(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 970149 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 970149

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/495
A61K 31/445
A61K 31/44
A61K 31/425

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.07.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.01.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.01.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **14.07.1995 PCT/EP1995/002783**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.07.1994 DE 4425145

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Abbott GmbH & Co. KG,** Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Hellendahl, Beate,** Schifferstadt, SAKSA, (DE)
2 • **Lansky, Annegret,** Darmstadt, SAKSA, (DE)
3 • **Rendenbach-Müller, Beatrice,** Germany, SAKSA, (DE)
4 • **Bach, Alfred,** Germany, SAKSA, (DE)
5 • **Unger, Liliane,** Ludwigshafen, SAKSA, (DE)
6 • **Teschendorf, Hans-Jürgen,** Dudenhofen, SAKSA, (DE)
7 • **Wicke, Karsten,** Altrip, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tiatsoli- ja tiadiatsoliyhdisteiden käyttö D3-reseptoriligandeina

Användning av tiazol- och tiadiazolföreningar som D3-receptorligander

Tiatsoli- ja tiadiatsoliyhdisteiden käyttö D_3-reseptoriligandeina

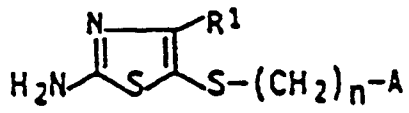
Tämä keksintö koskee tiatsoli- ja tiadiatsoliyhdisteiden käyttöä. Mainituilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää sellaisten sairauksien hoitoon, jotka reagoivat dopamiini-D_3-reseptoriligandeille.

On esitetty yhdisteitä, jotka ovat tässä käsiteltävää tyyppiä ja joilla on fysiologista aktiivisuutta. Siten julkaisussa US-A 4 074 049 kuvataan aminoalkyylitiotiadiatsoleja, jotka toimivat sienimyrkkyinä ja verihiutaleiden kasaantumisen inhibiittoreina. Julkaisussa JP-A 2 153 276 kuvataan samankaltaisia yhdisteitä, joita käytetään maksasairauksien hoitoon.

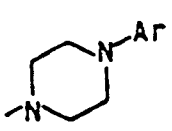
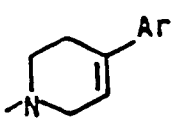
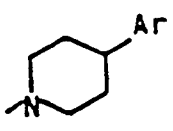
Julkaisussa GB-A 1 053 085 kuvataan aminoalkyylitiadiatsoleja, joilla on yskänvastaisia, analgeettisia, antipyreettisiä ja hypoglykeemisiä vaikutuksia. Julkaisussa US-A 3 717 651 kuvataan 5-merkaptosubstituoituja tiatsoleja, joilla on herbisidisiä ominaisuuksia.

Julkaisussa WO 89/11 476 kuvataan dopaminergisinä aineina substituoituja 2-aminotiatsoleja, joita voidaan käyttää muun muassa psykoosien ja keskushermoston häiriöiden hoitoon.

Julkaisussa WO 92/22 540 kuvataan aminoalkyylisubstituoituja 5-merkaptotiatsoleja, joilla on kaava:



jossa R^1 on H, C_{1-5}-alkyyli, substituoimaton tai substituoitu fenyyli tai tienyyli, n on 2 - 6 ja A on



tai


jolloin Ar on fenyylirengas, joka on substituoimaton tai monosubstituoitu C_{1-5}-alkyylillä, C_{1-5}-alkoksilla, aminolla, halogeenilla, nitrolla, hydroksyylillä, trifluorimetyylillä tai syaanilla, tai pyridyyli-, pyrimidinyyli- tai tienyyliradikaali. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää keskushermoston sairauksien, esim. Parkinsonismin, jakomielitaudin ja kohonneeseen verenpaineeseen liittyvien sairauksien hoitamiseen.

Julkaisussa WO 92/22 542 kuvataan vastaavia 2-amino-5-merkapto-1,3,4-tiadiatsolijohdannaisia, joita voidaan samoin käyttää keskushermoston sairauksien ja kohonneeseen verenpaineeseen liittyvien sairauksien hoitoon.

Julkaisussa WO 92/22 541 kuvataan vastaavia 2-amino-1,3,4-tiadiatsolijohdannaisia, joissa alkyleeniketju on liittynyt suoraan eikä rikkiatomin kautta tiadiatsoliryhmään. Näitä yhdisteitä voidaan myös käyttää keskushermoston sairauksien ja kohonneeseen verenpaineeseen liittyvien sairauksien, hoitoon.

Julkaisussa WO 93/21 179 kuvataan 1-aryyli-4-(ω-amido-1-alkyyli ja ω-imido-1-alkyyli)piperatsiiniyhdisteitä. Nämä yhdisteet ovat dopamiini-D_2-reseptoriantagonisteja ja 5-HT_{1A}-reseptoriagonisteja. Niitä voidaan käyttää antipsykoottisina aineina, esimerkiksi jakomielitaudin hoitoon.

Neuronit saavat informaationsa muun muassa G-proteiinikytkettyjen reseptorien kautta. On olemassa lukuisia aineita, jotka toteuttavat vaikutuksensa näiden reseptorien kautta. Eräs niistä on dopamiini.

On julkaistu vahvistettuja havaintoja dopamiinin läsnäolosta ja sen fysiologisesta toiminnasta neurotransmitterinä. Solut, jotka reagoivat dopamiinille, liittyvät jakomielitaudin ja Parkinsonin taudin etiologiaan. Näitä ja muita sairauksia hoidetaan lääkkeillä, jotka ovat vuorovaikutuksessa dopamiinireseptorien kanssa.

Vuoteen 1990 mennessä kaksi dopamiinireseptorien alatyyppiä oli selvästi määritelty farmakologisesti, nimittäin D_1- ja D_2-reseptorit.

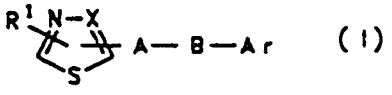
Sokoloff et al., Nature 1990, 347: 146 - 151, löysivät kolmannen alatyypin, nimittäin D_3-reseptorit. Ne ilmentyvät pääasiassa limbisessä järjestelmässä. D_3-reseptorit eroavat rakenteellisesti D_1- ja D_2-reseptoreista noin puolessa aminohappotähteistä.

Neuroleptien vaikutusta on yleensä pidetty seurauksena niiden affiniteetista D_2-reseptoreja kohtaan. Äskettäiset reseptorisitoutumistutkimukset ovat vahvistaneet tämän. Niiden mukaisesti suurimmalla osalla dopamiiniantagonisteja, kuten neurolepteillä, on suuri affiniteetti D_2-reseptoreja kohtaan, mutta vain pieni affiniteetti D_3-reseptoreja kohtaan.

Edellä kuvatut tekniikan tason yhdisteet ovat tällaisia D_2-reseptoriagonisteja tai -antagonisteja.

Nyt on yllättäen havaittu, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on suuri affiniteetti dopamiini-D_3-reseptoria kohtaan ja vain pieni affiniteetti D_2-reseptoria kohtaan. Ne ovat siten selektiivisiä D_3-ligandeja.

Sen vuoksi tämä keksintö koskee tiatsoli- ja tiadiatsoliyhdisteiden käyttöä, joilla yhdisteillä on kaava I:

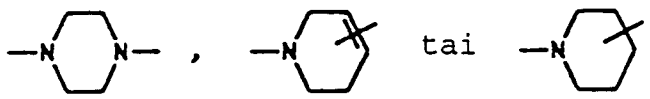


(I)

jossa

A on haarautumaton tai haarautunut C_{1-18}-alkyleeniryhmä, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO ja kaksois- tai kolmoissidos,

B on radikaali, jolla on kaava:



R^1 on H, halogeeni, CN, CO_2R^2, NR^2R^3, OR^3, CF_3 tai C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla;

R^2 on H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, tai fenyyli-C_{1-8}-alkyyli;

R^3:lla on R^2:lle esitetyt merkitykset tai se on COR^2 tai CO_2R^2;

X on N tai CR^4, jossa R^4 on H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, tai se on fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenilla, CF_3:lla, C_{1-8}-alkyylillä tai C_{1-8}-alkoksilla;

