которое может быть использовано в качестве модулятора множественной лекарственной устойчивости, включающего одно из настоящих соединений.

Например, твердые оральные формы могут содержать, вместе с активным соединением, растворители, такие как лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, кукурузный или картофельный крахмал; смазочные вещества, такие как двуокись кремния, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие, такие как крахмалы, арабские камеди, желатин, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон; расщепители, такие как крахмал, альгиновая кислота, альгинаты или глюкولات крахмала натрия; шипучие смеси, красители, подслащиватели, увлажнители, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты. Такие препараты могут быть изготовлены известными способами, например, путем смешивания, гранулирования, таблетирования, покрытия сахаром или пленкой.

Жидкие дисперсии для орального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии и суспензии. Сиропы могут включать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннит, и/или сорбит. В частности, сироп для диабетиков может содержать в качестве носителей только такие продукты, например, сорбит, которые не преобразуются в глюкозу или которые дают очень небольшое количество глюкозы. Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, натуральную смолу, альгинат натрия, агар, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

Суспензия или растраты для внутримышечных инъекций могут включать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, такой как стерильная вода, оливковое масло, этилолеат, гликоли, такие как пропиленгликоль, и, при желании, нужное количество лидокаина гидрохлорида. Некоторые из настоящих соединений нерастворимы в воде. Такие соединения могут быть инкапсулированы внутри липосом.

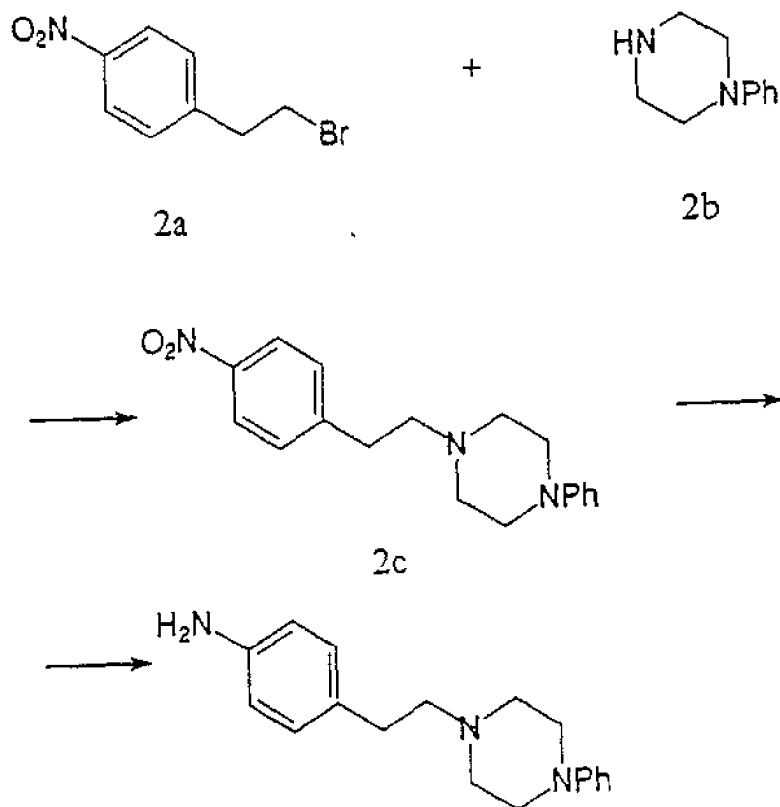
Настоящее изобретение иллюстрируется нижеследующими Примерами.

Ссылочный пример 1: 1-ацетил-3-бензилиден-4-метил-2,5-пиперазиндион

1,4-Диацетил-2,5-пиперазиндион (описанный Marcuccio и Elix в Aust. J. Chem, 1984, 37, 1791) (25,0г, 126 ммол) обрабатывается при 130°C в диметилформамиде (200мл) триэтиламин (17,6мл, 126 ммол) и бензальдегидом (13,0мл, 126 ммол). Через 4 часа смесь охлаждается до комнатной температуры и вливается в EtOAc (1000мл), промывается 3 раза рассолом. Все твердые частицы, образующиеся на этой стадии отфильтровываются. Фильтрат высушивается (MgSO₄) и растворитель удаляется в вакууме. Остаток рекристаллизуется из EtOAc:гексана, давая при этом 11,78г (38%) 1-ацетил-3-бензилиден-2,5-пиперазиндиона.

Последнее соединение обрабатывается с помощью NaN и MeI в диметилформамиде:тетрагидрофуране (1:5) при температуре 0°C и нагревается до комнатной температуры, при этом получается целевое соединение, выход которого составляет 57%.

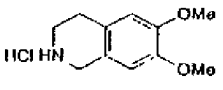
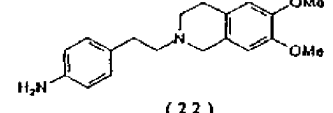
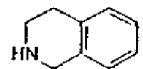
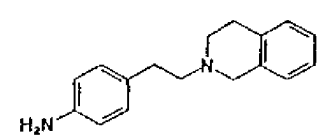
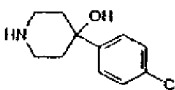
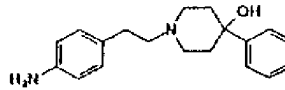
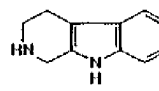
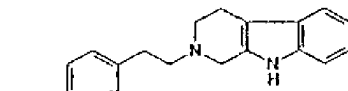
Ссылочный Пример 2: Приготовление аминов H-R³ через замещенный нитробензол

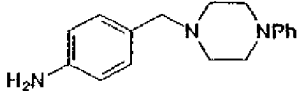
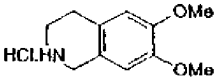
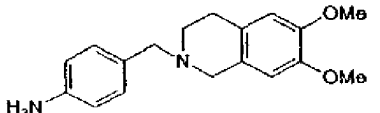
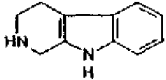
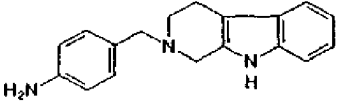
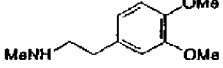
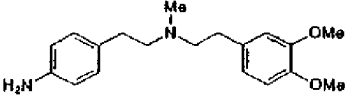
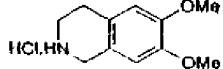
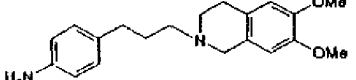


35 4-Бромэтилнитробензол (2a) обрабатывается с помощью 1-фенилпиперазина (2b) в присутствии K_2CO_3 в диметил-формамиде при $80^\circ C$ в течение 8 часов. Выход соединения 2c составляет 58%. Соединение 2c затем восстанавливается путем обработки порошком железа и концентрированной HCl в $MeOH$ с дефлегмацией в течение 3 часов. Выход желаемого амина 2.1 составляет 40%.

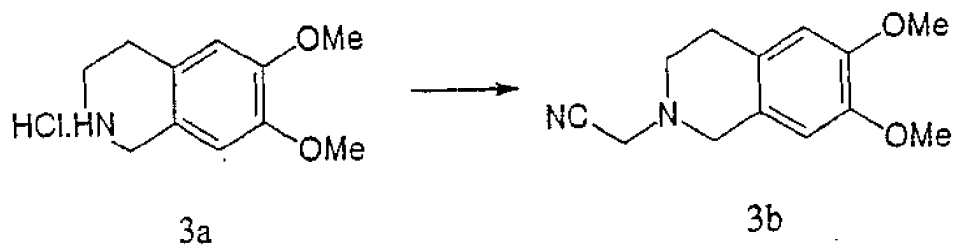
40 Применяя аналогичный синтетический способ, но используя при необходимости 4-бромметилнитробензол или 4-(3-бромпропил)-нитробензол вместо 4-(2-бромэтил)нитро-бензола (2a), и замещая 1-фенилпиперазин (2b) соответствующим соединением формулы (VII). Далее амины $H-R^3$ готовятся как показано в Таблице 1. Условия, используемые на каждой стадии приготовления указанных аминов, такие же, как и условия, описанные выше для амина 2.1, за исключением амина 2.9, где стадия восстановления проводится с использованием водорода при давлении 50 фунтов на квадратный дюйм ($3,616 \text{ kg/cm}^2$) с палладием на углеороде в этаноле. Такое восстановление проводится в течение 2,5 часов при комнатной температуре. При получении амина 2.4 восстановление нитрогруппы сопровождается гидрогенолизом группы 4-хлорфенил, давая при этом амин 2.4.

