

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 972661 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 972661

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D241/02
C07D401/12
C07D471/04
A61K 31/495

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.12.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.06.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.08.1997

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 22.12.1995 PCT/GB1995/003029
Internationell ansökan - International
application

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

23.12.1994 GB 9426090

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Xenova Limited, 240 Bath Road Slough, Berkshire SL1 4EF, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Ashworth, Philip Anthony, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Hunjan, Sukhjot, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Pretswell, Ian Andrew, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Ryder, Hamish, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 •Brocchini, Stephen James, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Monilääkeresistanssia moduloivat piperatsiini-2,5-dionijohdannaiset

Piperazin-2,5-dioniderivat som modulerar multiläkemedelsresistans

**Monilääkeresistenssiä moduloivat piperatsiini-2,5-dionijohdannaiset -
Piperazin-2,5-dioniderivater som modulerar multiläkemedelsresistens**

5 Tämä keksintö kohdistuu yhdisteisiin, jotka ovat käyttökelpoisia monilääkeresistenssi(MDR)modulaattoreita, niiden valmistukseen ja niitä sisältäviin farmaseuttiin ja eläinlääkinnällisiin seoksiin.

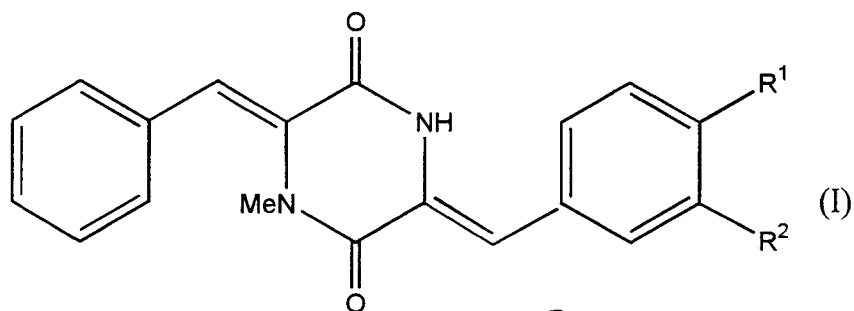
10 Kasvainten kyky vastustaa hoitoa määrätyillä sytotoksisilla aineilla on esteenä syöpöpotilaiden kemoterapeuttiselle hoidolle. Kasvain voi saada vastustuskyvyn sytotoksiselle aineelle, jota on käytetty edellisessä hoidossa. Kasvain voi myös osoittaa sisäistä vastustuskykyä tai poikkivastustuskykyä sytotoksiselle aineelle, jolle sitä ei aikaisemmin ole saatettu alttiiksi, jolloin tämä aine ei mitenkään rakenteellisesti tai vaikutusmekanismiltaan liity mihinkään aineeseen, jota olisi käytetty kasvaimen
15 edellisissä hoidoissa.

Analogisesti voivat tietyt patogeenit kehittää vastustuskykyä farmaseutisille aineille, joita on käytetty sellaisten sairauksien tai häiriöiden edellisissä hoidoissa, jotka nämä patogeenit ovat aiheuttaneet. Patogeenit voivat myös aikaansaada sisäistä
20 vastustuskykyä tai poikkivastustuskykyä farmaseutisille aineille, joille niitä ei aikaisemmin ole saatettu alttiiksi. Esimerkkejä tällaisista vaikutuksista ovat malarian, tuberkuloosin, leishmanintaudin ja amebaperäisen punataudin monilääkevastustuskykyiset muodot.

25 Edellä mainittuja ilmiöitä kutsutaan kollektiivisesti monilääkevastustuskyvyksi (MDR). Kuten jäljempänä lähemmin selostetaan, plasmamembraaniglykoproteiini (P-gp) on mukana mekanismeissa, johon MDR perustuu. P-gp:llä on lääkeainetta sitovia ominaisuuksia. Tietyt aineet, joilla on kyky moduloida MDR:ää, voivat sen vuoksi myös olla käyttökelpoisia edistettäessä lääkeaineiden antamista veri-aivoesteen läpi ja hoidettaessa AIDSia ja AIDS-perusteisia oireyhtymiä.
30

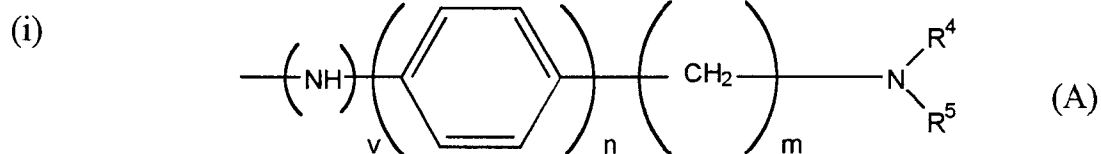
Epäkohtana lääkeaineissa, joita tähän asti on käytetty moduloimaan MDR:ää ja joita nimitetään vastustuskykyä modifioiviksi aineiksi tai RMA:iksi, on, että niillä usein on huono farmakokineettinen profiili ja/tai että ne ovat myrkyllisiä MDR-moduloinnin edellyttämässä pitoisuuksissa.
35

Nyt on havaittu, että useat piperatsiinidionijohdannaiset ovat aktiivisia monilääke-vastustuskykymodulaattoreita. Esillä olevalla keksinnöllä aikaansaadaan siten piperatsiinidionijohdannainen, jolla on kaava (I):



jossa R¹ on

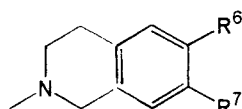
- vety;
- ryhmä, jolla on kaava $-(NH)_t-COR^3$, jossa t on 0 tai 1 ja R³ on :



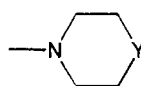
jossa v on 0 kun t on 1 ja v on 1 kun t on 0; ja jossa n on 0 tai 1 ja m 0, 1, 2 tai 3, jolloin vähintään toinen n tai m on muu kuin 0, ja joko:

- 15 (a) R⁴ on H tai C₁-C₆-alkyyli ja R⁵ on C₁-C₆-alkyyli, mahdollisesti substituoituna yhdellä tai kahdella fenyyli-ryhmällä, jolloin fenyyli-ryhmä tai -ryhmät mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella C₁-C₆-alkoksiryhmällä; tai

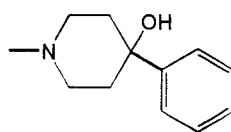
- 20 (b) R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklisen ryhmän, joka on (1) - (4):



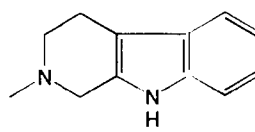
(1)



(2)



(3)



(4)

joissa R^6 ja R^7 , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat H tai C_1 - C_6 -alkoksi tai R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän; Y on O tai $-NR^8$, jossa R^8 on C_1 - C_6 -alkyyli- tai fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoituna CF_3 :lla;

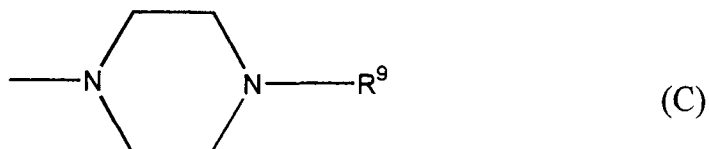
5 (ii)



jossa p on 1 tai 2 ja Z on C_2 - C_6 -alkenyyli tai fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoituna C_1 - C_6 -alkoksilla; tai

10

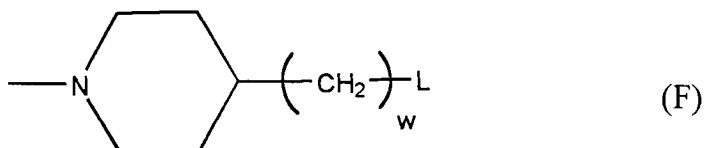
(iii)



15

jossa R^9 on C_1 - C_6 -alkyyli-, pyrimidinyyli- tai fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoituna C_1 - C_6 -alkoksilla; tai

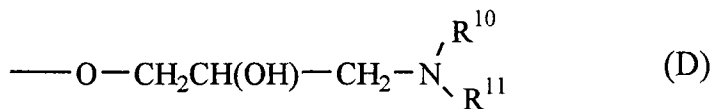
(iv)



20

jossa w on 1, 2 tai 3 ja L on heterosyklinen ryhmä, jolla on edellä määritelty kaava (1);