Ar on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyyli tai triatsinyyli, jolloin Ar:ssa voi olla 1 - 4 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, OR^3, C_{1-8}-alkyyli, C_{2-8}-alkenyyli, C_{2-8}-alkynyyli, halogeeni, CN, CO_2R^2, NO_2, SO_2R^2, SO_3R^2, NR^2R^3, $SO_2NR^2R^3$, SR^2, CF_3, CHF_2, 5- tai 6-jäseninen karbosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas ja 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, S ja N, jolloin karbosyklinen tai heterosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu C_{1-8}-alkyylillä, halogeenilla, O-C_{1-8}-alkyylillä, OH:lla, NO_2:lla tai CF_3:lla, ja jolloin Ar voi myös olla fuusioitunut edellä määritellyn tyyppiseen karbosykliseen tai heterosykliseen renkaaseen,

ja niiden fysiologisesti siedettävien happojen kanssa muodostamien suolojen käyttöä dopamiini-D_3-reseptoriantagonisteille tai -agonisteille reagoivien sairauksien hoitoon tarkoitetun farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti käytettävät yhdisteet ovat selektiivisiä dopamiini-D_3-reseptoriligandeja, jotka puuttuvat alueselektiivisesti limbiseen järjestelmään ja joil-

la on alhaisen affiniteettinsa vuoksi D_2-reseptoreja kohtaan vähemmän sivuvaikutuksia kuin klassisilla neuroleptteillä. Sen vuoksi yhdisteitä voidaan käyttää sellaisten sairauksien hoitoon, jotka reagoivat dopamiini-D_3-reseptoriantagonisteille tai -agonisteille, esim. keskushermoston sairauksien, erityisesti jakomielitaudin, masennuksen, neuroosien ja psykoosien, hoitoon. Niitä voidaan lisäksi käyttää unihäiriöiden ja pahoinvoinnin hoitoon ja antihistamiineina.

Tämän keksinnön piirissä seuraavilla termeillä on alla ilmoitetut merkitykset:

Alkyyli (myös radikaaleissa, kuten alkoksissa, alkyyliaminossa jne.) tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, edullisesti 1 - 6 hiiliatomia ja erityisesti 1 - 4 hiiliatomia. Alkyyliryhmässä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat OH ja O-C_{1-8}-alkyyli.

Esimerkkejä alkyyliryhmistä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyyli, isobutyyli, t-butyyli jne.

Alkyleeni tarkoittaa haarautumattomia tai haarautuneita radikaaleja, joissa on edullisesti 2 - 14 hiiliatomia, erityisen edullisesti 3 - 12 hiiliatomia ja erityisesti 7 - 12 hiiliatomia.

Alkyleeniryhmät voivat käsittää ainakin yhden edellä mainituista ryhmistä. Se voi - samoin kuin mainittu kaksois- tai kolmoissidos - olla järjestyneenä alkyleeniketjussa missä tahansa kohdassa tai ketjun päässä, niin että se liittää ketjun tiatsoli- tai tiadiatsoliryhmään. Jälkimmäinen on edullista. Kun alkyleeniryhmä käsittää kaksois- tai kolmoissidoksen, sen ketjussa on ainakin kolme hiiliatomia.

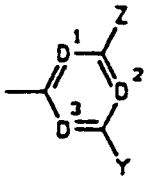
Halogeeni on F, Cl, Br, I ja erityisesti F, Cl, Br.

R^1 on edullisesti H, OR^3 tai NR^2R^3, jolloin R^2 ja R^3 merkitsevät toisistaan riippumatta H:ta tai C_{1-8}-alkyyliä.

Ar:ssa voi olla yksi, kaksi, kolme tai neljä substituenttia. Ne valitaan edullisesti toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, ja fenyyli, naftyyli, C_{3-8}-sykloalkyyli, 5- ja 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen radikaali, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S, CHF_2, CF_3, halogeeni, NO_2, CN, OR^3 ja SR^2, jolloin R^2:lla ja R^3:lla on edellä mainitut merkitykset.

Jos yksi Ar:n substituenteista on C_{1-8}-alkyyli, niin haarautunut radikaali, erityisesti isopropyyli- tai t-butyyliryhmä, on edullinen.

Ar:ssa on edullisesti ainakin yksi substituentti ja se on erityisesti



jossa D^1, D^2 ja D^3 merkitsevät toisistaan riippumatta CR:ää tai N:ää ja R, Y ja Z merkitsevät H:ta tai niillä on edellä tai jäljempänä esitetyt merkitykset.

Ar on edullisesti substituoimaton tai substituoitu fenyyli, 2-, 3- tai 4-pyridinyyli tai 2-, 4(6)- tai 5-pyrimidinyyli.

Kun yksi Ar:n substituenteista on 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, on kysymyksessä esimerkiksi pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, piperatsiini-, pyridiini-, pyrimidiini-, triatsiini-, pyrroli-, tiofeeni-, tiatsoli-, imidatsoli-, oksatsoli-, isoksatsoli-, pyratsoli- tai tiadiatsoliryhmä.

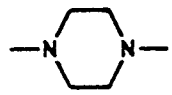
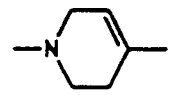
Kun yksi Ar:n substituenteista on karbosyklinen radikaali, se on erityisesti fenyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyliradikaali.

Kun Ar on fuusioitunut karbosykliseen tai heterosykliseen radikaaliin, Ar on erityisesti naftaleeni-, di- tai tetrahydronaftaleeni-, kinoliini-, di- tai tetrahydrokinoliini-, indoli-, dihydroindoli-, bentsimidatsoli-, bentsotiatsoli-, bentsotiadiatsoli-, bentsopyrroli- tai bentsotriatsoliryhmä.

Edullinen toteutusmuoto käsittää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on C_{3-14}-alkyleeni, erityisesti C_{3-12}-alkyleeni, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3 ja kaksois- tai kolmoissidos.

Toinen edullinen toteutusmuoto käsittää kaavan I mukaisten yhdisteiden käytön, jossa kaavassa
R^1 on H, OR^3 tai NR^2R^3, jolloin R^2 ja R^3 merkitsevät toisistaan riippumatta H:ta, C_{1-8}-alkyyliä tai fenyyli-C_{1-8}-alkyyliä,
R^4 on H tai C_{1-8}-alkyyli, kun X on CR^4;
A on C_{3-12}-alkyleeni, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3 ja kaksois- tai kolmoissidos;
Ar on fenyyli, pyridyyli tai pyrimidyyli, jossa voi olla yksi, kaksi, kolme tai neljä substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, ja fenyyli, naftyyli, C_{3-8}-sykloalkyyli, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen radikaali, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S, CHF_2, CF_3, halogeeni, NO_2, CN, OR^3 ja SR^2, jolloin R^2:lla ja R^3:lla on edellä mainitut merkitykset.

Erityisen edullisia yhdisteitä tässä yhteydessä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

B on  tai 

Vielä erään edullisen toteutusmuodon muodostaa kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, jossa kaavassa Ar on fenyyli, jossa on yksi, kaksi, kolme tai neljä substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, fenyyli, naftyyli, pyrrolyyli, CHF_2, CF_3, halogeeni, NO_2, CN, OH, O-C_{1-8}-alkyyli, SH ja S-C_{1-8}-alkyyli.

Ar on erityisen edullisesti fenyyli, jossa on yksi tai kaksi substituenttia asemassa 3 tai asemassa 3,5.

Vielä erään edullisen toteutusmuodon muodostaa kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, jossa kaavassa Ar on pyrimidinyyli, jossa on 1 - 3 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, C_{3-8}-sykloalkyyli, fenyyli, naftyyli, pyrrolyyli, OH, O-C_{1-8}-alkyyli, CHF_2, CF_3 ja halogeeni, tai jolloin Ar on pyridinyyli, jossa on 1 - 4 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, C_{2-8}-alkenyyli, C_{2-8}-alkynyyli, fenyyli, naftyyli, pyrrolyyli, OH, O-C_{1-8}-alkyyli, CHF_2, CF_3, CN ja halogeeni.

Keksintö koskee myös kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa A on haarautumaton tai haarautunut C_{7-18}-alkyleeniryhmä, joka voi käsittää ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO ja kaksois- tai kolmoissidos, ja R^1:llä, R^3:lla, B:llä ja Ar:lla on edellä mainitut merkitykset.

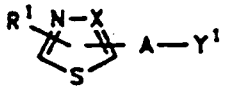
Keksintö käsittää myös kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat fysiologisesti siedettävien happojen kanssa. Esimerkkejä sopivista fysiologisesti siedettävistä orgaanisista ja epäorgaanisista hapoista ovat kloo-

rivetyhappo, bromivetyhappo, ortofosforihappo, rikkihappo, oksaalihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, viinihappo, adipiinihappo ja bentsoehappo. Muita happoja, joita voidaan käyttää, on kuvattu julkaisussa Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, sivut 224 -, Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966.