ТАБЛИЦА 1

Соединение (VI) $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_m-\text{Br}$ где $m = :$	Соединение VII	Амин $\text{H}-\text{R}^3$ (N°)
2		 (22)
2		 (23)
2		 (24)
2		 (25)

1		 (2.6)
1		 (2.7)
1		 (2.8)
2		 (2.9)
3		 (2.10)

Ссылочный Пример 3: Приготовление аминов H-R³ через замещенный нитрил



3.1

6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид (3a) обрабатывается хлорацетонитрилом в присутствии K₂CO₃ в ацетонитриле с дефлегмацией в течение 24 часов. Выход соединения 3b составляет 92%. Соединение 3b затем подвергается обработке с помощью LiAlH₄ в этиленгликоль диметилево м эфире при комнатной температуре в течение ночи. Затем температура поднимается до 40°C и реакция продолжается в течение 30 минут. Выход желаемого амина 3.1 составляет 98%.

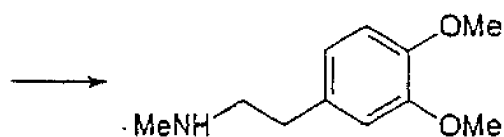
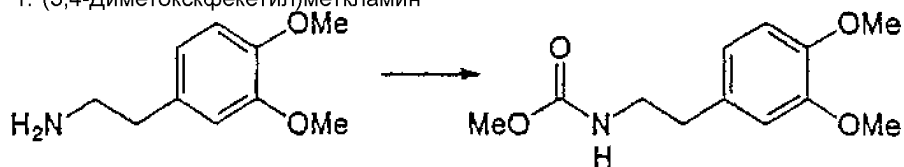
Применяя аналогичный синтетический способ, но изменяя при необходимости условия первой стадии и замещая соединение 3a соответствующим соединением формулы VII, приготавливаются следующие амины H-R', перечисленные в Таблице 2.

Таблица 2

Соединение формулы VII	Условия пер- вой стадии	Амин Н-В ³ (III)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN, CH ₃ CN дефлегмация в течение 20 час.	 (3.2)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN, CH ₃ CN дефлегма- ция в течение 24 часов	 (3.3)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN, CH ₃ CN дефлегмация в течение 24 час.	 (3.4)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN, CH ₃ CN дефлегмация в течение 24 час.	 (3.5)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN CH ₃ CN дефлегмация в течение 4 час.	 (3.6)

Ссылочный Пример 4: Приготовление следующих аминов Н-В³

1. (3,4-Диметоксифекетил)меткламин

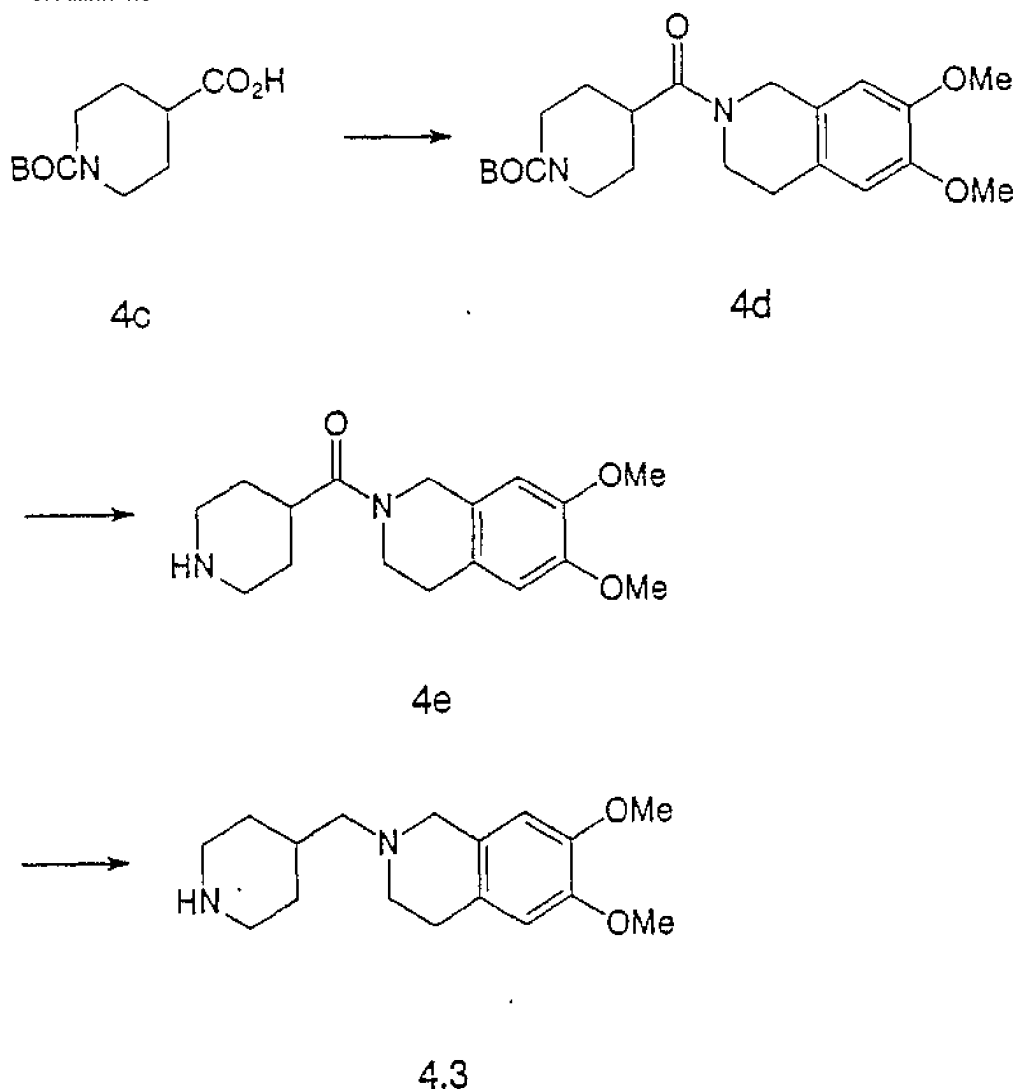


2-(3,4-Диметоксифенил)этиламин (4a) обрабатывается с помощью MeOCOCI в присутствии триэтиламина в CH₂Cl₂ при -78°C и нагревается до 0°C в течение ночи. Выход соединения 48 составляет 9%. Соединение 46 обрабатывается с помощью LiAlH₄ в тетрагидрофуране при температуре 0°C и нагревается до комнатной температуры в течение ночи. Соединение 4.1, являющееся амином, используемым для приготовления соединения 2.9 в Ссылочном Примере 2, на выходе дает 91%.