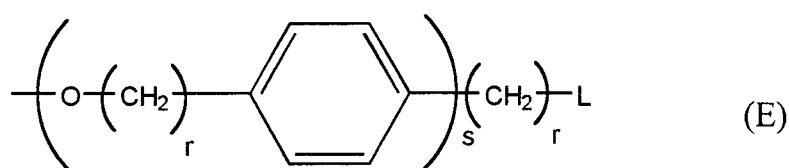
- ryhmä, jolla on kaava (D)



25

jossa kumpikin R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on C_1 - C_6 -alkyyli; tai

- ryhmä, jolla on kaava (E)



jossa s on 0 tai 1 ja kumpikin r, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on 1, 2 tai 3 ja L on heterosyklinen ryhmä, jolla on edellä määritelty kaava (1);

- 5 ja R² on vety tai ryhmä, jolla on kaava -COR³, kuten edellä on määritelty, edellyttäen, että toinen ryhmistä R¹ ja R² on vety ja toinen muu kuin vety; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 10 Alkyyli-ryhmä voi olla lineaarinen tai haarautunut. C₁-C₆-alkyyli-ryhmä on tyypillisesti C₁-C₄-alkyyli-ryhmä, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, i-propyyli-, n-butyli-, sek-butyli- tai tert-butyli-ryhmä. C₁-C₆-alkoksiryhmä on tyypillisesti C₁-C₄-alkoksiryhmä, esimerkiksi metoksi-, etoksi-, propoksi-, i-propoksi-, n-butoksi-, sek-butoksi- tai tert-butoksiryhmä.

- 15 Kun R¹ on ryhmä, jolla on kaava -(NH)_t-COR³, voi t olla 0, jossa tapauksessa ryhmällä on kaava -COR³. Kokonaisluku v kaavassa (A) on tällöin 1. Kun R³ on kaavan (A) ryhmä, on n tyypillisesti 1, m on 0, 1, 2 tai 3, tai n on 0 ja m on 2. R⁴ ja R⁵ voivat olla kuten on määritelty kohdassa (a), jossa tapauksessa R⁴ on edullisesti C₁-C₆-alkyyli, esimerkiksi metyyli. R⁵ on edullisesti C₁-C₆-alkyyli, esimerkiksi metyyli tai etyyli, joko substituomattomana tai substituotuna päatehiiliatomissa yhdellä tai kahdella fenyyli-ryhmällä. Nämä fenyyli-ryhmät ovat vuorostaan substituomattomia tai substituoidut yhdellä tai kahdella metoksiryhmällä. R⁵ voi esimerkiksi olla difenylimetyyli-, 2-2-difenyylietyyli- tai 3,4-dimetoksifenetyyli-ryhmä. Vaihtoehtoisesti R⁴ ja R⁵ voivat olla, kuten on määritelty kohdassa (b). Kun
- 20 R⁴ ja R⁵ yhdessä muodostavat heterosyklisen renkaan (1), ovat R⁶ ja R⁷ tyypillisesti samoja ja ovat edullisesti vety tai metoksi tai muodostavat yhdessä metyleenidioksiryhmän. Kun R⁴ ja R⁵ yhdessä muodostavat heterosyklisen renkaan (2), Y on O tai -NR⁸, jossa R⁸ on edullisesti metyyli, fenyyli tai 3-trifluorimetyyli-fenyyli.

- 30 Kun R³ on kaavan (B) ryhmä, on Z edullisesti etenyyli, prop-1-enyyli tai prop-2-enyyli tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella C₁-C₆-alkoksiryhmällä, edullisesti metoksiryhmillä. Fenyyli-rengas on edullisesti 3,4-disubstituoitu metoksiryhmillä.

Kun R^3 on kaavan (C) ryhmä, on R^9 edullisesti metyyli, etyyli, pyrimidinyyli tai fenyyli, jolloin fenyyli on monosubstituoitu asemassa 2, 3 tai 4 C_1 - C_6 -alkoksilla, esimerkiksi metoksilla ja on edullisimmin 4-metoksifenyyli-ryhmä.

- 5 Kun R^1 on kaavan (D) ryhmä, ovat R^{10} ja R^{11} tyypillisesti samanlaisia ja edullisesti kumpikin on metyyli. Kun R^1 on kaavan (E) ryhmä, voi s olla 0, jossa tapauksessa ryhmällä on kaava $-(CH_2)_t-L$. Kaavassa (E) substituentit R^6 ja R^7 heterosyklisessä renkaassa ovat tyypillisesti samanlaisia ja ovat edullisesti kumpikin H tai metoksi tai muodostavat yhdessä metyleenidioksiryhmän.

10

Kaavan (I) ensimmäisessä suoritusmuodossa, jossa $t = \bar{1}$ ja $v = 0$, on R^1 vety ja R^2 on kaavan $-COR^3$ ryhmä, kuten edellä on määritelty, jossa R^3 on kaavan (A) ryhmä.

15

Toisessa kaavan (I) suoritusmuodossa R^2 on vety ja R^1 on ryhmä, jolla kaava $-COR^3$, kuten edellä on määritelty, jossa R^3 on ryhmä, jolla on kaava (A), ryhmä, jolla on kaava (B), jossa Z on etenyyli tai fenyyli substituoituna kahdella C_1 - C_6 -alkoksiryhmällä, tai ryhmä, jolla on kaava (C), jossa R^2 on metyyli, pyrimidinyyli tai fenyyli. Kahdella C_1 - C_6 -alkoksiryhmällä substituoitu fenyyli on edullisesti 3,4-dimetoksifenyyli.

20

Kaavassa (A) edellä selostetuissa ensimmäisessä ja toisessa suoritusmuodossa on edullista, että n on 0 ja m on 2 tai n on 1 ja m = 0, 1 tai 2, ja joko:

25

(a) R^4 on C_1 - C_6 -alkyyli ja R^5 C_1 - C_6 -alkyyli substituoituna pääte-C-atomissa kahdella substituoimattomalla fenyyli-ryhmällä tai yhdellä fenyyli-ryhmällä, joka on disubstituoitu C_1 - C_6 -alkoksiryhmällä; tai

30

(b) R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, heterosyklisen ryhmän, joka on kaavan (1) ryhmä, jossa R^6 ja R^7 kumpikin ovat H tai kumpikin on C_1 - C_6 -alkoksi tai jossa R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä metyleenidioksiryhmän; tai kaavan (2) ryhmä, jossa Y on O tai $-NR^8$, jossa R^8 on metyyli, fenyyli tai trifluorimetyylifenyyli; tai kaavan (3) tai (4) ryhmä.

35

R^4 on edullisesti metyyli ja R^5 on difenyylimetyyli tai 2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)etyyli tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä sen sijaan heterosyklisen renkaan (1), jossa R^6 ja R^7 ovat kumpikin H tai kumpikin on OMe tai ne muodostavat yhdessä metyleenidioksiryhmän.

Esimerkkejä edullisista kaavan (I) yhdisteistä ovat seuraavat:

- 1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyyli-
bentsoyyli)-4-(2-pyrimidyyli)piperatsiini (9022)
- 5 1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyyli-
bentsoyyli)-4-metyylipiperatsiinihydrokloridi (9052)
- 10 1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyyli-
bentsoyyli)-4-(4-metoksifenyyli)piperatsiinihydrokloridi (9071)
- N-allyyli-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyli-
deeni)metyylibentsamidi (9070)
- 15 N-(2-difenyylimetyylimetyyliaminoetyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-
2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9076)
- N-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-
2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9116)
- 20 N-(3,4-dimetoksifenetyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-
piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9117)
- N-(4-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)metyylifenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-me-
25 tyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9104)
- N-(2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-
diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9007)
- 30 N-(2-morfolinoetyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsi-
nyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9053)
- N-(4-morfolinofenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperat-
sinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9054)
- 35 N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolin-2-yyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsyli-
deeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9080)

N-(4-(1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-2-yyli)metyylifenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9096)

5 N-(4-(2-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9103)

N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9065)

10 N-(4-(2-(4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9049)

15 N-(4-(2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidino)etyyli)fenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9079)

N-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9006)

20 N-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9008)

25 N-(4-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)metyylifenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9064)

(3Z,6Z)-6-bentsylideeni-3-(4-(3-dimetyyliamino-2-hydroksipropoksi)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni)metyylibentsamidi (9023)

30 (3Z,6Z)-6-bentsylideeni-3-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9115)