Kaavojen I mukaisissa yhdisteissä voi olla yksi tai useampia asymmetriakeskuksia. Sen vuoksi keksintö käsittää paitsi rasemaatit myös asiaankuuluvat enantiomeerit ja diastereomeerit. Keksintö käsittää myös tautomeeriset muodot kussakin tapauksessa.

Kaavojen I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat samanlaisia kuin tavanomaiset menetelmät, kuten on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa Houben Weyl, "Handbuch der Organischen Chemie", Ernst Schaumann (toim.), 4. painos, Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Volume E8/d, sivut 189 -; A.R. Katritzky, C.W. Rees (toim.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. painos, ja niissä mainitussa kirjallisuudessa. Menetelmässä näiden yhdisteiden valmistamiseksi

i) yhdiste, jolla on yleinen kaava II:

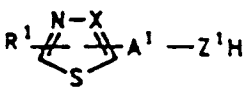


jossa Y^1 on tavanomainen poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava III

H-B-Ar

ii) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa A käsittää happi- tai rikkiatomin tai NR^3:n,

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava IV:



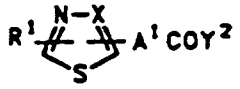
jossa Z^1 on O, S tai NR^3 ja A^1 on C_{0-18}-alkyleeni, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava VI

$$Y^1\text{-}A^2\text{-}B\text{-}Ar$$

jossa Y^1:llä on edellä mainitut merkitykset ja A^2 on C_{1-18}-alkyleeni, jolloin A^1:ssä ja A^2:ssa on yhteensä 7 - 18 hiiliatomia;

iii) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa A käsittää ryhmän COO tai $CONR^3$,

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava VII:



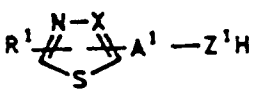
jossa Y^2 on OH, O-C_{1-4}-alkyyli, Cl tai se muodostaa yhdessä CO:n kanssa aktivoidun karboksyyliryhmän ja A^1:llä on edellä mainitut merkitykset, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava VIII:

$$Z^1\text{-}A^2\text{-}B\text{-}Ar$$

jossa A^2:lla on edellä mainitut merkitykset ja Z^1 on OH tai NHR^3,

iv) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa A käsittää ryhmän OCO tai NR^3CO,

a) yhdiste, jolla on kaava IV



jossa Z^1 on O tai NR^3, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava X:

$$Y^2CO\text{-}A^2\text{-}B\text{-}Ar$$

jossa A^2:lla ja Y^2:lla on edellä mainitut merkitykset ja jolloin R^1:llä, R^2:lla, A:lla, B:llä ja Ar:lla on edellä mainitut merkitykset.

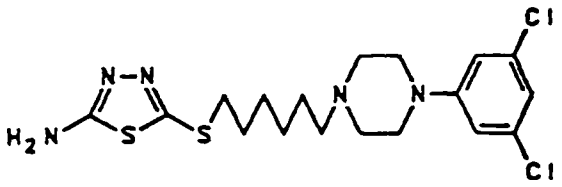
Edellä mainittujen sairauksien hoitoa varten keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan tavalliseen tapaan oraalisesti tai parenteraalisesti (ihonalaisesti, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, vatsakalvonsisäisesti). Antaminen voi myös tapahtua höyryjä tai suihkeita käyttäen nenänielutilan kautta.

Annostus riippuu potilaan iästä, tilasta ja painosta ja antotavasta. Yleensä aktiivisen aineosan vuorokausiannos on noin 10 - 1 000 mg potilasta ja vuorokautta kohti oraalisella antamisella ja noin 1 - 500 mg potilasta ja vuorokautta kohti parenteraalisella antamisella.

Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisia yhdisteitä. Nämä koostumukset ovat tavallisissa kiinteissä tai nestemäisissä farmaseuttisissa antomuodoissa, esimerkiksi tabletteina, kalvopäällysteisinä tabletteina, kapseleina, jauheina, rakeina, sokeripäällysteisinä tabletteina, peräpuikkoina, liuoksina tai suihkeina. Aktiiviset aineet voidaan näissä tapauksissa prosessoida tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa, kuten tablettisideaineiden, täyteaineiden, säilöntäaineiden, tablettien hajottavien aineiden, virtauksen säätöaineiden, pehmittimien, kostutusaineiden, dispergointiaineiden, emulgointiaineiden, liuottimien, vapautumista hidastavien aineiden, antioksidanttien ja/tai ponnekaasujen kanssa (vrt. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Tällä tavalla saadut antomuodot sisältävät tavallisesti aktiivista aineosaa määränä 1 - 99 paino-%.

Seuraavien esimerkkien tehtävänä on selittää keksintöä rajoittamatta sitä.

Esimerkki 1



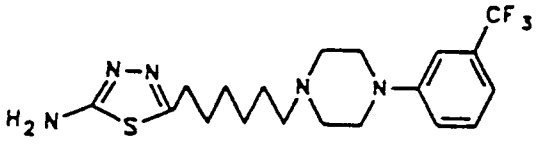
a) 2-amino-5-(6-klooriheksyylimerkapto)-1,3,4-tiadiatsoli

5 g 2-amino-5-merkapto-1,3,4-tiadiatsolia, 7,5 g 1,6-bromiklooriheksaania ja 4,07 g trietyyliamiinia refluksoitiin 100 ml:ssa tetrahydrofuraania 1 tunnin ajan. Seos suodatettiin imulla, suodos väkevöitiin ja jäännös pestiin vedellä ja sitten kuivattiin. Jäljelle jäi 8,2 g (= 91 %:n saanto) tuotetta.

b) 2-amino-5-(6-(3,5-dikloorifenyylipiperatsinyyli)heksyylimerkapto)-1,3,4-tiadiatsoli)

2,2 g kohdan 1a) tuotetta, 2,08 g 3,5-dikloorifenyylipiperatsiinia ja 1 g trietyyliamiinia, jotka olivat 4 ml:ssa DMF:a, kuumennettiin 100 °C:n lämpötilassa 1 tunti. Seokseen lisättiin vettä ja kun oli uutettu 3 kertaa metyleenikloridilla, kuivattu $MgSO_4$:llä ja väkevöity, jäännös puhdistettiin kromatografialla (liikkuva faasi: CH_2Cl/CH_3OH = 9/1). Saatiin 1,0 g (= 25 %:n saanto) tuotetta. Sulamispiste: 130 °C.

Esimerkki 2



a) 5-amino-2-(6-bromiheksyyli)-1,3,4-tiadiatsoli

5 g 7-bromiheptaanihappoa ja 2,17 g tiosemikarbatsidia lisättiin 50 ml:aan dioksiinia 90 °C:ssa ja tässä lämpötilassa lisättiin 4,0 g $POCl_3$:a tipoittain. Sen jälkeen seosta sekoitettiin 90 °C:ssa 1 tunti. Sitten seokseen lisättiin vettä ja uutettiin 3 kertaa metyleeniklori-

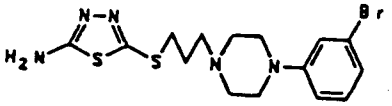
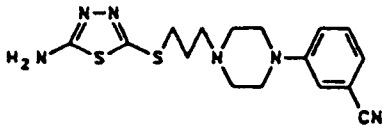
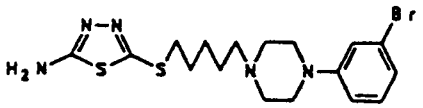
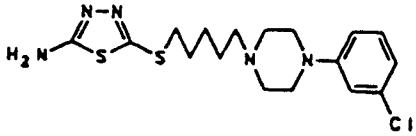
dilla, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja väkevöitiin. Saatiin 6,1 g (= 96 %:n saanto) tuotetta jäännöksenä.

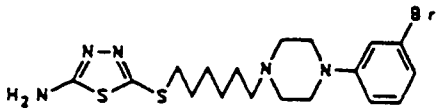
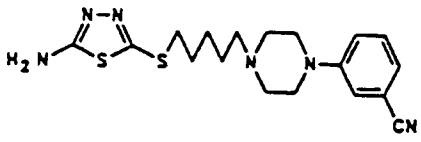
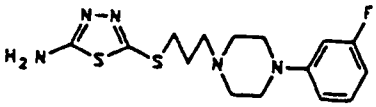
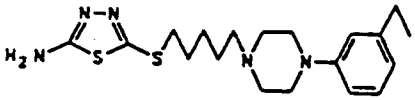
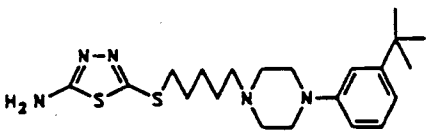
b) 2,5 g kohdan 2a) tuotetta, 2,18 g m-trifluorimetyylifenyylipiperatsiinia ja 1,92 g trietyyliamiinia, jotka olivat 3 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 100 °C:n lämpötilassa 1 tunti. Jatkokäsittely tapahtui kuten kohdassa 1b). Saatiin 1,4 g (= 36 %:n saanto) tuotetta. Sulamispiste: 134 - 136 °C.