2. H₂N-(CH₂)₂-NMe-CH₂CHPh₂

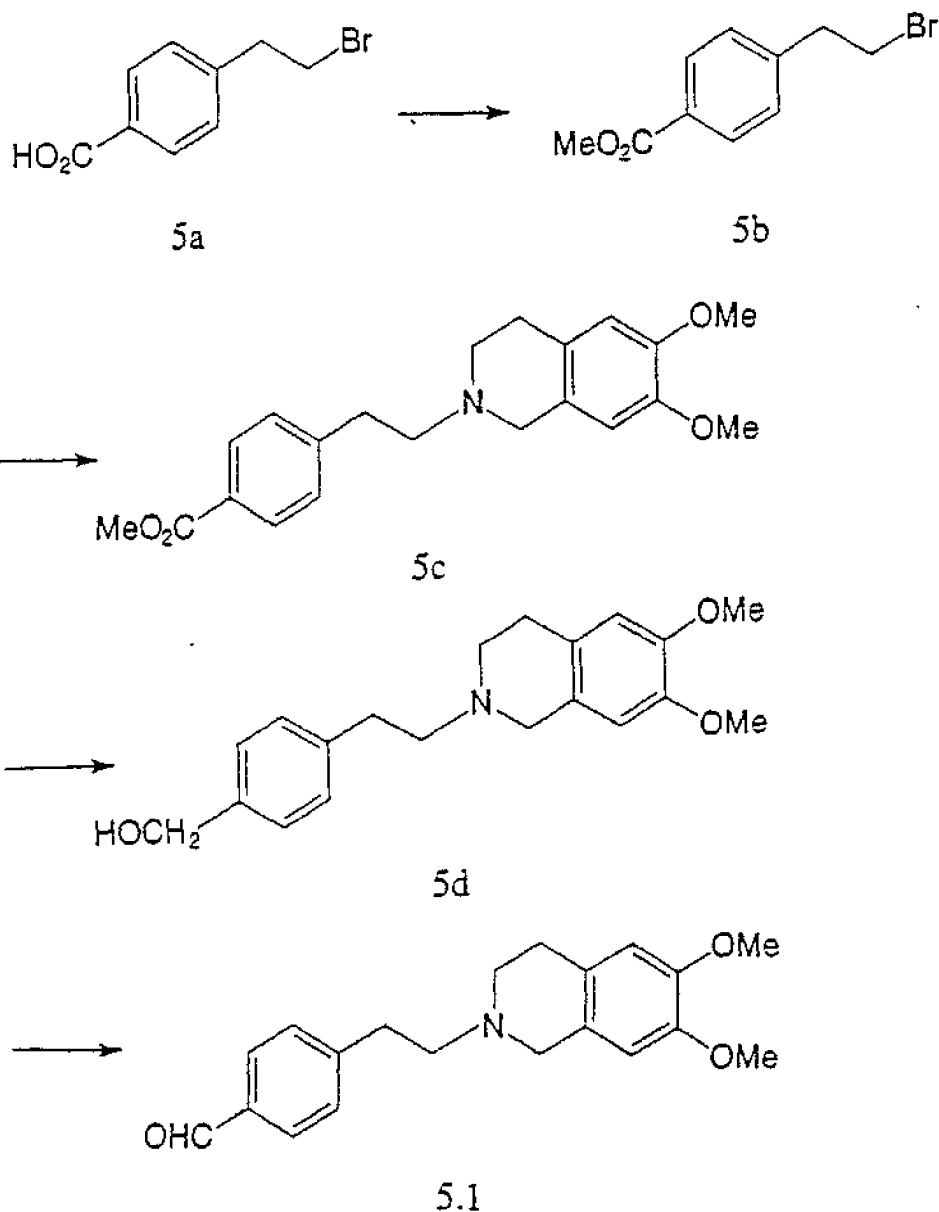
2,2-Дифенилэтиламин обрабатывается с помощью $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ в Et_2O при 0°C в течение 1 часа. Количественный выход полученного соединения $(\text{Ph})_2\text{-CH-CH}_2\text{-NHCOCF}_3$ обрабатывается с помощью KH в тетрагидрофуране при 0°C , а затем с помощью MeI и 18-корона-6 при комнатной температуре в течение 24 часов, давая $(\text{Ph})_2\text{-CH-CH}_2\text{-NMeCOCF}_3$, выход которого составляет 91%. Последнее соединение обрабатывается с помощью 2M NaOH в метаноле с дефлегмацией в течение 2 часов, давая при этом $(\text{Ph})_2\text{-CH-CH}_2\text{-NMe}$, выход которого составляет 81% и который, в свою очередь обрабатывается с помощью хлорацетонитрила в присутствии K_2CO_3 в ацетонитриле с дефлегмацией в течение 24 часов, давая при этом $(\text{Ph})_2\text{-CH-CH}_2\text{-NMe-CH}_2\text{CN}$, выход которого составляет 83%. Восстановление данного соединения с помощью LiAlH_4 в этил'енгдикольдиметилево м эфире при комнатной температуре в течение 2 часов дает желаемый амин, т.е. соединение 4.2, выход которого составляет 90%.

3. Амин 4.3



Соединение 4с обрабатывается с помощью 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в CH_2Cl_2 при 0°C в присутствии 2-хлор ^-1-метилпиридиний иодида и триэтиламина. Раствор нагревается до комнатной температуры в течение ночи. Соединение 4д, выход которого составил 93%, обрабатывается трифторуксусной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре в течение 30 минут. После измельчения с помощью ацетона, выход полученного соединения 4е составил 10%. Соединение 4е обрабатывается с помощью LiAlH_4 в тетрагидрофуране при 10°C и нагревается в течение ночи до комнатной температуры. Выход соединения 4.3 составляет 75%.

Ссылочный Пример 5: Приготовление альдегида 5.1



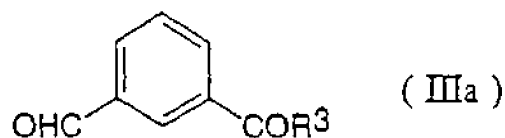
Соединение 5a обрабатывается избыточным количеством CH_2N_2 в тетрагидрофуране при 0°C в течение 7 часов. Выход получаемого соединения 5b составляет 98%. Затем соединение 5b обрабатывается с помощью 6,7-днметокси-1,2,3,4-тетра-гидроизохинолина гидрохлорида в днметилформаиде в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре в течение 5 дней, давая соединение 5c, выход которого составляет 56%. Соединение 5c восстанавливается путем обработки с помощью LiAlH_4 в тетрагидрофуране при комнатной температуре в течение 1 часа, давая соединение 5 д (выход - 80%), в свою очередь, обрабатывается с помощью пиридиния хлорхромата, забуференного с помощью NaOAc в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 16 часов; выход получаемого соединения 5.1 составляет 25%.

Ссылочный Пример 6: Приготовление альдегидов формулы (III):

Способ 1

Альдегиды формулы IIIa, перечисленные ниже в Таблице 3, приготавливаются путем обработки 3-формилбензойной кислоты с помощью соответствующего амина H-R^3 (приготовленное соединение является одним из соединений по Ссылочным Примерам 2 и 3) в CH_2Cl_2 в присутствии 2-хлор-1-метилпи-ридиний иодида при 0°C . Реакцию нагревают до комнатной температуры в течение ночи.

Таблица 3: Альдегиды формулы IIIa

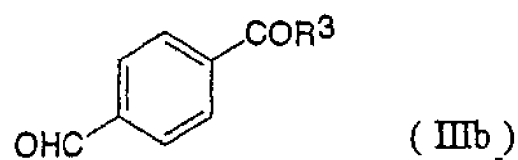


Альдегид №	R ³	Соответствующий амин H-R ³
6.1		2.2
6.2		2.1
6.3		2.7
6.4		2.9
6.5		3.5
6.6		3.6
6.29		4.2

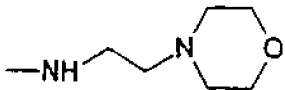
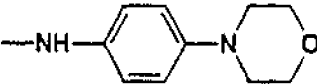
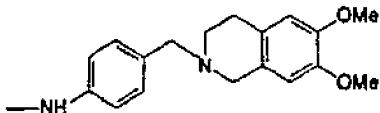
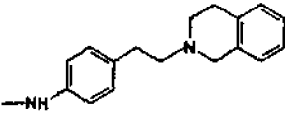
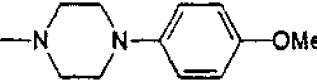
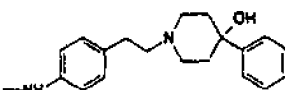
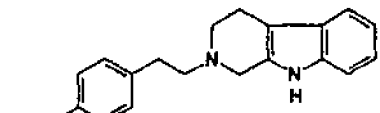
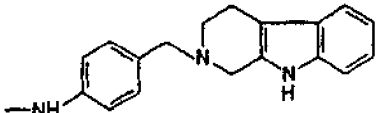
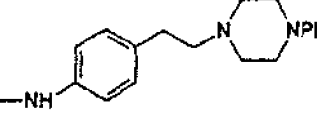
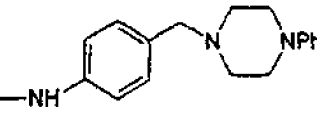
Способ 2

Альдегиды формулы IIIb, перечисленные ниже в Таблице 4, приготавливаются путем обработки 4-формилбензоил хлорида соответствующим амином H-R³ в CH₂Cl₂ в присутствии триэтиламина при 0°C. При приготавливают альдегида 6.32 вместо 4-формилбензоил хлорида используется 4-карбоксибензальдегид, при этом в реакционной смеси дополнительно присутствует 2-хлор-1-пиридинный иодид. Реакция нагревается при комнатной температуре в течение ночи. Все амины представляют собой соединения, приготовленные в одном из Ссылочных Примеров 2 и 3, или коммерческий продукт.