35 N-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)fenyyli)-3-((3Z, Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9051)

N-(4-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)metyylifenyyli)-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9128)

N-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9136)

5 N-(2-(3,4-dimetoksifenetyyli)metyyliamino)etyyli-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9137)

N-(4-(2-(3,4-dimetoksifenetyyli)metyyliamino)etyyli)fenyyli-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9138)

10 N-(4-(2-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)etyyli)fenyyli)-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9083)

15 N-(4-(3-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)propyyli)fenyyli)-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi-hydrokloridi (9161)

N-(2-(2,2-difenyylietyyli)-metyyliaminoetyyli)-3-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9163)

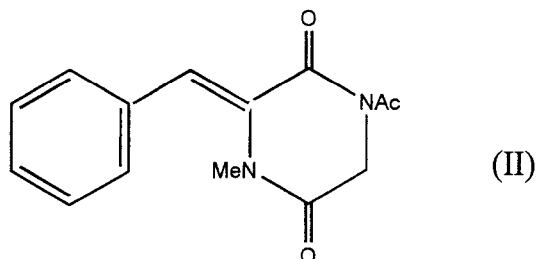
20 (3Z,6Z)-6-bentsylideeni-3-(4-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsyylioksi)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9176)

(3Z,6Z)-6-bentsylideeni-3-(3-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsyylioksi)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9177)

25 N-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyyli-fenyyli)-4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsamidi (9190)

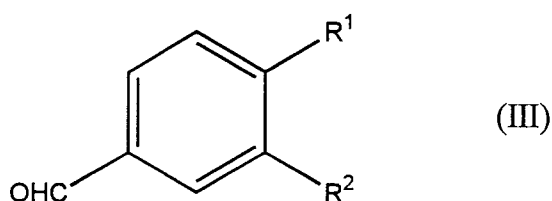
30 1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsoyyli)-4-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli)metyylipiperidiini (9200)

Kaavan (I) yhdisteitä valmistetaan menetelmällä, jossa 1-asetyyli-3-bentsylideeni-4-metyyli-2,5-piperatsiinidionia, jolla on kaava (II):



5

käsitellään aldehydillä, jolla on kaava (III):



- 10 jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnäollessa ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

- 15 Sopivia emäksiä ovat cesiumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydridi, kalium-t-butoksidi ja trietyyliamiini.

Sopivia orgaanisia liuottimia ovat dimetyyliformamidi (DMF), tetrahydrofuraani (THF) ja kalium-t-butoksidin tapauksessa t-butanoli ja sen seokset.

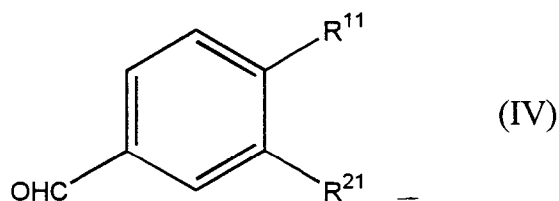
- 20 Kun DMF:ää käytetään liuottimena, on lämpötila tavallisesti $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja refluksointilämpötilan välillä, esimerkiksi $80 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}$, kun cesiumkarbonaattia käytetään emäksenä.

- 25 Kun natriumhydridiä tai kalium-t-butoksidia käytetään emäksenä, lämmitetään reaktioseosta tavallisesti $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta huoneenlämpötilaan tai $40\text{ }^{\circ}\text{C}$:een.

Reaktion kesto voi olla 1 - 4 tuntia, esimerkiksi 2 - 3 tuntia.

- 30 Kaavan (II) yhdiste voidaan valmistaa, kuten on selostettu alla olevassa vertailuesimerkissä 1. Kaavan (III) yhdisteitä voidaan valmistaa kaupallisesti saatavissa

- olevista lähtöaineista tavanomaisilla menetelmillä, jolloin erityinen lähtöaine ja käytetty menetelmä riippuvat aldehydin identiteetistä. Esimerkiksi kaavan (III) aldehydi, jossa toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vety ja toinen on kaavan $-COR^3$ ryhmä, kuten edellä on selostettu, voidaan valmistaa menetelmällä, jossa käsitellään kaavan (IV) yhdistettä:



- jossa toinen ryhmä R^{11} tai R^{21} on vety ja toinen on $-COOH$, $-COX$, jossa X on halogeeni, tai $-CO(OCOR')$, jossa R' on C_1-C_6 -alkyyli, amiinilla, jolla on kaava



- jossa R^3 on määritelty edellä, inertissä orgaanisessa liuottimessa, jolloin reaktio suoritetaan kytkentäaineen läsnäollessa, kun R^{11} tai R^{21} on $-COOH$.

- Sopivia kytkentäaineita käytettäväksi, kun R^{11} tai R^{12} on $-COOH$, ovat 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidi, 1-sykloheksyyli-3-(2-morfolinoetyyli)karbodi-imidimeto-p-tolueenisulfonaatti ja 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidi.

- Kun R^{11} tai R^{12} on ryhmä $-COX$ tai $-CO(OCOR')$, kuten edellä on määritelty, suoritetaan reaktio mahdollisesti emäksen, esimerkiksi tertiäärisen amiinin, kuten Et_3N :n, tai pyridiinin läsnäollessa. Liuotin on tällöin edullisesti dikloorimetaani.

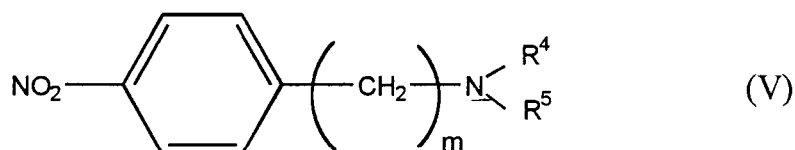
- Aktivoidut kaavan (IV) yhdisteet, joissa R^{11} tai R^{21} on $-COX$ tai $-CO(OCOR')$ voidaan valmistaa vastaavasta kaavan (IV) yhdisteestä, jossa R^{11} tai vastaavasti R^{21} on karboksiryhmä $-COOH$ tavanomaisin menetelmin, jotka ovat rutiininomaisia orgaanisessa synteesissä.

- Esimerkiksi yhdisteitä, joissa R^{11} tai R^{21} on $-COX$, voidaan valmistaa käsittelemällä karboksyyhdistettä halogenointiaineella, esimerkiksi kloorausaineella, kuten $SOCl_2$, PCl_3 , oksalyylikloridi tai PCl_5 .

Yhdisteitä, joissa R^{11} tai R^{21} on $-\text{CO}(\text{OCOR}')$, voidaan valmistaa käsittelemällä karboksyhydistettä $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyylihaloformiaatilla tertiäärisen amiinin läsnäollessa, esimerkiksi EtOCOCCl tai $\text{iBuOCOC}\text{Cl}$ Et_3N :n läsnäollessa. Tässä tapauksessa on yleensä sopivaa käsitellä saatua seosta suoraan amiinilla $\text{H} - \text{R}^3$.

5

Kun R^3 on kaavan (A) ryhmä, joka on määritelty edellä, jossa n on 1 ja v on 1, voidaan amiini $\text{H} - \text{R}^3$ valmistaa pelkistämällä vastaava kaavan (V) nitroyhdiste:

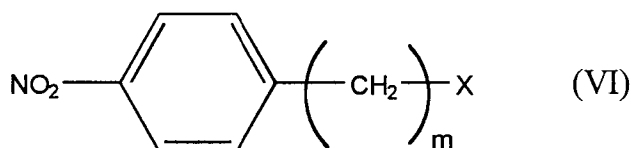


10

jossa m , R^4 ja R^5 on kuten edellä on määritelty kaavassa (A). Pelkistys suoritetaan edullisesti käyttäen rautajauhetta ja väkevää kloorivetyhappoa metanolissa, tavallisesti refluksoiden. Vaihtoehtoisesti voidaan pelkistys suorittaa käyttäen vetyä palladium-hiili-katalyytillä.