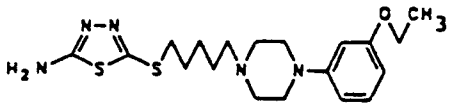
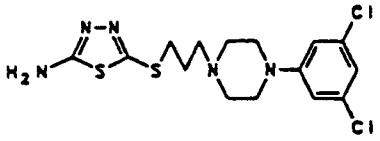
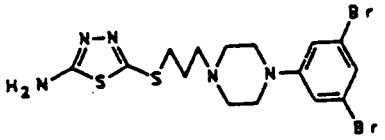
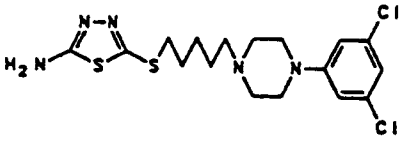
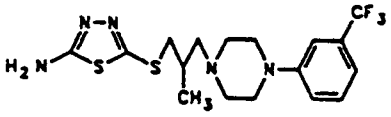
Taulukoissa 1 - 3 jäljempänä esitetyt yhdisteet valmistettiin samalla tavalla.

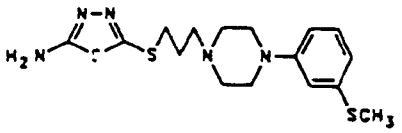
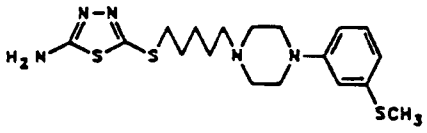
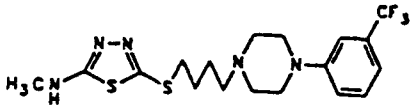
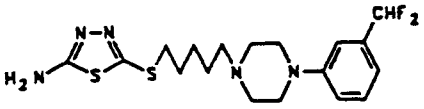
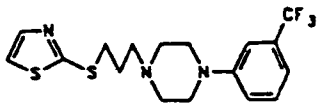
Taulukoissa 4 - 8 jäljempänä luetellut yhdisteet voidaan samoin valmistaa samalla tavalla.

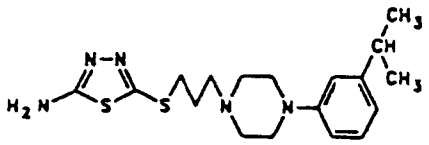
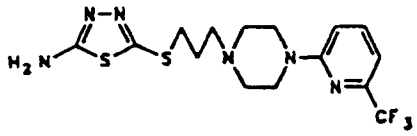
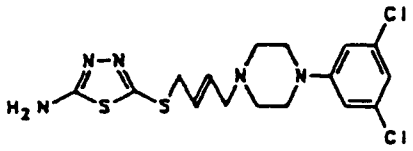
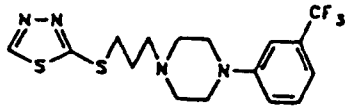
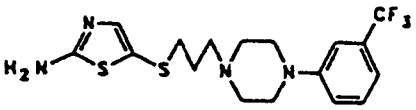
Taulukko 1

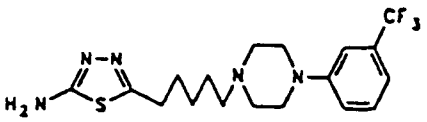
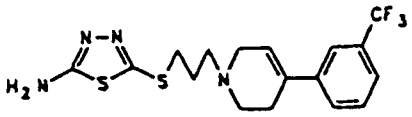
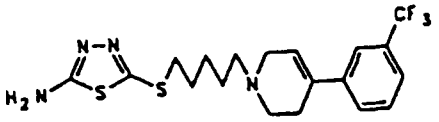
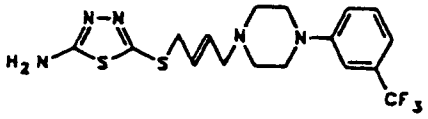
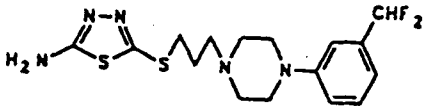
Nro		Fysikaaliset tiedot H-NMR (δ,ppm) sp. (°C)
3		1,8(2H);2,4(6H);3,08(2H); 3,13(4H);6,9(2H);7,05(1H); 7,12(1H);7,3(2H)
4		1,8(2H);2,43(6H); 3,1(2H);3,18(4H); 7,1(1H);7,25(4H); 7,35(1H)
5		191 - 194
6		140 - 143

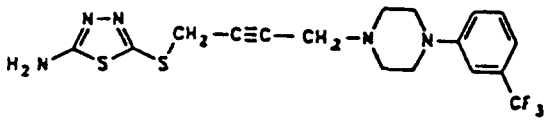
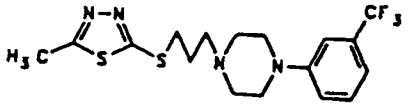
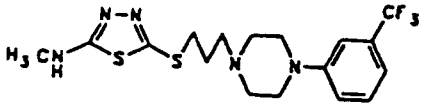
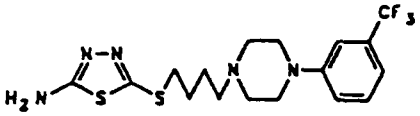
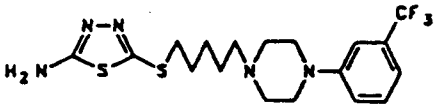
7		117- 119
8		1,5(4H);1,8(2H); 2,4(2H);2,6(4H); 3,18(2H);3,22(4H); 5,1(2H);7,1(3H); 7,3(1H)
9		1,8(2H);2,45(6H); 3,1(2H);3,15(4H); 6,55(1H);6,75(2H); 7,2(1H);7,3(2H)
10		1,25(3H);1,5(4H); 1,78(2H); 2,4(2H); 2,6(6H); 3,2(6H); 5,1(2H); 6,75(3H); 7,2(1H)
11		1,3(9H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(6H); 5,25(2H); 6,75(1H); 6,95(1H); 7,0(1H); 7,21(1H)

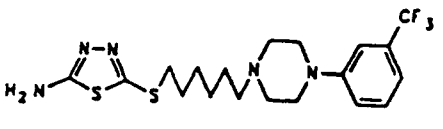
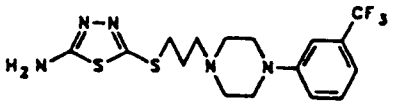
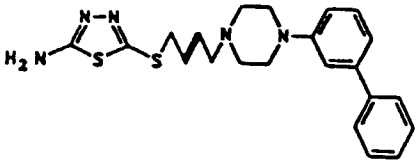
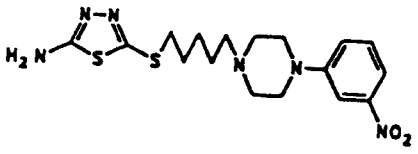
12		1,4(3H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,35(2H); 2,55(4H); 3,18(6H); 4,0(2H); 5,2(2H); 6,4(1H); 6,48(1H); 6,53(1H); 7,15(1H)
13		1,82 (2H);2,45(6H); 3,1(2H);3,2(4H); 6,85(1H);6,95(2H); 7,3(2H)
14		146-149
15		1,4(4H); 1,65(2H); 2,25(2H); 2,4(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 6,82(1H); 6,95(2H); 7,3(2H)
16		96 - 110