Таблица 4: Альдегиды формулы IIIb



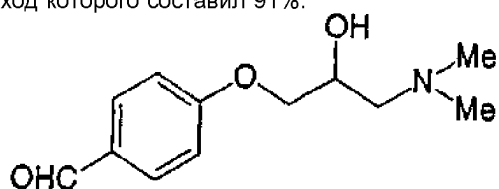
Альдегид № .	R³	Соответствующий амин H-R³
6.7		2.2
6.8		3.2
6.9		3.1
6.10		Коммерческий продукт
6.11		Коммерческий продукт
6.12		Коммерческий продукт

6.13		Коммерческий продукт
6.14		Коммерческий продукт
6.15		2.7
6.16		2.3
6.17	$\text{—NH—CH}_2\text{CH=CH}_2$	Коммерческий продукт
6.18		Коммерческий продукт
6.19	$\text{—NH—CH}_2\text{CH}_2\text{—N(CH}_3\text{)CHPh}_2$	3.3
6.20		2.4
6.21		2.5
6.22		2.8
6.23		2.1
6.24		2.6

6.25		3.4
6.26		Коммерческий продукт
6.27		2.10
6.32		4.3

Способ 3

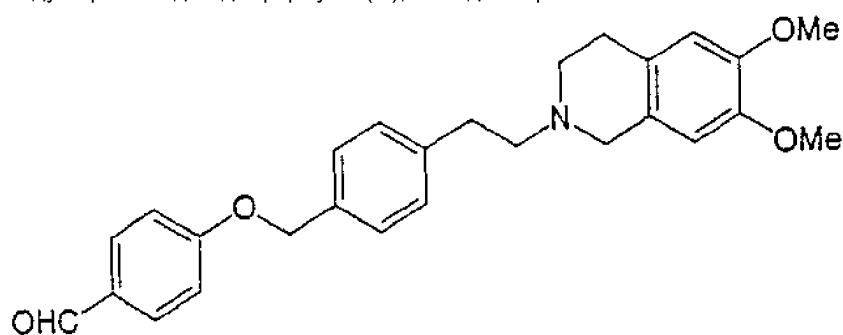
Путем обработки указанного выше соединения формулы (XI) в тетрагидрофуране с помощью водного HNMe_2 при комнатной температуре в течение около 2 часов, был получен следующий альдегид формулы (III), выход которого составил 91%.



6.28

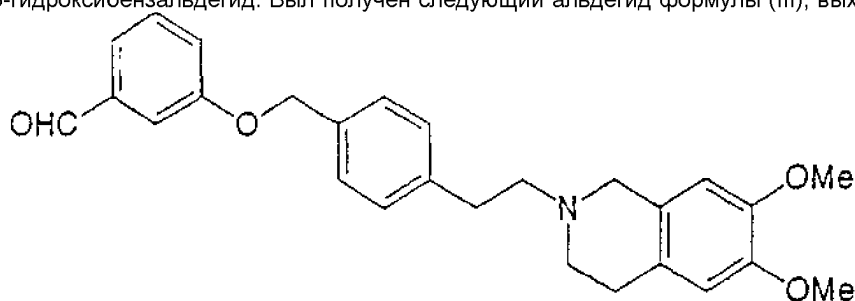
Способ 4

Соединение 5д, описанное в Ссылочном Примере 5, обрабатывается с помощью 4-гидроксibenзальдегида в тетрагидрофуране при 0°C в присутствии трифенилфосфина и диэтил азидокарбоксилата с получением следующего альдегида формулы (III), выход которого составляет 40%:

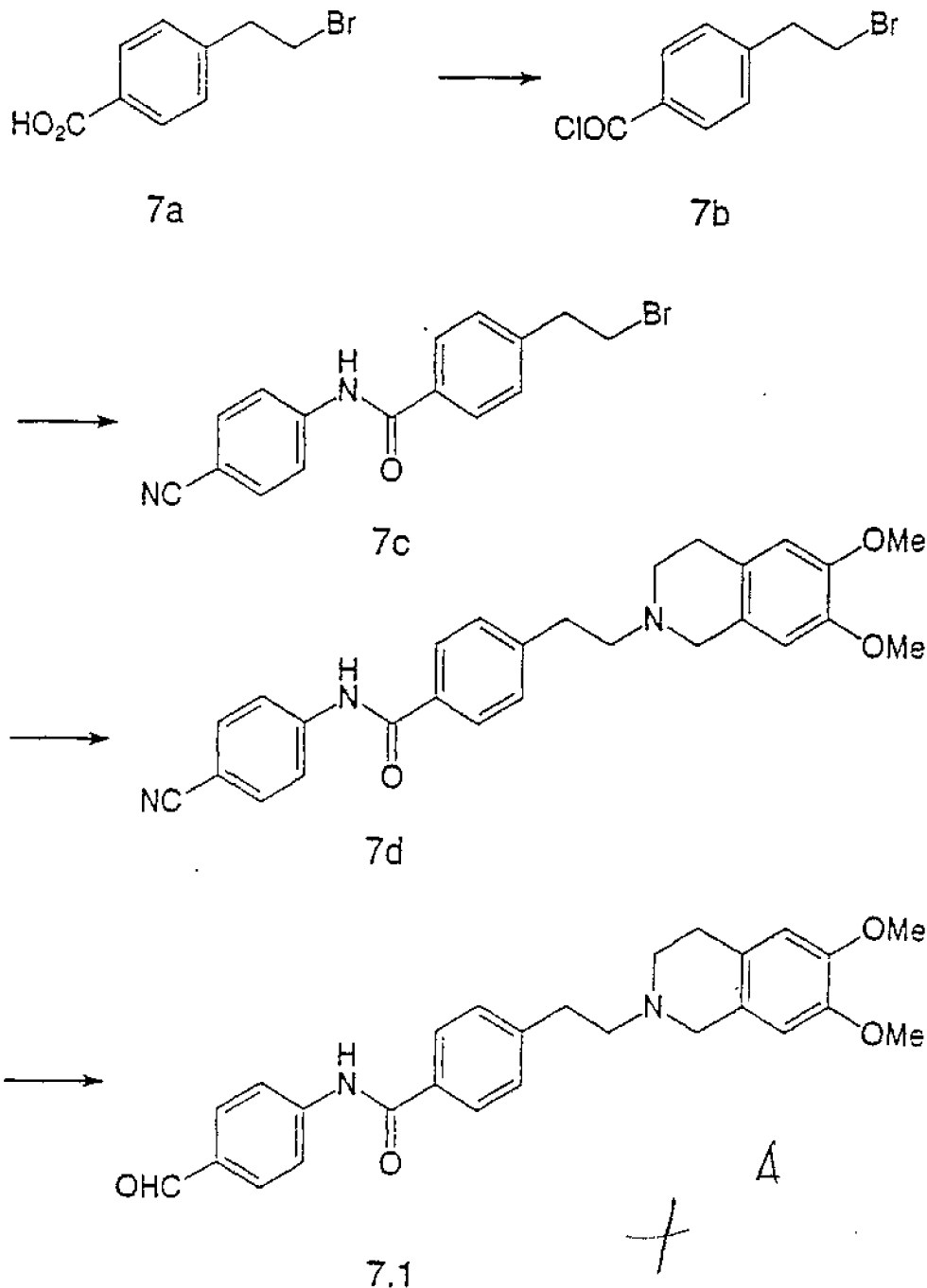


6.31

Вышеуказанный процесс был повторен, при этом вместо 4-гидроксibenзальдегида используется 3-гидроксibenзальдегид. Был получен следующий альдегид формулы (III), выход которого составил 50%:



Ссылочный Пример 7: Приготовление альдегида 7.1



Соединение 7a обрабатывается избыточным количеством SOCl_2 и каталитическим объемом диметилформамида в толуоле при дефлегмации в течение 4 часов. Образующееся соединение 7b обрабатывается с помощью 4-аминобензонитрила в CH_2Cl_2 в присутствии триэтиламина при 0°C . Реакционная смесь нагревается до комнатной температуры в течение ночи. С помощью флэш-хроматографии (1:1 гексан/этил ацетат) получают соединение 7c, выход которого составляет 39% и которое обрабатывается 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидраизо-хинолином в присутствии K_2CO_3 в ацетонитриле с дефлегмацией в течение 18 часов. В результате флэш-хроматографии (10% метанола в этилацетате) получают соединение 7d, выход которого составляет 25%. Соединение 7d обрабатывается муравьиной кислотой и 50% водной суспензией никеля Ренея с дефлегмацией в течение 2 часов. Выход получаемого альдегида 7.1 составляет 71%.

Пример 1: Приготовление соединений формулы (I) Путем обработки 1-ацетил-3-бензилиден-4-метил-2,5-пиперазидиона, как описано в Ссылочном Примере 1, альдегидом, приготовленным в соответствии с одним из Ссылочных Примеров 5, 6 или 7, в диметилформамиде в присутствии Cs_2CO_3 при температуре в интервале $80-90^\circ\text{C}$, готовятся соединения формулы 1, перечисленные в Таблице 5:

ТАБЛИЦА 5

5	Альдегид №	Соединение формулы
	6.7	9006
10	6.8	9007
	6.9	9008

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 6 1 8 7 9 C 2

U A 6 1 8 7 9 C 2

	6.10	9022
5	6.28 —	9023
	6.11	9049
	6.1	9051
10	6.12	9052
	6.13	9053
	6.14	9054
15	6.15	9064
	6.16	9065
	6.17	9070
20	6.18	9071
	6.19	9076
	6.20	9079
25	6.21	9080
	6.2	9083
30	6.22	9096
	6.23	9103
	6.24	9104
35	5.1	9115
	6.25	9116
40	6.26	9117
	6.3	9128
	6.5	9136
45	6.6	9137
	6.4	9138
	6.27	9161
50	6.29	9163
	6.30 —	9176
55	6.31	9177
	7.1	9190
60	6.32	9200

Соединения 9052, 9071, 9076, 9116, 9104, 9053, 9054, 9064 и 9051 подвергаются превращению на последней стадии в их гидрохлоридные соли путем барботирования газообразной HCl через раствор каждого соединения в тетрагидрофуране. (В биологическом тестировании, описанном в Примере 3, для этих соединений использовалась гидрохлоридная соль, а не свободное основание.)

Пример 2: Фармацевтическая композиция

Таблетки, каждая весом 0,15г и содержащая 25мг соединения в соответствии с настоящим изобретением,

могут быть изготовлены следующим образом:

Композиция для 10000 таблеток

- соединение в соответствии с настоящим изобретением - 250г

- лактоза - 800г

- кукурузный крахмал - 415г

- порошок талька - 30г

- стеарат магния - 5г

Соединение в соответствии с настоящим изобретением, лактоза и половина кукурузного крахмала перемешиваются. Смесь затем пропускается через сито, имеющее размер ячеек 0,5мм. Кукурузный крахмал (10г) суспендируется в теплой воде. Образующаяся паста используется для гранулирования порошка. Гранулят высушивается и делится на небольшие части с использованием сита, имеющего размер ячеек 1,4 мм. Добавляется оставшееся количество крахмала, талька и стеарата магния, тщательно перемешивается и формуется в таблетки.

Пример 3: Тестирование соединений (I) в качестве модулятора MDR

Материалы и методы

Клеточная линия карциномы грудной железы мышей MDR сублиния AR 1.0, резистентная к множественным лекарственным средствам, культивируются в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и 2мМ глутамина при 37°C в 5% CO₂. Клетки пассировались между 1 в 200 и 1 в 2000 ' при тестировании родительской клеточной линии, и между 1 в 20 и 1 в 200 при тестировании сублинии, резистентной к множественным лекарственным средствам, после трипсинизации (0,25% трипсина, 0,2гл⁻¹, ЭДТА). 1. Определение накопления лекарственного вещества

Клетки AR 1.0 высевались в 96-луночные непрозрачные культуральные пластики (Canberra Packard). Среда для определения содержит смесь меченного триптием Дауно-рубицина, цитотоксическое вещество и немеченный Дауно-рубицин (0,3 μ Ci/мл; 2 μ М). Соединения формулы I серийно разбавлялись в среде для определения в интервале концентрации от 5нМ до 100 μ М. Клетки инкубировались при 37°C в течение 1 часа перед промыванием и определением клеточно-ассоциированной радиоактивности. Результаты

выражались в % максимального накопления, где 100% накопления означает накопление, наблюдаемое в присутствии такого известного вещества, модифицирующего устойчивость, как верапамил, при 100 μ М. По возможности определялась IC₅₀.

Результаты приводятся ниже в Таблице 6.

ТАБЛИЦА 6

Соединение №	IC ₅₀ (нМ) Накопление	Макс. накопление
9006	0.4	
9007		30%
9008	3.0	
9022	7.0	

	9023		30%
5	9049		20%
	9051	0.15	
	9052	100	
10	9053	50	
	9054		32%
	9064	0.3	
15	9065	6	
	9070	5	
	9071	6	
20	9076		44%
	9079	80	
25	9080		18%
	9083	2	
	9096		20%
30	9103		20%
	9104	5	
	9115	5	
35	9116	4	
	9117	5	
40	9128	3	
	9136	0.9	
	9137	2	
45	9138	0.8	
	9161		20%
50	9163	2.0	
	9176	1.000	
	9177	1.750	
55	9190	0.350	
	9200	1.700	

2. Потенцирование токсичности Доксорубицина

Изучалась способность соединений формулы (I) потенцировать токсичность доксорубицина в клетках AR 1.0. В первоначальных анализах по определению пролиферации соединения титровались против постоянной концентрации доксорубицина (0,86 μ M), который один является нетоксичным для клеток AR 1.0. После четырех-дневного инкубирования с помощью доксорубицина, измерялась пролиферация с использованием колориметрического анализа посредством сульфородамина (Skehan et al; J.Natl. Cancer Inst. 82 pp 1107-1112 (1990)). Результаты показаны в Таблице 7.

Соединения, показавшие свою способность сенситизировать клетки AR 1.0 по отношению к 0,86 μ M

доксорубину без высокой природной токсичности отбирались для дальнейшего изучения. Клетки культивировались в течение 4 дней с титрованием доксорубина (0,01 нм - 50 мМ) в присутствии каждого соединения, имеющего постоянную концентрацию. Пролиферация определялась количественно, как описано Skehan et al, loc cit. Определялась IC₅₀ (концентрация, необходимая для снижения пролиферации необработанных контрольных соединений до 50%) для одного доксорубина и вместе с каждым соединением и использовалась для определения индекса потенцирования (PI):

$$PI = \frac{IC_{50} \text{ только для Доксорубина}}{IC_{50} \text{ для Доксорубина} + \text{вещество модифицирующее устойчивость}}$$

Результаты показаны в Таблице 8.