15

Kaavan (V) yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä alla olevan kaavan (VI) yhdistettä:



20

jossa m on kuten on määritelty kaavassa (V) ja X on halogeeni, amiinilla, jolla on kaava (VII):

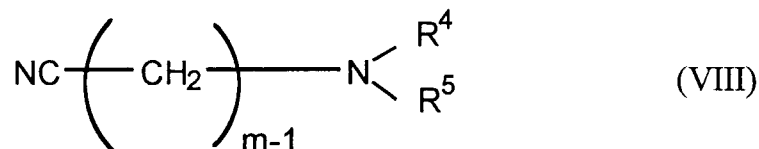


25

jossa R^4 ja R^5 ovat kuten on määritelty kaavassa (A), orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnäollessa. Orgaaninen liuotin on tavallisesti DMF tai asetonitriili ja emäs on tyypillisesti K_2CO_3 . Lämpötila on tavallisesti huoneenlämpötilan ja 100°C :n välillä, esimerkiksi $60 - 80^\circ\text{C}$. Reaktio kesto on tavallisesti 1 - 30 tuntia, esimerkiksi 2 - 24 tuntia, tyypillisesti noin 8 - 12 tuntia.

30

Kun R^3 on kaavan (A) ryhmä, joka on määritelty edellä, jossa n on 0 ja v on 1, voidaan amiini $H - R^3$ valmistaa pelkistämällä vastaava kaavan (VIII) nitrili:



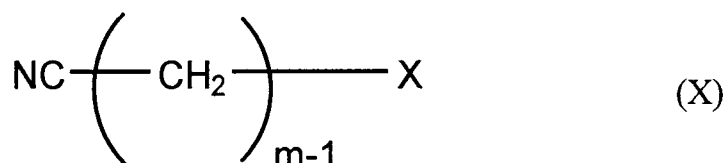
5

jossa m on 1, 2 tai 3 ja R^4 ja R^5 ovat kuten on määritelty edellä kaavassa (A). Pelkistys suoritetaan sopivasti $LiAlH_4$:llä etyleeniglykolidimetyylieetterissä lämpötilassa välillä 0 ja 40 °C, tavallisesti lämmittäen 0 °C:sta huoneenlämpötilaan, esimerkiksi 0 °C:sta 20 °C:een. Muita amiineja $H - R^3$ voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä käyttäen tunnettuja lähtöaineita tai ne ovat kaupallisesti saatavissa olevia tuotteita.

10

Kaavan (VIII) nitrili voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (VII) yhdistettä, joka on määritelty edellä, yhdisteellä, jolla on kaava (X):

15



20

jossa X on halogeeni ja m on kuten on määritelty kaavassa (VIII), orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnäollessa. Liuotin on sopivasti asetonitrili. Emäs voi esimerkiksi olla K_2CO_3 . Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimen refluksointilämpötilassa 1 - 30 tunnin aikana, esimerkiksi 1 - 20 tunnin aikana.

Kaavan (III) aldehydi, jossa R^1 on kaavan (D) ryhmä, voidaan valmistaa käsittelemällä yhdistettä, jolla on kaava (XI):

25



amiinilla, jolla on kaava $H - N(R^{10})(R^{11})$, jossa R^{10} ja R^{11} tarkoittavat samaa kuin kaavassa (D), sopivassa liuottimessa. Tällainen liuotin on vesipitoinen THF.

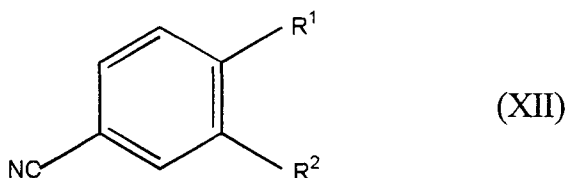
30

Kaavan (XI) yhdiste voidaan vuorostaan valmistaa käsittelemällä 4-hydroksibentsal-

dehydiä 1,5M natriumhydroksidilla ja sen jälkeen epikloorihydriinillä. Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti noin 50 °C:ssa noin 5 tuntia.

- 5 Kaavan (III) aldehydi, jossa R^1 on kaavan (E) ryhmä, jossa r on 2 (yhdiste 5.1) voidaan valmistaa, kuten on selostettu seuraavassa vertailuesimerkissä 5. Vastaavia aldehydejä, joissa r kaavassa (E) on 1 tai 3, voidaan valmistaa analogisella prosessilla korvaamalla lähtöaineena käytetty 4-(2-bromietyyli)bentsoehappo 4-bromimetylibentsoehapolla tai 4-(3-bromipropyli)bentsoehapolla.

- 10 Kaavan (III) aldehydi voidaan myös valmistaa käsittelemällä vastaavaa kaavan (XII) nitriliä:



- 15 muurahaishapolla ja Raney-nikkelillä, kuten esimerkiksi on selostettu alla olevassa vertailuesimerkissä 7.

- 20 Kaavan (I) yhdisteet voidaan muuntaa farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi ja suolat voidaan muuntaa vapaaksi yhdisteeksi tavanomaisilla menetelmillä. Sopivia suoloja ovat suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä epäorgaanisista hapoista ovat kloorivetyhappo, rikkihappo ja ortofosforihappo. Esimerkkejä orgaanisista hapoista ovat p-tolueenisulfoni-happo, metaanisulfonihappo, limahappo ja meripihkahappo.

- 25 Usealle lääkkeelle vastustuskykyiset syöpäsolut, joita kutsutaan MDR-soluiksi, alentavat solunsisäistä lääkekertymää verrattuna vastaaviin lääkeaineherkkiin soluihin. Tutkimuksissa, joissa käytetään in vitro -johdettuja MDR-solulinjoja, on ilmennyt, että MDR usein liittyy plasmamembraaniglykoproteiinin (P-gp) lisääntyneeseen ekspressioon, jolla on lääkeainetta sitovia ominaisuuksia. P-gp:n ajatellaan toimivan poistopumppuna monille hydrofobisille yhdisteille, ja P-gp-klooneilla suoritetuissa transfektiotutkimuksissa on ilmennyt, että sen liikaekspressio voi edistää MDR-fenotyyppiä soluilla, ks. esimerkiksi Ann. Rev. Biochem 58 137-171 (1989).

Normaalikudoksissa P-gp:n päätehtävänä on kuljettaa solunsisäisiä myrkkyyä solusta. On olemassa todisteita, jotka viittaavat siihen, että P-gp:n liikaekspressiolla voi olla kliininen osuus monilääkevastustuskyvyssä. Kohonneita P-gp mRNA- tai proteiinitasoja on havaittu ihmisen useissa syöpätyypeissä, kuten leukemiassa, lymfoomassa, sarkoomassa ja karsinoomassa. Joissakin tapauksissa on itse asiassa P-gp-tasojen havaittu kohonneen kasvainkoepaloissa, jotka on saatu oireiden lievennyttyä kemoterapiassa.

P-gp-funktion inhibitiio P-gp-välitteisessä MDR:ssä on osoitettu johtavan syövänvastaisen aineen kerääntymiseen soluihin. Esimerkiksi Verapamilin, tunnetun kalsiumkanavablokkaajan, on osoitettu herkistävän MDR-soluja Vinca-alkaloideille in vitro ja in vivo, Cancer Res., 41, 1967-1972 (1981). Ehdotettu vaikutusmekanismi käsittää kilpailun syövänvastaisen aineen kanssa sitoutumisessa P-gp:hen. Lukuisia rakenteellisesti erilaisia resistenssiä modifioivia aineita, jotka toimivat tällä mekanismilla, on selostettu, kuten tamoksifeenia (Nolvadex:ICI) ja sen tapaisia yhdisteitä ja syklosporiini A:ta ja johdannaisia.

Kaavan I yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla (tästä lähtien "esillä olevilla yhdisteillä") on havaittu biologisissa testeissä olevan aktiviteettia moduloitaessa monilääkeresistenssiä. Tulokset on esitetty esimerkissä 3. Esillä olevia yhdisteitä voidaan sen vuoksi käyttää monilääkevastustuskykyä modifioivina aineina, myös nimitetty resistenssiä modifioiviksi aineiksi tai RMA:iksi. Esillä olevat yhdisteet voivat moduloida, esimerkiksi alentaa tai eliminoida, monilääkeresistenssiä.

Esillä olevia yhdisteitä voidaan sen vuoksi käyttää menetelmässä, jossa tehostetaan sellaisen aineen sytotoksisuutta, joka on sytotoksinen syöpäsolulle. Tällaisessa menetelmässä esimerkiksi annetaan yhtä esillä olevaa yhdistettä syöpäsoluun samalla kun syöpäsolu asetetaan alttiiksi kyseiselle sytotoksiselle aineelle. Siten voidaan kemoterapeuttisen tai antineoplastisen aineen terapeuttista vaikutusta tehostaa. Syöpäsolun monilääkevastustuskykyä sytotoksiselle aineelle voidaan kemoterapian aikana alentaa tai eliminoida se.