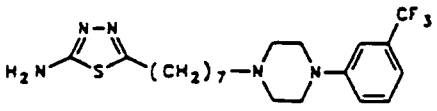
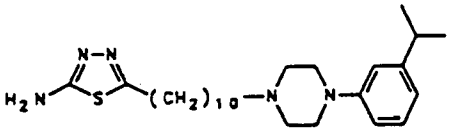
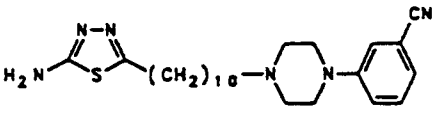
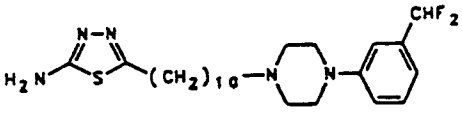
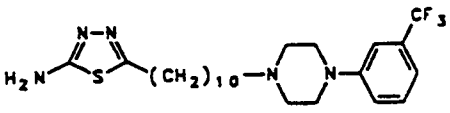
17		2,0(2H); 2,48(3H); 2,51(2H);2,58(4H); 3,2(6H); 5,38 (2H); 6,75(2H); 6,82(1H); 7,17(1H)
18		1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,48(3H); 2,6(4H); 3,15(6H);5,2(2H); 6,75(2H); 6,82(1H); 7,2(1H)
19		1,7(2H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H);3,05(3H); 3,15(2H); 3,22(4H); 5,7(1H); 7,1(3H); 7,35(1H)
20		1,55(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(4H); 5,15(2H); 6,6(1H); 7,0(2H); 7,03(1H); 7,32(1H)
21		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,22(4H); 3,3(2H); 7,1(3H); 7,22(1H); 7,35(1H); 7,7(1H)

22		1,2(6H); 1,95(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 2,85(1H); 3,15(6H); 6,05(2H); 6,75(2H); 6,8(1H); 6,18(1H)
23		170 - 175
24		220 - 222 (Vetykloridi)
25		2,08(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,25(4H); 3,45(2H); 7,1 (3H), 7,3(1H); 9,0(1H)
26		1,8(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 2,7(2H); 3,22(4H); 5,6(2H); 7,05(4H); 7,35(1H)

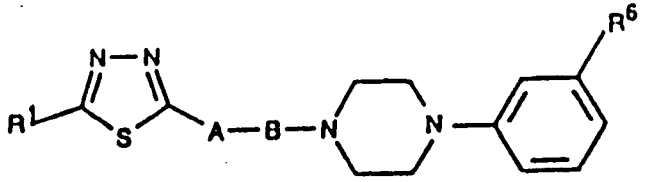
27		106 - 112
28		1,85(2H); 2,5(2H); 2,6(2H); 3,1(4H); 3,35(2H); 6,3(1H); 7,3(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
29		1,45(4H); 1,68(2H); 2,4(2H); 2,6(2H); 3,05(4H); 3,3(2H); 6,3(1H); 7,28(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
30		128 - 130 (Divetykloridi)
31		1,83(2H); 2,43(2H); 2,5(4H); 3,1(2H); 3,15(4H). 6,92(1H); 6,96(1H); 7,1(2H); 7,3(2H); 7,35(1H)

32		129 - 130
33		2,55(2H); 2,75(3H); 3,25(2H); 3,45(2H); 3,7(8H); 7,05(1H); 7,13(1H); 7,19(1H); 7,4(1H); (Divetykloridi)
34		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,05(3H); 3,2(6H); 7,1 (3H); 7,35(1H)
35		1,6(4H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,02(1H); 7,1(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)
36		1,45(4H); 1,65(2H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)

37		120
38		188 - 190 (Trivetykloridi)
39		107 - 110
40		131 - 132
41		134 - 135

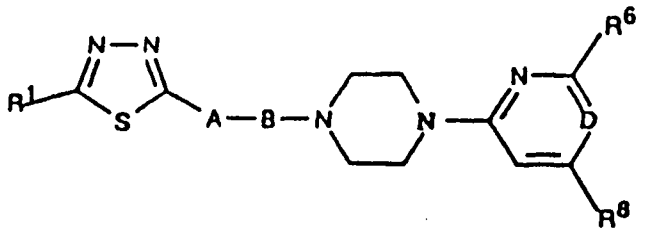
42		108-109
43		140-141
44		137-139
45		127-130
46		139-142

Taulukko 2



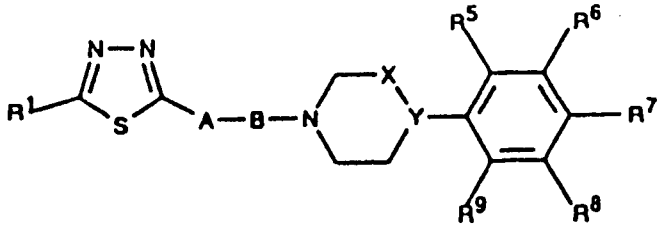
Esim. nro	R^1	R^6	A	B	sp. [°C]
47	NH_2	CF_3	S	$-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$	152-154°
48	NH_2	CF_3	S	$-(CH_2)_9-$	118-123°
49	NH_2	iProp	S	$-(CH_2)_7-$	98-101°
50	NH_2	CN	S	$-(CH_2)_7-$	162-166°
51	NH_2	CN	S	$-(CH_2)_8-$	98-102°
52	NH_2	iProp	S	$-(CH_2)_8-$	95-99°

Taulukko 3



Esim. nro	R^1	R^6	R^8	D	A	B	sp. [°C]
53	NH_2	CF_3	H	CH	S	$-CH_2CH=CHCH_2-$	116-119°
54	NH_2	1-pyrrolyyli	CH_3	N	S	$-(CH_2)_5-$	145-148°
55	NH_2	tBut	CF_3	N	S	$-(CH_2)_3-$	128-130°
56	NH_2	1-pyrrolyyli	CH_3	N	S	$-(CH_2)_3-$	130-132°
57	NH_2	iProp	CF_3	N	S	$-(CH_2)_3-$	109-111°
58	NH_2	tBut	tBut	N	S	$-(CH_2)_3-$	142-145°

Taulukko 4



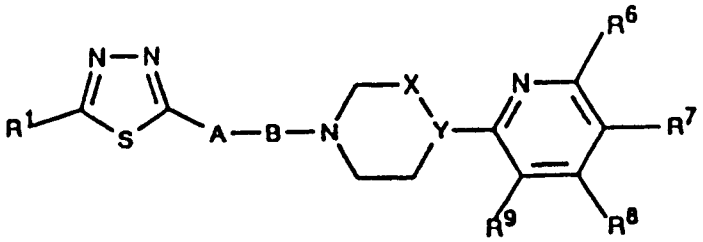
Esim. nro	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
59	NH_2	H	tBut	H	Me	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
60	NH_2	H	tBut	H	Ph	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
61	NH_2	H	tBut	H	1-pyrro-lyyli	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-
62	NH_2	H	iProp	H	2-naft	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
63	NH_2	H	Et	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
64	NH_2	OMe	tBut	H	H	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
65	NH_2	OMe	CF_3	H	H	H	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
66	NH_2	H	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-
67	NH_2	OiProp	iProp	H	H	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
68	NH_2	H	H	CN	tBut	H	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
69	NH_2	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
70	NH_2	H	H	Cl	iProp	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
71	NH_2	H	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
72	NH_2	OMe	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
73	NH_2	OMe	tBut	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
74	NH_2	OMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-

Esim. nro	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
75	NH_2	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
76	NH_2	H	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
77	NH_2	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
78	NH_2	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$
79	NH_2	H	tBut	CN	CF_3	OMe	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_3-$
80	NH_2	OMe	nProp	F	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
81	NH_2	H	Ph	CN	tBut	Me	CH_2-N	O	$-(CH_2)_3-$
82	NH_2	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$
83	NH_2	H	iProp	H	H	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
84	NH_2	H	tBut	H	Me	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
85	NH_2	H	tBut	H	Ph	H	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_4-$
86	NH_2	H	tBut	H	1-pyrro-lyyli	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
87	NH_2	H	iProp	H	2-naft	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
88	NH_2	H	Et	H	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_5-$
89	NH_2	OMe	tBut	H	H	H	CH_2-N	O	$-(CH_2)_5-$
90	NH_2	OMe	CF_3	H	H	H	CH=C	NH	$-(CH_2)_4-$
91	NH_2	H	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_4-$
92	NH_2	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$
93	NH_2	H	H	CN	tBut	H	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_3-$
94	NH_2	H	H	F	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
95	NH_2	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
96	NH_2	H	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$

Esim. nro	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
97	NH_2	OMe	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
98	NH_2	OMe	tBut	H	CF_3	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
99	NH_2	OMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_5-$
100	NH_2	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
101	NH_2	H	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
102	NH_2	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
103	NH_2	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_6-$
104	NH_2	H	tBut	CN	CF_3	OMe	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_3-$
105	NH_2	OMe	nProp	F	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_5-$
106	NH_2	H	Ph	CN	tBut	Me	CH_2-N	O	$-(CH_2)_3-$
107	NH_2	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_4-$
108	NH_2	H	iProp	H	H	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
109	NHMe	H	tBut	H	Me	H	CH_2-N	S	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
110	NHMe	H	tBut	H	Ph	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
111	NHMe	H	tBut	H	1-pyrro-lyyli	H	CH_2-N	S	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
112	NHMe	H	iProp	H	2-naft	H	CH_2-N	NH	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
113	NHMe	H	Et	H	tBut	H	CH_2-N	S	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
114	OH	OMe	tBut	H	H	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
115	OH	OMe	CF_3	H	H	H	CH_2-N	NH	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
116	OH	H	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	S	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
117	OH	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	$-CH_2-$	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
118	OMe	H	H	CN	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$