ТАБЛИЦА 7

Соединение	Токсичность соединения (IC_{50} μ М)	Токсичность вместе с цито- токсическим веществом (IC_{50} μ М)
9006	2	0.04
9008	10	2.0
9022	35	0.8
9023	10	5.0
9049	2	0.2
9051	2	0.01
9053	40	4.0
9054	50	30
9064	2	0.01
9065	2	0.2
9070	40	4.0
9071	6	0.2
9079	2	1.7
9083	3	0.1
9104	40	0.05
9115	60	2.0
9116	8	1
9117	8	3
9128	10	2
9136	13	2
9137	12	4.5
9138	8	1.0
9163	10	0.5
9176	10	0.2
9177	15	0.5
9190	15	0.05
9200	13	0.8

ТАБЛИЦА 8

Индексы потенцирования

Соединение № Индекс потенцирования
(вещество, модифицирующее
устойчивость при дМ)

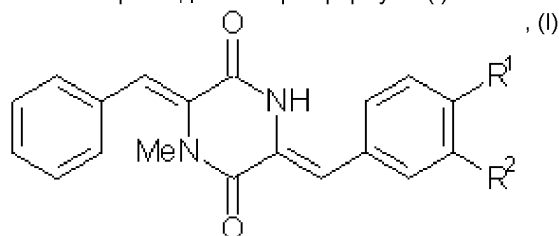
9006	1000
9022	5
9049	15
9051	2000
9064	750
9065	15
9071	4
9079	3
9104	17
9136	25
9138	333
9163	6.7
9176	300.0
9177	75.0
9190	75.0 (измерен при 0.3 дМ)
	10.0 (измерен при 0.1 дМ)
	3.3 (измерен при 0.03 дМ)
	1.4 (измерен при 0.01 дМ)

Пример 4: Характеристики настоящих соединений

Соединения и соли, приготовленные в соответствии с предшествующими примерами, характеризовались с помощью методов масс-спектропии, микроанализа и протонного ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Результаты приводятся в Таблицах 9 и 10.

Формула винаходу

1. Пиперазиндион общей формулы (I):



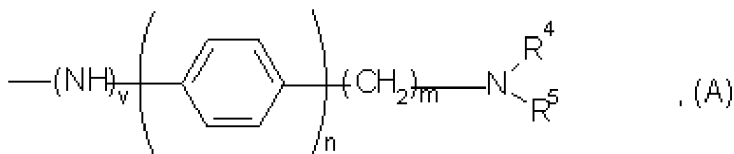
где R¹ выбран из:

- водород,

- группа формулы -(NH)_t-COR³, где t=0 или 1, а

R³ выбран из:

(i)

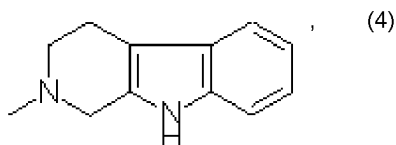
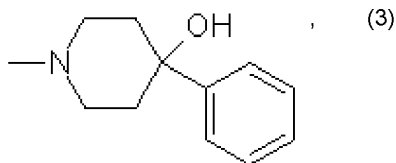
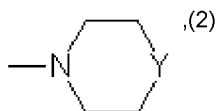
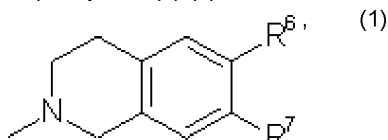


где v=0, если t=1, и v=1, если t=0, и

где n=0 или 1, а m=0, 1, 2 или 3, при этом по крайней мере один из n и m не равен 0, и либо:

(а) R⁴ представляет H или C₁-C₆ алкил и R⁵ представляет C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одной или двумя фенильными группами, при этом фенильная группа или группы необязательно замещены одной или двумя C₁-C₆ алкоксигруппами, или

(b) R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют гетероциклическую группу, выбранную из (1)-(4):



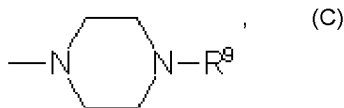
где R⁶ и R⁷, одинаковые или различные, представляют собой H или C₁-C₆ алкокси, или R⁶ и R⁷ вместе образуют метилendioксигруппу; Y представляет O или -NR⁸, где R⁸ представляет собой C₁-C₆ алкил или фенильную группу, необязательно замещенную CF₃;

(ii)

- NH - (CH₂)_p - Z, (B)

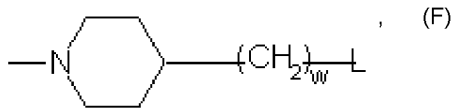
где p=1 или 2, а Z представляет собой C₂-C₆ алкенильную или фенильную группу, необязательно замещенную C₁-C₆ алкокси;

(iii)



где R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, пиримидинил или фенильную группу, необязательно замещенную C₁-C₆ алкокси;

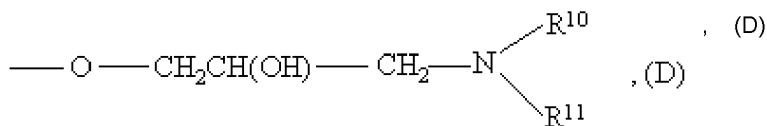
(iv)



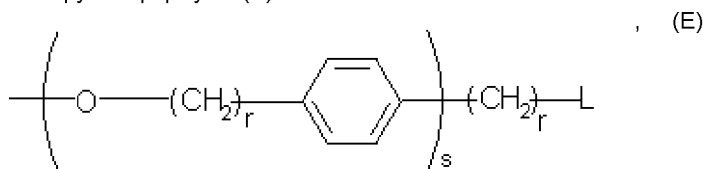
где w=1, 2 или 3, а L представляет собой гетероциклическую группу формулы (1), как указано выше;

или R¹ выбран из:

- группа формулы (D):



где каждый из R¹⁰ и R¹¹, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой C₁-C₆ алкил; и
- группа формулы (E):



где s=0 или 1 и каждый из r, которые могут быть одинаковыми или различными, равен 1, 2 или 3, а L представляет собой гетероциклическую группу формулы (1), как указано выше; и R² представляет собой водород или группу формулы -COR³, как указано выше, при условии, что один из R¹ и R² представляет собой водород, в то время, как другой не является водородом; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором R¹ представляет собой водород, R² представляет собой группу формулы -COR³, как указано в п. 1, где R³ представляет собой группу формулы (A).

3. Соединение по п. 1, в котором R² представляет собой водород, R¹ представляет собой группу формулы -COR³, как указано в п. 1, где R³ представляет собой группу формулы (A), группу формулы (B), где Z представляет собой этил или фенил, замещенный двумя C₁-C₆ алкоксигруппами, или группу формулы (C), где R⁹ представляет собой метил, пиримидинил или фенил.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где в формуле (A) n=0, а m=2, или n=1, а m=0, 1, 2 или 3, или n=1, а m=0, и либо

(а) R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил и R⁵ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный на конечном атоме С двумя незамещенными фенильными группами или одной фенильной группой, дизамещенной C₁-C₆ алкоксигруппами; либо

(б) R⁴ и R⁵ образуют вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, гетероциклическую группу, выбранную из групп формулы (1), где R⁶ и R⁷ оба представляют собой Н или оба -C₁-C₆ алкокси, или вместе образуют метилendioксигруппу; формулы (2), где Y=O или -NR⁸, где R⁸ представляет собой метил, фенил или трифторметилфенил; формулы (3); и формулы (4).

5. Соединение по п. 1, в котором R² представляет собой водород, а R¹ представляет собой группу формулы (D) или (E), как указано в п. 1.