Esillä olevia yhdisteitä voidaan myös käyttää menetelmässä taudin hoitamiseksi, jossa kyseisellä patogeenilla on monilääkeresistenssi, esimerkiksi malarian (Plasmodium falciparum), tuberkuloosin, leishmanintaudin ja amebadysentrian monilääkeresistentit muodot. Tässä menetelmässä esimerkiksi annetaan yhtä esillä olevaa yhdistettä (erikseen, samanaikaisesti tai peräkkäin) lääkkeen kanssa, jolle ky-

seinen patogeeni on monilääkeresistentti. Siten lääkeaineen terapeuttista vaikutusta voidaan tehostaa.

Ihmis- tai eläinpotilaan, jolla on kasvain, resistenssiä kemoterapeuttiselle aineelle voidaan hoitaa menetelmällä, jossa annetaan jotakin esillä olevista yhdisteistä. Esillä olevaa yhdistettä annetaan mainitun kemoterapeuttisen aineen sytotoksisuutta tehostava määrä. Esimerkkejä kemoterapeuttisista tai antineoplastisista aineista, jotka ovat edullisia esillä olevan keksinnön yhteydessä, ovat Vinca-alkaloidit, kuten vinkristiini ja vinblastiini; antrasykliiniantibiootit, kuten daunorubisiini ja doksorubisiini; mitoksantroni; aktinomysiini D; taksaanit, esimerkiksi taksoli; epipodofyllostoksiinit, esimerkiksi etoposidi ja plikamysiini.

Ihmis- tai eläinpotilasta, joka kärsii taudista, jossa vastaava patogeeni on monilääkeresistentti, voidaan lisäksi hoitaa vapaaksi resistenssistä terapeuttiselle aineelle menetelmällä, jossa annetaan esillä olevaa yhdistettä.

Esimerkkejä tällaisista sairauksista ovat malarian (*Plasmodium falciparum*), tuberkuloosin, leishmanintaudin ja amebadysentrian monilääkeresistentit muodot.

MDR-modulaattoreita voidaan myös käyttää lääkkeiden siirtämiseen veri-aivoesteen yli ja AIDSin ja AIDSiin liittyvien oireyhtymien hoitamiseen. Esillä olevia yhdisteitä voidaan sen vuoksi käyttää menetelmässä, jossa lääkkeiden siirtyminen veri-aivoesteen yli tehdään mahdolliseksi, ja hoidettaessa AIDSia tai AIDSiin liittyviä oireyhtymiä. Ihmis- tai eläinpotilasta, joka tällaista hoitoa tarvitsee, voidaan käsitellä menetelmällä, jossa annetaan jotakin esillä olevista yhdisteistä.

Esillä olevia yhdisteitä voidaan antaa lukuisina annosmuotoina, esimerkiksi suun kautta, kuten tabletteina, kapsleina, sokeri- tai kalvopäällysteisinä tabletteina, nesteliuoksina tai suspensioina tai parenteraalisesti, esimerkiksi lihakseen, intravenoosisesti tai ihon alle. Esillä olevia yhdisteitä voidaan siksi antaa ruiskeena tai infuusiona.

Annos riippuu lukuisista tekijöistä, mukaan luettuna potilaan ikä, paino ja tila ja antotapa. Tavallisesti kuitenkin sovellettu annos kuhunkin antotapaan, kun yhdistettä annetaan yksinään täysikasvuiselle ihmiselle, on 0,001-50 mg/kg, tavallisimmin 0,01-5 mg/kg kehonpainoa. Tällainen annos voidaan esimerkiksi antaa 1-5 kertaa päivässä bolus-tiputuksena, useita tunteja kestäväenä tiputuksena ja/tai toistuvana administraationa.

Kaavan I piperatsiinidionijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola formuloidaan käytettäväksi lääkeaineena tai eläinlääkintäseoksena, joka sisältää myös farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimennusainetta. Seoksia valmistetaan tavallisesti tavanomaisilla menetelmillä ja annetaan

5 farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti sopivassa muodossa. Siten aikaansaadaan aine, jota voidaan käyttää monilääkeresistenssimodulaattorina ja joka sisältää jotakin esillä olevista yhdisteistä.

Kiinteät oraaliset muodot voivat esimerkiksi sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen

10 kanssa laimennusaineita, kuten laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia, selluloosaa, maissi- tai perunatärkkelystä; voiteluaineita, kuten piidioksidia, talkkia, steariinihappoa, magnesium- tai kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleeniglykoleja; sideaineita, kuten tärkkelystä, arabikumia, gelatiinia, metyyliiselluloosaa, karboksimeytyyliiselluloosaa tai polyvinyylipyrrolidonia; hienonnusaineita, kuten tärkkelystä, algiiniini-

15 happoa, alginaatteja tai natriumtärkkelysglykolaattia; poreseoksia; väriaineita, makeutusaineita; kostutusaineita, kuten lesitiiniä, polysorbaatteja ja lauryylisulfaatteja. Tällaiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetuilla tavoilla esimerkiksi sekoittamalla, granuloimalla, tabletoimalla, päällystämällä sokerilla tai kalvopäällystysprosesseilla.

Oraalisesti annettavat nestedispersiot voivat olla siirappeja, emulsioita ja suspensioita. Siirapit voivat sisältää kantajana esimerkiksi sakkaroosia tai sakkaroosia glyserolin ja/tai mannitolin ja/tai sorbitolin kanssa. Sokeritautipotilaille tarkoitetut siirapit

20 voivat erityisesti sisältää kantajina ainoastaan sellaisia tuotteita, esimerkiksi sorbitolia, jotka eivät metabolisoidu glukoosiksi tai jotka ainoastaan vähäisessä määrin metabolisoituvat glukoosiksi. Suspensiot ja emulsiot voivat sisältää kantajana esimerkiksi luonnonkumia, agaria, natriumalginaattia, pektiiniä, metyyliiselluloosaa, karboksimeytyyliiselluloosaa tai polyvinyylialkoholia.

Lihasuiskesuspensiot tai -liuokset voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa, kuten steriiliä vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, kuten propyleeniglykolia, ja haluttaessa sopivan määrän lidokaiinihydrokloridia. Jotkin esillä olevista yhdisteistä ovat liukenemattomia veteen. Tällaiset yhdisteet voidaan kapseloida liposomeihin.

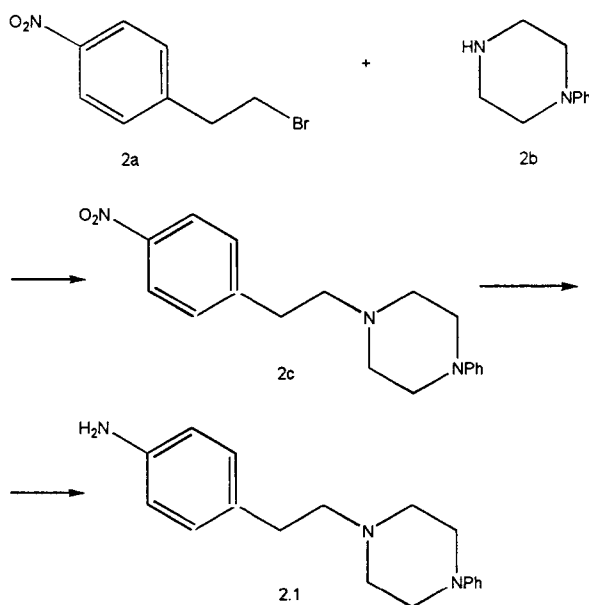
35 Keksintö selostetaan yksityiskohtaisemmin seuraavissa esimerkeissä.

Vertailuesimerkki 1: 1-asetyyli-3-bentsylideeni-4-metyyli-2,5-piperatsiinidioni

1,4-diasetyyli-2,5-piperatsiinidionia (jota Marcuccio ja Elix ovat selostaneet julkaisussa Aust. J. Chem, 1984, 37, 1791) (25,0 g, 126 mmol) käsiteltiin
 5 130 °C:ssa DMF:ssä (220 ml) trietyyliamiinilla (17,6 ml, 126 mmol) ja bentsaldehydillä (13,0 ml, 126 mmol). Neljän tunnin jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin EtOAc:hen (100 ml) ja pestiin 3 kertaa suolaliuksella. Tässä vaiheessa mahdollisesti muodostunut kiintoaine poistettiin suodattamalla. Suodate kuivatettiin (MgSO₄) ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös uudelleen-
 10 kiteytettiin EtOAc/heksaanista, jolloin saatiin 11,78 g (38 %) 1-asetyyli-3-bentsylideeni-2,5-piperatsiinidionia.