Esim. nro	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
119	OMe	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
120	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	O	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
121	OMe	H	tBut	H	H	OMe	CH=C	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
122	NHMe	OMe	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
123	NHMe	OMe	tBut	H	CF_3	H	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
124	NHMe	OMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
125	NHMe	H	nProp	CN	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
126	NHMe	H	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
127	OH	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
128	OH	OMe	tBut	CN	H	H	CH_2-N	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
129	OH	H	tBut	CN	CF_3	OMe	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
130	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
131	OMe	H	Ph	CN	tBut	Me	CH=C	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
132	OMe	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
133	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-

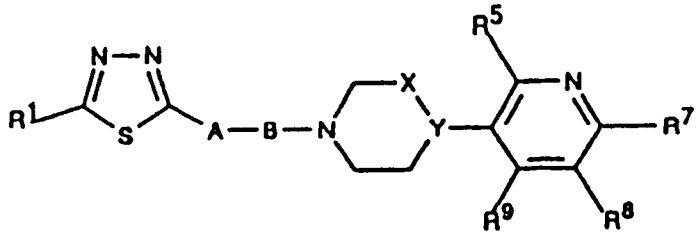
Taulukko 5



Esim. nro	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
134	NH_2	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
135	OH	tBut	CN	H	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
136	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
137	NH_2	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
138	NHMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
139	NH_2	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
140	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
141	NH_2	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
142	NH_2	tBut	CN	H	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
143	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
144	OH	H	CN	tBut	H	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
145	NH_2	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
146	NH_2	nProp	H	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
147	NH_2	nProp	CN	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
148	OH	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

Esim. nro	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
149	NHMe	Ph	C≡CH	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
150	NH_2	tBut	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
151	NHMe	tBut	H	nProp	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
152	NH_2	Ph	H	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_5$-
153	NHMe	CF_3	H	tBut	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
154	NH_2	tBut	F	H	Me	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
155	NH_2	nProp	CN	tBut	Me	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
156	OH	nProp	C≡CH	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
157	NHMe	tBut	CN	H	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
158	OH	H	H	iProp	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

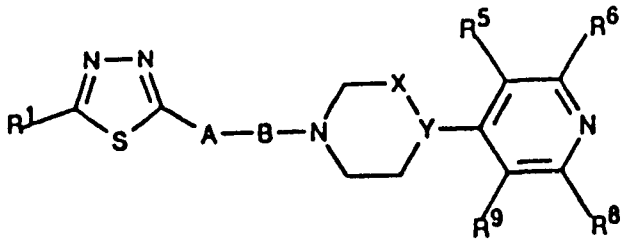
Taulukko 6



Esim. nro	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
159	NH_2	OMe	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
160	OH	OMe	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
161	NHMe	OMe	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
162	NH_2	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
163	NHMe	H	F	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
164	NH_2	Me	Cl	iProp	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
165	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
166	NH_2	H	H	tBut	OMe	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
167	NH_2	CN	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
168	NHMe	H	CN	H	OMe	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
169	OH	H	H	tBut	OEt	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
170	NH_2	H	CN	tBut	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
171	NH_2	Me	H	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
172	NH_2	OMe	CN	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
173	NH_2	OMe	Me	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

Esim. nro	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
174	NHMe	H	CN	tBut	OMe	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
175	NH_2	Me	H	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
176	NH_2	H	Cl	CF_3	Me	CH_2-N	S	-$(CH_2)_5$-
177	NHMe	OMe	CN	tBut	Me	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
178	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-$(CH_2)_4$-
179	OH	OMe	H	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

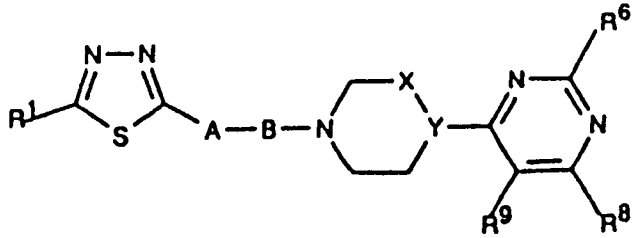
Taulukko 7



Esim. nro	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
180	NH_2	H	tBut	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
181	OH	H	tBut	Ph	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
182	NHMe	H	tBut	1-pyrro-lyyli	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
183	NH_2	H	n-pro-pyyli	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
184	NHMe	H	CF_3	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
185	NH_2	H	2-naft	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
186	NHMe	OMe	tBut	H	H	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
187	NH_2	OMe	iProp	H	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
188	NH_2	OMe	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
189	NHMe	H	tBut	H	OMe	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
190	OH	H	iProp	H	Me	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
191	NH_2	CN	tBut	H	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
192	NH_2	H	H	CF_3	Me	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
193	NHMe	OMe	tBut	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
194	OH	OMe	CF_3	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-

Esim. nro	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
195	NH_2	Me	tBut	nProp	H	CH=C	$-CH_2-$	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
196	NH_2	Me	tBut	H	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_5-$
197	NH_2	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
198	NH_2	Me	CF_3	tBut	OMe	CH=C	S	$-(CH_2)_4-$
199	OH	H	nProp	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$

Taulukko 8



Esim. nro	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
200	NH_2	tBut	Ph	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
201	NH_2	tBut	2-naft	H	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
202	NH_2	tBut	1-pyrro-lyyli	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
203	NHMe	tBut	cHex	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
204	NH_2	tBut	nHex	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_5$-
205	NH_2	tBut	H	OMe	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
206	NHMe	iProp	H	OMe	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
207	NH_2	H	CH_3	OMe	CH=C	NH	-$(CH_2)_3$-
208	NH_2	H	iProp	OMe	CH_2-N	O	-CH_2-CH=CH-CH_2-
209	NH_2	tBut	tBut	OMe	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
210	NHMe	tBut	iProp	OMe	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
211	NH_2	Ph	tBut	Cl	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
212	NH_2	2-naft	tBut	Me	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
213	NH_2	tBut	CF_3	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
214	NH_2	tBut	H	CH_3	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

Esim. nro	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
215	NH_2	tBut	Ph	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
216	NH_2	tBut	2-naft	H	CH=C	NH	-$(CH_2)_3$-
217	NH_2	tBut	1-pyrro-lyyli	H	CH_2-N	O	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
218	NH_2	tBut	cHex	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
219	OH	tBut	nHex	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
220	OH	tBut	H	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_4$-
221	OMe	iProp	H	OMe	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
222	OMe	H	CH_3	OMe	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
223	NCH_2Ph	H	iProp	OMe	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
224	OH	tBut	tBut	OMe	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_4$-
225	OH	tBut	iProp	OMe	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
226	OMe	Ph	tBut	Cl	CH_2-N	S	-$(CH_2)_5$-
227	OMe	2-naft	tBut	Me	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
228	NCH_2Ph	tBut	CF_3	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
229	NHMe	tBut	H	CH_3	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-

Esimerkkejä farmaseuttisista käyttömuodoista:

A) Tabletit

Tabletit, joilla on seuraava koostumus, puristetaan tabletointikoneessa tavalliseen tapaan:

40 mg esimerkin 1 ainetta
120 mg maissitärkkelystä
13,5 mg gelatiinia
45 mg laktoosia
2,25 mg Aerosiliä® (kemiallisesti puhdasta piidioksidia submikroskooppisen hienojakoisena)
6,75 mg perunatärkkelystä (väkevyydeltään 6-%:isena tahnana)

B) Lääkerakeet

20 mg esimerkin 4 ainetta
60 mg ydinmassaa
70 mg sokeripäällystyskoostumusta

Ydinmassa käsittää 9 osaa maissitärkkelystä, 3 osaa laktoosia ja 1 osan vinyylipyrrolidoni/vinyyliasetaatti-sekapolymeeriä, 60:40. Sokeripäällystyskoostumus käsittää 5 osaa sakkaroosia, osaa maissitärkkelystä, 2 osaa kalsiumkarbonaattia ja 1 osan talkkia. Tällä tavalla valmistettuihin sokeripäällysteisiin tabletteihin lisätään seuraavaksi enteropinnoite.