6. Соединение по п.1, выбранное из:

1-(4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-(2-пиримидил)пиперазин (9022);

1-(4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-метилпиперазин, гидрохлорид (9052);

1-(4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-(4-метоксифенил)пиперазин, гидрохлорид (9071);

N-аллил-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9070);

N-(2-дифенилметилметиламиноэтил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9076);

N-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9116);

N-(3,4-диметоксифенетил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9117);

N-(4-(4-фенил-1-пиперазинил)метилфенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9104);

N-(2-(4-метил-1-пиперазинил)этил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9007);

N-(2-морфолиноэтил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9053);

N-(4-морфолинофенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9054);

N-(4-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-В-карболин-2-ил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9080);

N-(4-(1,2,3,4-тетрагидро-В-карболин-2-ил)этил)метилфенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9096);

N-(4-(2-(4-фенил-1-пиперазинил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9103);

N-(4-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9103);

инилиден)метилбензамид (9065);

N-(4-(2-(4-(3-трифторметилфенил)-1-пиперазинил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9049);

N-(4-(2-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидино)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9079);

N-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)фенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9006);

N-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9008);

N-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)метилфенил)-4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден) метилбензамид, гидрохлорид (9064);

(3Z,6Z)-6-бензилиден-3-(4-(3-диметиламино-2-гидрооксипропокс)бензилиден)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9023);

(3Z,6Z)-6-бензилиден-3-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензилиден)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9115);

N-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9051);

N-(4-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)метилфенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9128);

N-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9136);

N-(2-(3,4-диметоксифенетил)метиламино)этил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9137);

N-(4-(2-(3,4-диметоксифенетил)метиламино)этил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9138);

N-(4-(2-(4-фенил-1-пиперазинил)этил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9083);

N-(4-(3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)пропил)фенил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид, гидрохлорид (9161);

N-(2-(2,2-дифенилэтил)метиламиноэтил)-3-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензамид (9163);

(3Z,6Z)-6-бензилиден-3-(4-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензилокси)бензилиден)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9176);

(3Z,6Z)-6-бензилиден-3-(3-(4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензилокси)бензилиден)-1-метил-2,5-пиперазиндион (9177);

N-(4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилфенил)-4-(2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)этил)бензамид (9190);

1-(4-((3Z,6Z)-6-бензилиден-1-метил-2,5-диоксо-3-пиперазинилиден)метилбензоил)-4-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)метилпиперидин (9200).

7. Соединение по любому из предшествующих пп. 1-6, используемое в качестве модулятора множественной лекарственной устойчивости.

ТАБЛИЦА 9

№	Мол. формула	Данные масс-спектр.		Данные ЯМР ^1H		Микроанализ		
		масса (интенсивн.)	Способ	растворитель/поле	δ	Подсчит.	Найдено	
9023	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	422(100)	ESI	CDCl_3 / 400MHz	2.35 (6H, s), 2.41 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 2.99 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.08 (1H, m), 7.00-7.03 (3H, m), 7.28-7.42 (8H, m), 7.95 (1H, b)	C 68.39 H 6.46 N 9.97	68.09 6.44 9.81	68.26 6.42 9.81
9052	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	431(100), 331(50)	FAB+	d_6 -DMSO/ 300MHz	2.75 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.10-3.30 (4H, bs), 3.35 (4H, bs), 6.85 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.32-7.40 (5H, m), 7.48 (2H, d), 7.65 (2H, d), 10.30 (1H, bs)	C 64.3 H 5.85 N 12.0	64.3 5.80 11.6	
9054	$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	509(40), 508(45), 331(35), 178(100)	CI	d_6 -DMSO/ 300MHz	2.96 (3H, s), 3.40 (4H, bs), 3.99 (4H, bs), 6.98 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.43-7.56 (7H, m), 7.82 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.12 (2H, d), 10.43 (1H, s), 10.83 (1H, s)	C 66.1 H 5.35 N 10.3	66.0 5.30 10.3	

ТАБЛИЦА 10

№	Мол. формула	Данные масс-спектр.		Данные ЯМР ^1H	
		масса (интенсивность)	Способ	растворитель/поле	δ
9006	$\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$	643(100)	ESI	d_6 -DMSO/400MHz	2.87 (3H, s), 2.89-3.23 (8H, m), 3.73 (2x3H, s), 4.20-4.54 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.20-8.07 (13H, m), 10.30 (1H, s), 10.62 (1H, s), 11.01 (1H, bs)
9007	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$	474(100)	ESI	CDCl_3 /400MHz	2.35 (3H, s), 2.49-2.73 (10H, m), 3.02 (2H, s), 3.59 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.28-7.44 (6H, m), 7.50 (2H, d), 7.86 (2H, d)
9008	$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$	567(100)	ESI	CDCl_3 /400MHz	2.76-2.90 (6H, m), 3.02 (3H, s), 3.61-3.70 (4H, m), 3.85 (2x3H, s), 6.55 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.94 (1H, bs), 7.07 (1H, s), 7.27-7.43 (6H, m), 7.47 (2H, d), 7.85 (2H, d)
9022	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$	495 (20), 331(100)	ESI	CDCl_3 /400MHz	3.02 (3H, s), 3.35-4.07 (8H, m), 6.56 (1H, t), 7.08 (1H, s), 7.29-7.43 (6H, m), 7.50 (2H, d), 7.55 (2H, d), 8.83 (2H, d)
9049	$\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$	680(100)	ESI	CDCl_3 /400MHz	2.64-2.75 (6H, m), 2.87 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.23-3.31 (4H, m), 7.04-7.10 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.23-7.42 (9H, m), 7.55 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.78 (1H, s), 7.96 (2H, d)
9051	$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	643(22), 348(30), 206(100)	CI	d_6 -DMSO/400MHz	2.86 (3H, s), 2.92-3.18 (6H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.73 (2x3H, s), 4.22-4.55 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.28-8.14 (13H, m), 10.29 (1H, s), 10.69 (2H, bs)
№	Мол. формула	Данные масс-спектр.		Данные ЯМР ^1H	
		масса (интенсивность)	Способ	Растворитель/поле	δ
9053	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	461(100), 331(10)	FAB+	d_6 -DMSO/ 300MHz	2.82 (3H, s), 3.05-3.20 (2H, bs), 3.45-3.62 (2H, bs), 3.68-3.78 (4H, bs), 3.80-3.90 (2H, bs), 3.90-4.00 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 7.66 (2H, d), 7.96 (2H, d), 8.80-9.05 (1H, bs), 10.15 (1H, s), 10.95-11.15 (1H, bs)
9064	$\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	629(100)	ESI	d_6 -DMSO/ 400MHz	2.87 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.70 (2x3H, s), 4.10-4.52 (4H, m), 6.80 (2x1H, s), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.59 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.02 (2H, d), 10.46 (1H, s), 10.64 (2H, bs)
9065	$\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$	582(10), 449(30), 331(100)	CI	CDCl_3 /400MHz	2.65-3.10 (11H, m), 3.74 (2H, s), 6.95-8.10 (21H, m)
9070	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$	388(100)	CI	CDCl_3 /300MHz	3.05 (3H, s), 4.15 (2H, t), 5.35 (2H, m), 5.95 (1H, m), 6.24 (1H, bs), 7.10 (1H, s), 7.32-7.46 (6H, m), 7.53 (2H, d), 7.90 (2H, d), 8.05 (1H, bs)
9071	$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	523(100), 331(75), 162(60)	FAB+	d_6 -DMSO/300MHz	2.88 (3H, s), 3.12 (4H, m), 3.69 (4H, m), 3.72 (3H, s), 6.86-6.89 (3H, m), 7.02 (2H, d), 7.11 (1H, s), 7.35-7.52 (7H, m), 7.63 (2H, d), 10.36 (1H, bs) (70°C)
9076	$\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	571(35), 196(50), 167(100), 108(80)	CI	CDCl_3 /300MHz	2.7-4.3 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.95 (1H, bs), 7.0-8.5 (21H, m), 9.35 (1H, bs), 11.95 (1H, bs)