Viimeksi mainittua yhdistettä käsiteltiin NaH:lla ja MeI:llä DMF/THF:ssä (1:5) lämpötilassa 0 °C ja annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, jolloin saatiin otsikon
 15 yhdistettä 57-prosenttisena saantona.

Vertailuesimerkki 2: Amiinien H - R³ valmistus substituoidun nitrobentseenin kautta



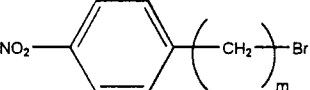
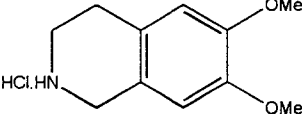
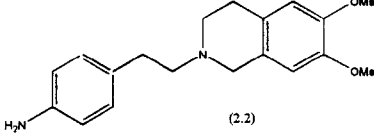
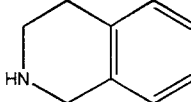
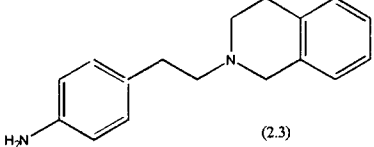
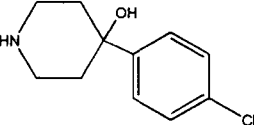
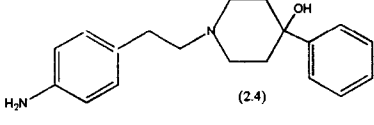
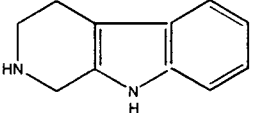
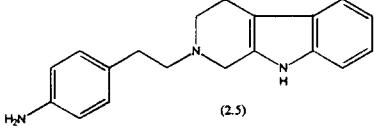
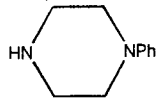
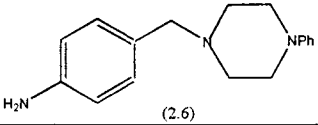
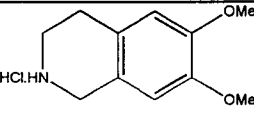
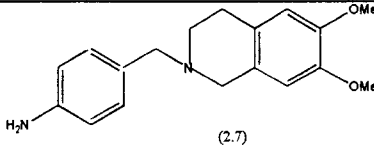
20

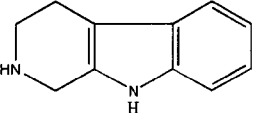
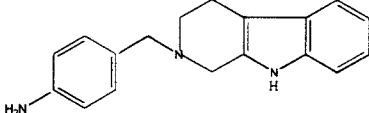
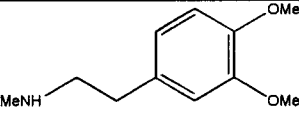
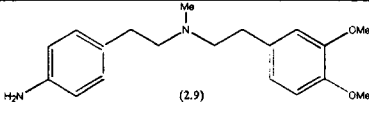
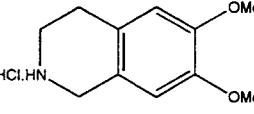
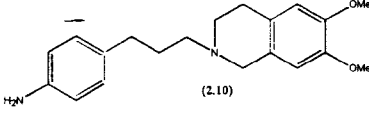
4-bromietyylinitrobentseeniä (2a) käsiteltiin 1-fenyylipiperatsiinilla (2b) K₂CO₃:n läsnäollessa DMF:ssä 80 °C:ssa 8 tuntia. Yhdistettä 2c saatiin 58-prosenttisena saantona. 2c pelkistettiin sen jälkeen käsittelemällä rautajauheella ja väkevällä
 25 HCl:llä MeOH:ssa refluksoiden 3 tuntia. Haluttua amiinia 2.1 saatiin 40-prosenttisena saantona.

- Seuraten analogista synteesitietä, mutta käyttäen tarpeen vaatiessa 4-bromimetyyli-nitrobentseeniä tai 4-(3-bromipropyli)nitrobentseeniä 4-(2-bromietyyli)nitrobentseenin (2a) sijasta ja korvaamalla 4-fenyyli-piperatsiini (2b) sopivalla kaavan (VII) yhdisteellä, valmistettiin vielä taulukossa 1 esitetyjä amiineja H - R³. Näiden
- 5 lisäamiinien valmistuksessa kussakin vaiheessa käytetyt olosuhteet ovat, kuten on selostettu edellä amiinille 2.1, lukuunottamatta amiinia 2.9, jossa pelkistysvaihe suoritettiin käyttäen vetyä 3,5 atmosfäärissä palladium-hiilellä etanolissa. Tätä pelkistystä suoritettiin 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Amiinin 2.4 tapauksessa toteutettiin nitroryhmän pelkistys hydraamalla 4-kloorifenyyli-ryhmä amiiniksi 2.4.

10

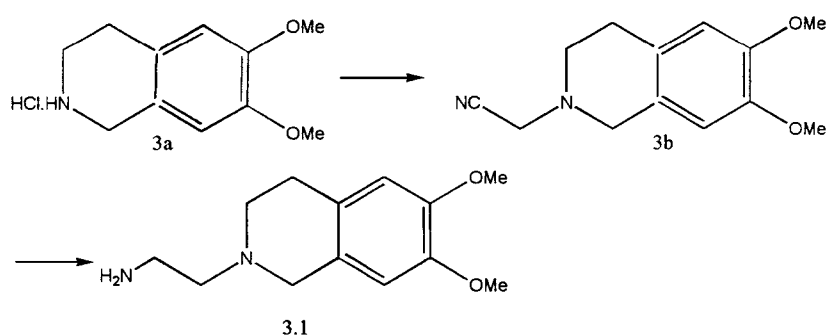
TAULUKKO 1

Yhdiste (VI)  jossa m on:	Yhdiste (VII)	Amiini H-R ³ (Numero)
2		
2		
2		
2		
1		
1		

TAULUKKO 1 jatkuu		
1		
2		
3		

Vertailuesimerkki 3: Amiinien H - R³ valmistus substituoidun nitrilin kautta

5

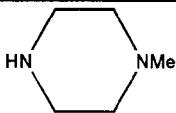
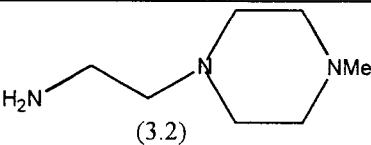
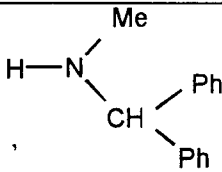
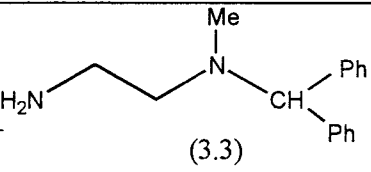
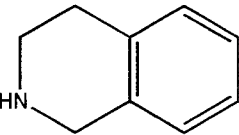
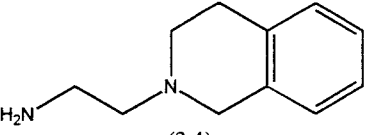
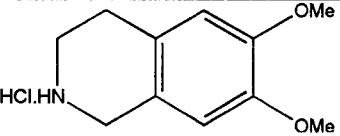
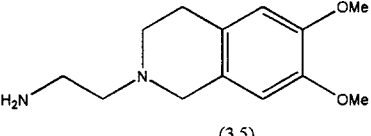
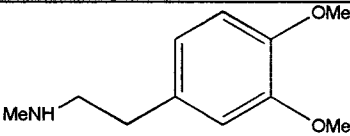
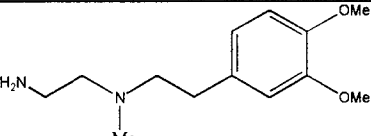


10 6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia (3a) käsiteltiin kloori-asetonitrilillä K_2CO_3 :n läsnäollessa asetonitrilissä refluksoiden 24 tuntia. Yhdiste 3b saatiin 92-prosenttisenä saantona. 3b:tä käsiteltiin sen jälkeen $LiAlH_4$:llä etyleeniglykolidimetyylieetterissä huoneenlämpötilassa yön yli. Lämpötila nostettiin $40\text{ }^\circ\text{C}$:een ja reaktiota jatkettiin 30 minuuttia. Haluttu amiini 3.1 saatiin 98-prosenttisenä saantona.