Biologiset tutkimukset - reseptorisitoutumiskokeet

1) D_3-sitoutumiskoe

Sitoutumiskokeisiin käytettiin kloonattuja ihmisen D_3-reseptoria ilmentäviä hiiren CCL 1.3 -fibroblasteja, jotka saatiin yritykseltä Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA.

Solupreparointi

D_3:a ilmentävät solut kasvatettiin RPMI-1640:ssä, joka sisälsi 10 % naudansikiöseerumia (GIBCO nro 041-32400 N), 100 U/ml penisilliiniä ja 0,2 % streptomysiiniä (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA). 48 tunnin kuluttua solut pestiin PBS:llä ja inkuboitiin 0,05 % trypsiiniä sisältävän

PBS:n kanssa 5 minuuttia. Sen jälkeen suoritettiin neutralointi elatusaineella ja solut otettiin talteen sentrifugoimalla 300 x g:llä. Solujen hajottamiseksi pelletti pestiin nopeasti lyysipuskurilla (5 mM tris-HCl, pH 7,4, jossa oli 10 % glyserolia) ja sitten inkuboitiin pitoisuudessa 10^7 solua / ml lyysipuskuria 4 °C:ssa 30 minuuttia. Soluja sentrifugoitiin 200 x g:llä 10 minuuttia ja pellettiä varastoitiin nestemäisessä typessä.

Sitoutumiskokeet

D_3-reseptorisitoutumiskoetta varten membraanit suspendoitiin inkubointipuskuriin (50 mM tris-HCl, pH 7,4, joka oli 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, 10 μM kinolinoli, 0,1-%:inen askorbiinihappo ja 0,1-%:inen BSA) pitoisuutena noin 10^6 solua / 250 μl analyysiseosta ja inkuboitiin 30 °C:ssa 0,1 nM ^{125}jodisulpiridin kanssa koeaineen läsnä ollessa ja sitä ilman. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin käyttäen 10^{-6} M spiperonia.

60 minuutin kuluttua vapaa ja sitoutunut radioligandi erotettiin suodattamalla GF/B-lasikuitusuodattimien (Whatman, Englanti) läpi käyttäen Skatron-solukerääjää (Skatron, Lier, Norja), ja suodattimet pestiin jääkylmällä tris-HCl-puskurilla, pH 7,4. Suodattimille talteen otetun radioaktiivisuuden määrä määritettiin käyttäen Packard 2200 CA -nestetuikelaskuria.

K_i-arvot määritettiin ei-lineaarisella regressioanalyysillä käyttäen LIGAND-ohjelmaa.

2) D_2-sitoutumiskoe

Membraanipreparointi

a) Häntätumake (nauta)

Häntätumake poistettiin naudan aivoista ja pestiin jääkylmällä 0,32 M sakkaroosiliuoksella. Painon määrittämisen jälkeen aine jauhettiin hienoksi ja homogenisoitiin 5 - 10 tilavuuteen sakkaroosiliuosta käyttäen Potter-Evehjem-homogenisaattoria (500 rpm). Homogenaattia sentrifugoitiin 3 000 x g:llä 15 minuuttia (4 °C) ja saadulle

supernatantille suoritettiin toinen 15 minuutin sentrifugointi 40 000 x g:llä. Sen jälkeen jäännös pestiin kaksi kertaa uudelleensuspendoinnin ja sentrifugoinnin avulla 50 mM tris-HCl:lla, pH 7,4. Membraaneja varastoitiin nestemäisessä typessä käyttöön asti.

b) Aivojuovio (rotta)

Sprague-Dawley-rotista saadut aivojuoviot pestiin jääkylmässä 0,32 M sakkaroosiliuoksessa. Painon määrittämisen jälkeen aivojen osat homogenisoitiin 5 - 10 tilavuuteen sakkaroosiliuosta käyttäen Potter-Elvehjem-homogenisaattoria (500 rpm). Homogenaattia sentrifugoitiin 40 000 x g:llä 10 minuuttia (4 °C) ja sen jälkeen jäännös pestiin useita kertoja uudelleensuspendoinnin ja sentrifugoinnin avulla 50 mM tris-HCl:lla, 0,1 mM EDTA:lla ja 0,01-%:isella askorbiinihapolla (pH 7,4). Pesty jäännös suspendoitiin uudelleen edellä mainittuun puskuriin ja inkuboitiin 37 °C:ssa 20 minuuttia (endogeenisen dopamiinin hajottamiseksi). Sen jälkeen membraanit pestiin kaksi kertaa puskurilla ja annokset pakastettiin nestemäisessä typessä. Membraanipreparaatti oli stabiili enintään yhden viikon ajan.

Sitoutumiskoe

a) ^{3}H-spiperoni (D_{2low})

Häntätumakemembraanit otettiin talteen inkubointipuskuriin (mM: tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 2, pH 7,4). Valmistettiin erilaisia seoksia, kutakin 1 ml:
- kokonaissitoutuminen: 400 μg membraaneja + 0,2 nmol/l ^{3}H-spiperonia (Du Pont de Nemours, NET-565)
- ei-spesifinen sitoutuminen: kuten seokset kokonaissitoutumista varten + 10 μM (+)-butaklamolia
- koeaine: kuten seokset kokonaissitoutumista varten + suurenevat pitoisuudet koeainetta.

Sen jälkeen, kun oli inkuboitu 25 °C:n lämpötilassa 60 minuuttia, seokset suodatettiin GF/B-lasikuitusuodattimien (Whatman, Englanti) läpi käyttäen Skatron-solukerää-

jää (Zinsser, Frankfurt), ja suodattimet pestiin jääkylmällä 50 mM tris-HCl-puskurilla, pH 7,4. Suodattimille talteen otetun radioaktiivisuuden määrä määritettiin käyttäen Packard 2200 CA -nestetuikelaskuria.

K_i-arvot määritettiin ei-lineaarisella regressioanalyysillä käyttäen LIGAND-ohjelmaa tai muuttamalla IC_{50}-arvot käyttäen Chengin ja Prusoffin kaavaa.

b) ^{3}H-ADTN (D_{2high})

Aivojuoviomembraanit otettiin talteen inkubointipuskuriin (50 mM tris-HCl, pH 7,4, 1 mM $MnCl_2$ ja 1-%:inen askorbiinihappo).

Valmistettiin erilaisia seoksia, kutakin 1 ml:
- kokonaissitoutuminen: 300 µg märkäpaino + 1 nM ^{3}H-ADTN (Du Pont de Nemours, customer synthesis) + 100 nM SCH 23390 (D1-reseptorien varaaminen)
- ei-spesifinen sitoutuminen: kuten seokset kokonaissitoutumista varten + 50 nM spiperonia
- koeaine: kuten seokset kokonaissitoutumista varten + suurenevat pitoisuudet koeainetta.

Sen jälkeen kun oli inkuboitu 25 °C:n lämpötilassa 60 minuuttia, seokset suodatettiin GF/B-lasikuitusuodattimien (Whatman, Englanti) läpi käyttäen Skatron-solukerääjää (Zinsser, Frankfurt), ja suodattimet pestiin jääkylmällä 50 mM tris-HCl-puskurilla, pH 7,4. Suodattimille talteen otetun radioaktiivisuuden määrä määritettiin käyttäen Packard 2200 CA -nestetuikelaskuria.

Arviointi tapahtui kuten kohdassa a).

Näissä analyyseissä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on oikein hyvät affiniteetit ja suuret selektiivisyydet D_3-reseptoria kohtaan. Esimerkkiyhdisteille saadut tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon 9.