№	Мол. формула	Данные масс-спектр.		Данные ЯМР ¹ H	
		масса (интен-сивность)	Способ	Растворит./поле	δ
9079	C ₃₃ H ₃₉ N ₄ O ₄	627(5), 156(36), 85(100)	CI	d ₆ -DMSO/400MHz	1.62 (2H,m), 1.88-2.04 (2H,m), 2.40-2.82 (8H,m), 2.89 (3H,s), 4.77 (1H,s), 6.87 (1H,s), 7.09 (1H,s), 7.17-7.80 (17H,m), 8.02 (2H,d), 10.19 (1H,s)
9080	C ₃₉ H ₃₅ N ₅ O ₃	622(100)	ESI	d ₆ -DMSO/400MHz	2.64-2.90 (8H,m), 2.86 (3H,s), 3.68 (2H,s), 6.88 (1H,s), 6.90-7.04 (2H,m), 7.10 (1H,s), 7.22-7.48 (9H,m), 7.72 (4H,m), 8.00 (2H,d), 10.19 (1H,s), 10.67 (1H,s)
9096	C ₃₈ H ₃₃ N ₅ O ₃	608(15), 291(100)	CI	d ₆ -DMSO/400MHz	2.74 (3H,s), 2.70 (2H,m), 2.80 (2H,m), 3.58 (2H,s), 3.70 (2H,s), 6.88 (1H,s), 6.90-7.05 (2H,m), 7.10 (1H,s), 7.20-7.50 (9H,m), 7.65-7.80 (4H,m), 8.00 (2H,d), 10.27 (1H,s), 10.62 (1H,s)
9103	C ₃₈ H ₃₃ N ₅ O ₃	612(87), 175(100)	CI	d ₆ -DMSO/400MHz	2.5-2.6 (6H,m), 2.75 (2H,m), 2.85 (3H,s), 3.11 (4H,m), 6.75 (1H,t), 6.88 (1H,s), 6.90 (2H,d), 7.1 (1H,s), 7.2 (3H,m), 7.28-7.49 (7H,m), 7.75 (3H,m), 8.1 (2H,d), 10.15 (1H,s), 10.6 (1H,bs)
9104	C ₃₇ H ₃₃ N ₅ O ₃ .HCl	598(100)	CI	d ₆ -DMSO/400MHz	2.5 (4H,m), 2.85 (3H,s), 3.11 (4H,m), 3.5 (2H,s), 6.75 (1H,t), 6.88 (1H,s), 6.90 (2H,d), 7.1 (1H,s), 7.2 (3H,m), 7.28-7.49 (7H,m), 7.75 (3H,m), 8.1 (2H,d)
9116	C ₃₇ H ₃₃ N ₅ O ₃ .HCl	507(100)	CI	CDCl ₃ /300MHz	2.90 (3H,s), 3.0-4.8 (10H,m), 6.86 (1H,s), 7.11 (1H,s), 7.15-7.50 (9H,m), 7.68 (2H,d), 7.96 (2H,d), 8.77 (1H,bs), 10.34 (1H,bs), 10.42 (1H,b)

№	Мол. формула	Данные масс-спектр.		Данные ЯМР ¹ H	
		масса (интен-сивность)	Способ	Растворит./поле	δ
9117	C ₃₈ H ₃₃ N ₅ O ₃	529(5), 512(100), 275(10), 118(20)	CI	CDCl ₃ /300MHz	2.93 (2H,t), 3.05 (3H,s), 3.76 (2H,q), 3.90 (3H,s), 3.92 (3H,s), 6.20 (1H, bt), 6.81-6.90 (3H,m), 7.08 (1H,s), 7.30-7.47 (6H,m), 7.51 (2H,d), 7.81 (2H,d), 8.04 (1H,bs)
9115	C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₄	524(95), 190(100)	CI	d ₆ -DMSO/400MHz	2.63-2.72 (4H,m), 2.7 (3H,s), 2.84 (4H,bs), 3.52 (2H,s), 3.69 (6H,s), 6.61 (1H,s), 6.65 (1H,s), 6.8 (1H,s), 6.98 (1H,s), 7.07 (1H,s), 7.20-7.51 (9H,m)
9161	C ₄₀ H ₄₀ N ₄ O ₅	657(7)	CI	CDCl ₃ /400MHz	1.92 (2H,m), 2.47-2.85 (8H,m), 2.99 (3H,s), 3.57 (2H,s), 3.85 (2x3H,s), 6.52 (1H,s), 6.59 (1H,s), 7.10 (1H,s), 7.15-7.60 (13H,m), 7.85 (1H,m), 7.98 (1H,s), 8.08 (1H,s)
9083	C ₃₈ H ₃₃ N ₅ O ₃	612(100)	ESI	CDCl ₃ /400MHz	2.62-2.72 (6H,m), 2.82-2.89 (2H,m), 2.99 (3H,s), 3.25 (4H,m), 6.88 (1H,t), 6.96 (2H,d), 7.09 (1H,s), 7.20-7.29 (4H,m), 7.32-7.42 (4H,m), 7.53-7.61 (4H,m), 7.85 (1H,m), 7.97 (1H,s), 8.05 (1H,s), 8.53 (1H,bs)
9128	C ₃₈ H ₃₆ O ₃ N ₄	629(100)	ESI	CDCl ₃ /400MHz	2.74 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.44 (10H,m), 7.58-7.64 (4H,m), 7.92 (1H,s), 7.96 (1H,s)
9136	C ₃₃ H ₃₃ N ₄ O ₅	567(100)	CI	CDCl ₃ /400MHz	2.75-2.90 (6H,m), 3.00 (3H,s), 3.60-3.72 (4H,m), 3.84 (6H,s), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.03-7.11 (2H,m), 7.24-7.78 (10H,m), 7.84 (1H,s)

№	Мол. формула	Данные масс-спектр.		Данные ЯМР ¹ H	
		масса (интен-сивность)	Способ	Растворит./поле	δ
9137	C ₃₇ H ₃₆ N ₄ O ₅	569(95), 357(100)	CI	CDCl ₃ /400MHz	2.38 (3H,s), 2.62-2.80 (6H,m), 3.2 (3H,s), 3.46-3.54 (2H,m), 3.75 (3H,s), 3.81 (3H,s), 6.60-6.85 (5H,m), 7.6 (1H,s), 7.25-7.55 (9H,m) 7.79 (1H,s)
9138	C ₃₉ H ₄₀ N ₄ O ₅	645(71), 106(100)	CI	CDCl ₃ /400MHz	2.38 (3H,s), 2.60-2.82 (8H,m), 2.96 (3H,s), 3.85 (2x3H,s), 6.68-6.82 (3H,m), 7.04-7.60 (14H,m), 7.81 (1H,d), 7.97 (1H,s), 8.07 (1H,s)
9155	C ₃₇ H ₃₆ N ₄ O ₅ S	649(100)	ESI	CDCl ₃ /400MHz	2.72-2.93 (8H,m), 3.19 (3H,s), 3.65 (2H,s), 3.85 (2x3H,s), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.04 (1H,m), 7.06-7.10 (2H,m), 7.22-7.29 (3H,m), 7.45 (1H,m), 7.52-7.60 (4H,m), 7.81 (1H,m), 7.95 (2H,s) 8.38 (1H,s)
9163	C ₃₇ H ₃₆ N ₄ O ₅	585(100)	ESI	CDCl ₃ /400MHz	2.36 (3H,s), 2.65 (2H,t), 2.95-3.10 (5H,m), 3.45 (2H,d), 4.20 (1H,t), 6.38 (1H,brs), 7.05-8.20 (22H,m)
9176				CDCl ₃ /400MHz	2.70-2.98 (8H,m), 3.00 (3H,s), 3.65 (2H,s), 3.82 (2x3H,s), 5.09 (2H,s), 6.53 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.00-7.10 (4H,m), 7.21-7.58 (7H,m), 7.82 (2H,d), 7.91 (1H,br s)
9177				CDCl ₃ /400MHz	2.62-2.89 (8H,m), 2.91 (3H,s), 3.57 (2H,s), 3.76 (2x3H,s), 4.97 (2H,s), 6.45 (1H,s), 6.51 (1H,s), 6.82-6.95 (3H,m), 7.12-7.38 (12H,m), 8.05 (1H,br s)
9190	C ₃₉ H ₃₈ N ₄ O ₅	643(3)	CI	CDCl ₃ /400MHz	2.70-3.04 (11H,m), 3.65 (2H,s), 3.85 (2x3H,s), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.03 (1H,s), 7.15-7.50 (11H,m), 7.68-7.92 (5H,m)

№	Мол. формула	Данные масс-спектром		Данные ЯМР ¹ H	
		масса (интен-сивность)	Способ	Растворит./поле	δ
9200	C ₂₇ H ₄₆ N ₄ O ₅	620(32)	EI	CDCl ₃ /400MHz	1.05-2.00 (9H,m), 2.35-2.45 (2H,d), 2.62-2.84 (4H,m), 3.2 (3H,s), 3.55 (2H,s), 3.84 (2x3H,s), 6.52 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.06 (1H,s), 7.20-7.55 (11H,m)

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 61879 C2

UA 61879 C2