15

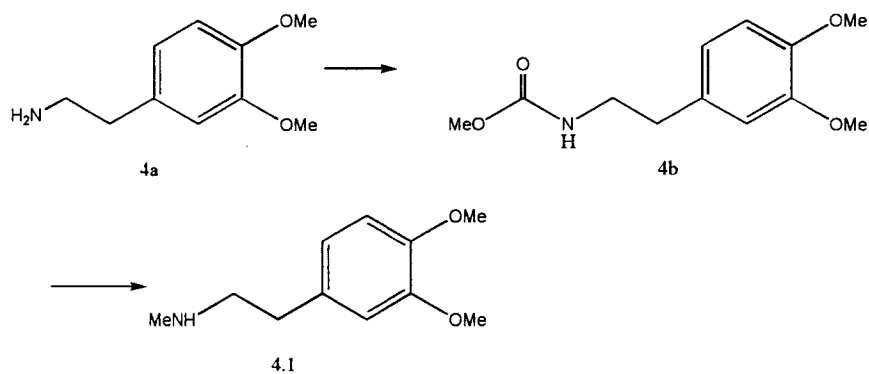
Seuraten analogista synteesitietä, mutta modifioimalla tarvittaessa ensimmäisen vaiheen olosuhteita ja korvaamalla yhdiste 3a sopivalla kaavan (VII) yhdisteellä, valmistettiin vielä taulukossa 2 lueteltuja amiineja H - R³:

TAULUKKO 2

Kaavan (VII) yhdiste	Ensimmäisen vaiheen olosuhteet	Amiini H - R ³ (Numero)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN, CH ₃ CN refluksointi 20 h	 (3.2)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN, CH ₃ CN refluksiointi, 24 h	 (3.3)
	K ₂ CO ₃ ClCH ₂ CN, CH ₃ CN refluksointi 24 h	 (3.4)
	K ₂ CO ₃ ClCH ₂ CN, CH ₃ CN refluksointi 24 h	 (3.5)
	K ₂ CO ₃ , ClCH ₂ CN CH ₃ CN refluksointi 4 h	 (3.6)

Vertailuesimerkki 4: Amiinien H - R³ lisävalmistus 1 (3,4-dimetoksifenyli)metyyliamiini

5



2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyliamiinia (4a) käsiteltiin MeOCOC₂H₅:lla trietyyliamiinin läsnäollessa CH₂Cl₂:ssa -78 °C:ssa ja annettiin lämmettä 0 °C:een yön yli.

10

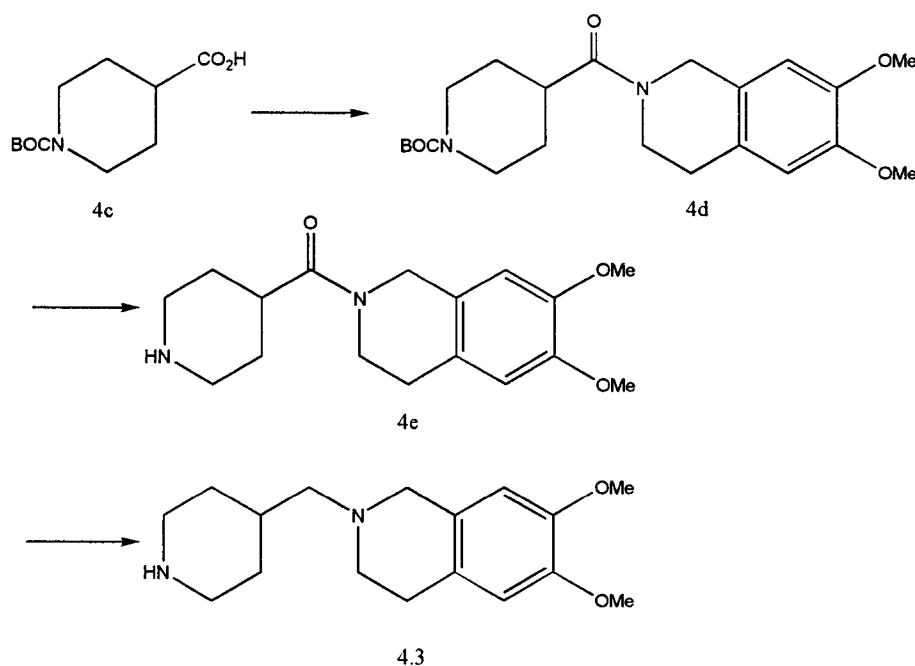
Yhdistettä 4b saatiin 9-prosenttisena saantona. 4b käsiteltiin LiAlH_4 :llä THF:ssä $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa ja annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yön yli. Yhdistettä 4.1, joka on vertailuesimerkissä 2 yhdisteen 2.9 valmistukseen käytetty lähtöaineamiini, saatiin 91-prosenttisena saantona.

5

2. $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}-\text{CH}_2\text{CHPh}_2$

2,2-difenyylietyyliamiinia käsiteltiin $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$:lla Et_2O :ssa $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa tunnin. Saatua yhdistettä $(\text{Ph})_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHCOCF}_3$, jota saatiin kvantitatiivisena saantona, käsiteltiin KH :lla THF:ssä $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa ja sen jälkeen MeI :llä ja 18-Cu-Ni-Zn-6-lejeeringillä huoneenlämpötilassa 24 tuntia, jolloin saatiin $(\text{Ph})_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NMeCOCF}_3$ 91-prosenttisena saantona. Jälkimmäistä yhdistettä käsiteltiin 2M NaOH :lla metanolissa refluksoiden 2 tuntia, jolloin saatiin $(\text{Ph})_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{NHMe}$ 81-prosenttisena saantona, jota vuorostaan käsiteltiin klooriasetonitriilillä, K_2CO_3 :n läsnäollessa asetonitriilissä refluksoiden 24 tuntia, jolloin saatiin $(\text{Ph})_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NMe}-\text{CH}_2\text{CN}$ 83-prosenttisena saantona. Pelkistämällä tämä yhdiste LiAlH_4 :llä etyleeniglykolidimetyylieetterissä huoneenlämpötilassa 2 tuntia saatiin otsikon amiinia, joka on yhdiste 4.2, 90-prosenttisena saantona.

3. Amiini 4.3

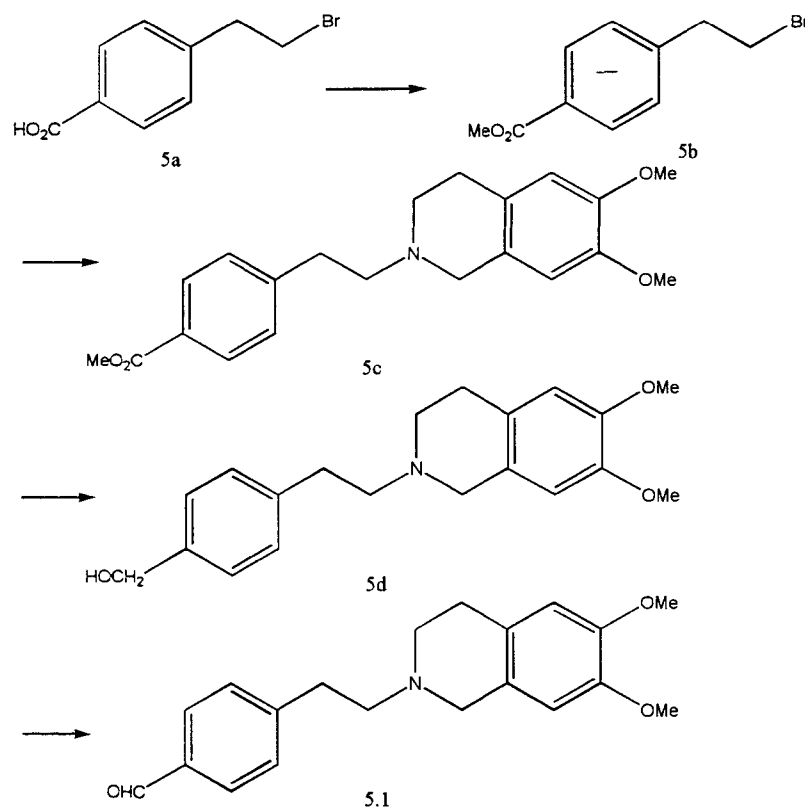


Yhdistettä 4c käsiteltiin 6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinilla CH_2Cl_2 :ssa $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidin ja trietyyliamiinin läsnäollessa.