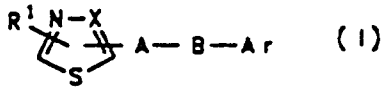
Taulukko 9

Reseptorisitoutuminen

Esimerkki nro	D_3 ^{125}I-sulpiridi K_i [nM]	D_2 ^{3}H-spiperoni K_i [mM]	Selektiivisyys K_iD_2/K_iD_3
2	1,4	65	46
13	0,6	25	41
16	10,9	402	36
23	6,3	200	31
49	6,5	560	86
51	8,3	500	62
53	2,95	145	50
56	27,0	3 500	70
58	1,7	225	132

Patenttivaatimukset

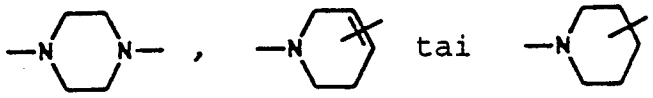
1. Tiatsoli- ja tiadiatsoliyhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I:



jossa

A on haarautumaton tai haarautunut C_{1-18}-alkyleeniryhmä, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO ja kaksois- tai kolmoissidos,

B on radikaali, jolla on kaava:



R^1 on H, halogeeni, CN, CO_2R^2, NR^2R^3, OR^3, CF_3 tai C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla;

R^2 on H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, tai fenyyli-C_{1-8}-alkyyli;

R^3:lla on R^2:lle esitetyt merkitykset tai se on COR^2 tai CO_2R^2;

X on N tai CR^4, jossa R^4 on H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, tai se on fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenilla, CF_3:lla, C_{1-8}-alkyylillä tai C_{1-8}-alkoksilla;

Ar on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyyli tai triatsinyyli, jolloin Ar:ssa voi olla 1 - 4 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, OR^3, C_{1-8}-alkyyli, C_{2-8}-alkenyyli, C_{2-8}-alkynyyli, halogeeni, CN, CO_2R^2, NO_2, SO_2R^2, SO_3R^2, NR^2R^3, $SO_2NR^2R^3$, SR^2, CF_3, CHF_2, 5- tai 6-jäseninen karbosyklinen aromaattinen

tai ei-aromaattinen rengas ja 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, S ja N, jolloin karbosyklinen tai heterosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu C_{1-8}-alkyylillä, halogeenilla, O-C_{1-8}-alkyylillä, OH:lla, NO_2:lla tai CF_3:lla, ja jolloin Ar voi myös olla fuusioitunut edellä määritellyn tyyppiseen karbosykliseen tai heterosykliseen renkaaseen,

ja niiden fysiologisesti siedettävien happojen kanssa muodostamien suolojen käyttö dopamiini-D_3-reseptoriantagonisteille tai -agonisteille reagoivien sairauksien hoitoon tarkoitetun farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi.

2. Tiatsoli- ja tiadiatsoliyhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa

R^1 on H, halogeeni, CN, CO_2R^2, NR^2R^3, OR^3, CF_3 tai C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla;

R^2 on H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, tai fenyyli-C_{1-8}-alkyyli;

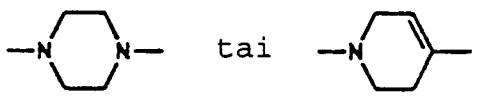
Ar on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyyli tai triatsinyyli, jolloin Ar:ssa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, OR^3, C_{1-8}-alkyyli, halogeeni, CN, CO_2R^2, NO_2, SO_2R^2, SO_3R^2, NR^2R^3, $SO_2NR^2R^3$, SR^2, CF_3, CHF_2, fenyyli, 5- tai 6-jäseninen karbosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas ja 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen rengas, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, S ja N, jolloin karbosyklinen tai heterosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu C_{1-8}-alkyylillä, halogeenilla, O-C_{1-8}-alkyylillä, OH:lla, NO_2:lla tai CF_3:lla, ja jolloin Ar voi myös olla fuusioitunut edellä määritellyn tyyppiseen karbosykliseen tai heterosykliseen renkaaseen,

ja A:lla, B:llä, R^1:llä, R^2:lla ja X:llä on patenttivaatimuksessa 1 mainitut merkitykset.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa A on C_{3-14}-alkyleeni, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3 ja kaksois- tai kolmoissidos.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa
R^1 on H, OR^3 tai NR^2R^3, jolloin R^2 ja R^3 merkitsevät toisistaan riippumatta H:ta, C_{1-8}-alkyyliä tai fenyyli-C_{1-8}-alkyyliä,
R^4 on H tai C_{1-8}-alkyyli, kun X on CR^4;
A on C_{3-12}-alkyleeni, joka voi käsittää ainakin yhden ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3 ja kaksois- tai kolmoissidos;
Ar on fenyyli, pyrimidyyli tai pyridyyli, jossa voi olla yksi, kaksi, kolme tai neljä substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu OH:lla, O-C_{1-8}-alkyylillä tai halogeenilla, ja fenyyli, naftyyli, C_{3-8}-sykloalkyyli, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen aromaattinen tai ei-aromaattinen radikaali, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S, CHF_2, CF_3, halogeeni, NO_2, CN, OR^3 ja SR^2, jolloin R^2:lla ja R^3:lla on edellä mainitut merkitykset.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa B on



6. Jonkin edellä esitetyistä patenttivaatimuksista mukainen yhdisteen käyttö, jolla yhdisteellä on kaava I, jossa

Ar on fenyyli, jossa on yksi, kaksi, kolme tai neljä substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, fenyyli, naftyyli, pyrrolyyli, CHF_2, CF_3, halogeeni, NO_2, CN, OH, O-C_{1-8}-alkyyli, SH ja S-C_{1-8}-alkyyli.

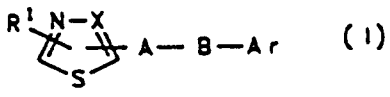
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen käyttö, jolloin Ar:ssä on yksi tai kaksi substituenttia, jotka ovat asemassa 3 tai asemassa 3,5.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa Ar on pyrimidinyyli, jossa on 1 - 3 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, C_{3-8}-sykloalkyyli, fenyyli, naftyyli, pyrrolyyli, OH, O-C_{1-8}-alkyyli, CHF_2, CF_3 ja halogeeni.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa Ar on pyridinyyli, jossa on 1 - 4 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, C_{1-8}-alkyyli, C_{2-8}-alkenyyli, C_{2-8}-alkynyyli, fenyyli, naftyyli, pyrrolyyli, OH, O-C_{1-8}-alkyyli, CHF_2, CF_3, CN ja halogeeni.

10. Jonkin edellä esitetyistä patenttivaatimuksista mukainen yhdisteiden käyttö, joilla yhdisteillä on kaava I, jossa X on N.

11. Yhdisteet, joilla on kaava I:

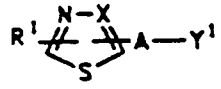


(I)

jossa A on haarautumaton tai haarautunut C_{7-18}-alkyleeniryhmä, joka voi käsittää ryhmän, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO ja kaksois- tai kolmoissidos, ja R^1:llä, R^2:lla, R^3:lla, B:llä ja Ar:lla on patenttivaatimuksissa 1, 2 ja 4 - 10 mainitut merkitykset.

12. Menetelmä patenttivaatimuksen 11 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

i) yhdiste, jolla on yleinen kaava II:

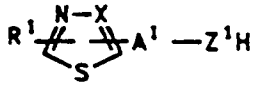


jossa Y^1 on tavanomainen poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava III

H-B-Ar

ii) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa A käsittää happi- tai rikkiatomin tai NR^3:n,

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava IV:



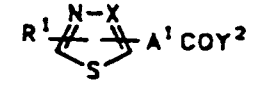
jossa Z^1 on O, S tai NR^3 ja A^1 on C_{0-18}-alkyleeni, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava VI

Y^1-A^2-B-Ar

jossa Y^1:llä on edellä mainitut merkitykset ja A^2 on C_{1-18}-alkyleeni, jolloin A^1:ssä ja A^2:ssa on yhteensä 7 - 18 hiiliatomia;

iii) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa A käsittää ryhmän COO tai $CONR^3$,

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava VII:



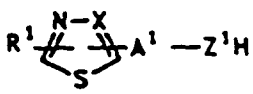
jossa Y^2 on OH, O-C_{1-4}-alkyyli, Cl, tai se muodostaa yhdessä CO:n kanssa aktivoidun karboksyyliryhmän ja A^1:llä on edellä mainitut merkitykset, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava VIII:

Z^1-A^2-B-Ar

jossa A^2:lla on edellä mainitut merkitykset ja Z^1 on OH tai NHR^3,

iv) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa A käsittää ryhmän OCO tai NR^3CO,

a) yhdiste, jolla on kaava IV



jossa Z^1 on O tai NR^3, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava X:

Y^2CO-A^2-B-Ar

jossa A^2:lla ja Y^2:lla on edellä mainitut merkitykset ja jolloin R^1:llä, R^2:lla, A:lla, B:llä ja Ar:lla on patenttivaatimuksessa 7 esitetyt merkitykset.

13. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 11 mukaista yhdistettä, jolla on kaava I, fysiologisesti hyväksyttävien vehikkelien ja/tai apuaineiden kanssa tai niitä ilman.

14. Menetelmä dopamiini-D_3-reseptoriligandeille reagoivien sairauksien hoitamiseksi, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle henkilölle annetaan tehokas määrä jonkin patenttivaatimuksista 1 - 11 mukaista yhdistettä.