25

Liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yön yli. Yhdistettä 4d, jota saatiin 93-prosenttisena saantona, käsiteltiin trifluorietikkahapolla dikloorimetaanissa huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Yhdistettä 4e saatiin 10-prosenttisena saantona trituroinnin jälkeen asetonilla. Yhdistettä 4e käsiteltiin LiAlH_4 :llä THF:ssä 10 °C:ssa ja jätettiin yön yli lämpiämään huoneenlämpötilaan. Yhdistettä 4.3 saatiin 75-prosenttisena saantona.

Vertailuesimerkki 5: Aldehydin 5.1 valmistus



10

15

20

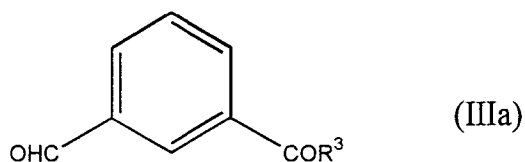
Yhdistettä 5a käsiteltiin ylimäärällä CH_2N_2 :ta THF:ssä 0 °C:ssa 7 tuntia. 5b saatiin 98-prosenttisena saantona. Yhdistettä 5b käsiteltiin sen jälkeen 6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridilla DMF:ssä K_2CO_3 :n läsnäollessa huoneenlämpötilassa 5 päivää, jolloin saatiin 5c 56-prosenttisena saantona. Yhdiste 5c pelkistettiin käsittelemällä LiAlH_4 :llä THF:ssä huoneenlämpötilassa tunnin ajan, jolloin saatiin 5d (80-prosenttinen saanto), jota vuorostaan käsiteltiin pyridinium-kloorikromaatilla (PCC) puskuroituna NaOAc:llä CH_2Cl_2 :ssa huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Yhdistettä 5.1 saatiin 25-prosenttisena saantona.

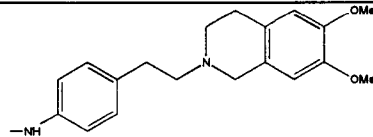
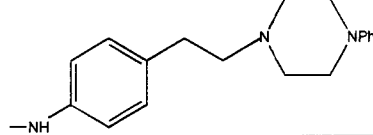
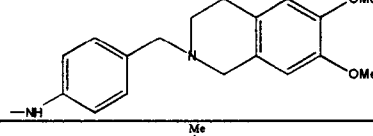
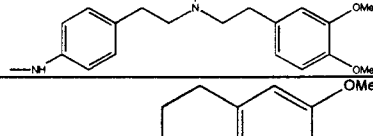
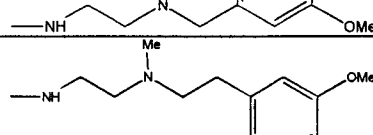
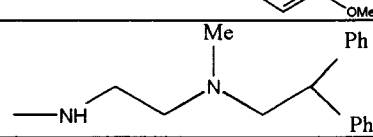
Vertailuesimerkki 6: Kaavan (III) aldehydien valmistus

Menetelmä 1

- 5 Seuraavassa taulukossa 3 lueteltuja kaavan IIIa aldehydejä valmistettiin käsittelemällä 3-formyylibentsoehappoa sopivalla amiinilla H - R³ (vertailuesimerkissä 2 tai 3 valmistettu yhdiste) CH₂Cl₂:ssa 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidin läsnäollessa 0 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yön yli.

10 TAULUKKO 3: Kaavan IIIa aldehydit



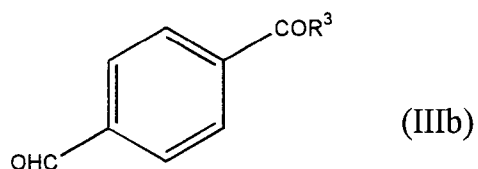
Aldehydinumero	R ³	Vastaava amiini H - R ³
6.1		2.2
6.2		2.1
6.3		2.7
6.4		2.9
6.5		3.5
6.6		3.6
6.29		4.2

Menetelmä 2

5 Taulukossa 4 myöhemmin lueteltuja kaavan IIIb aldehydejä valmistettiin käsittelemällä 4-formyylibentsoyylikloridia sopivalla amiinilla H - R³ CH₂Cl₂:ssa trietyyliamiinin läsnäollessa 0 °C:ssa. Aldehydin 6.32 tapauksessa käytettiin 4-

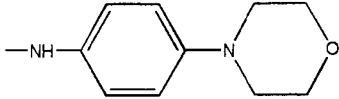
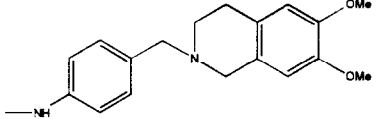
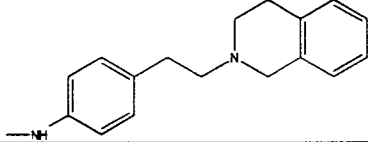
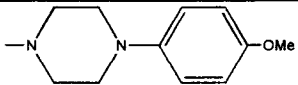
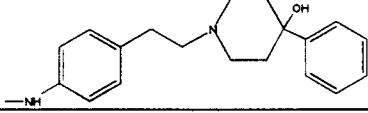
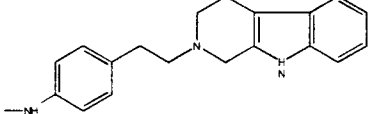
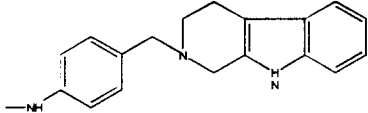
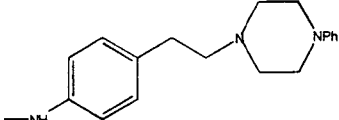
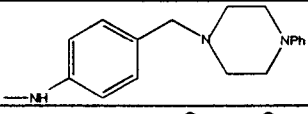
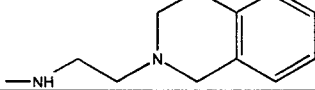
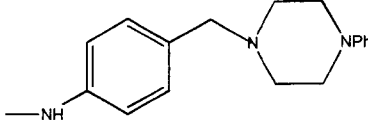
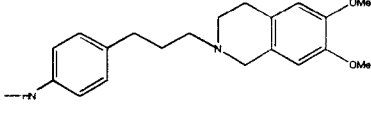
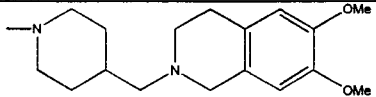
10 karboksibentsaldehydiä 4-formyylibentsoyylikloridin sijasta ja 2-kloori-1-pyridiniumjodidia oli lisäksi läsnä reaktioseoksessa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yön yli. Kukin amiini oli joko vertailuesimerkeissä 2 ja 3 valmistettu yhdiste tai kaupallisesti saatavana oleva tuote.

TAULUKKO 4: Kaavan IIIb aldehydit



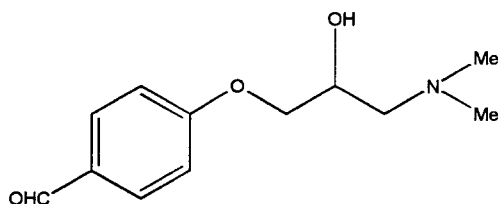
15

Aldehydinumero	R ³	Vastaava amiini H - R ³
6.7		2.2
6.8		3.2
6.9		3.1
6.10		Kauppatuote
6.11		Kauppatuote
6.12		Kauppatuote
6.13		Kauppatuote

6.14		Kauppatuote
6.15		2.7
6.16		2.3
6.17	$\text{—NH—CH}_2\text{CH=CH}_2$	Kauppatuote
6.18		Kauppatuote
6.19	$\text{NH—CH}_2\text{CH}_2\text{—N(Me)—CHPh}_2$	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		Kauppatuote
6.27		2.10
6.32		4.3

Menetelmä 3

- Käsittelemällä edellä määritellyn kaavan (XI) yhdistettä THF:ssä HNMe₂-
 vesiliuoksella huoneenlämpötilassa noin 2 tuntia valmistettiin seuraava kaavan (III)
 5 aldehydi 91-prosenttisenä saantona:

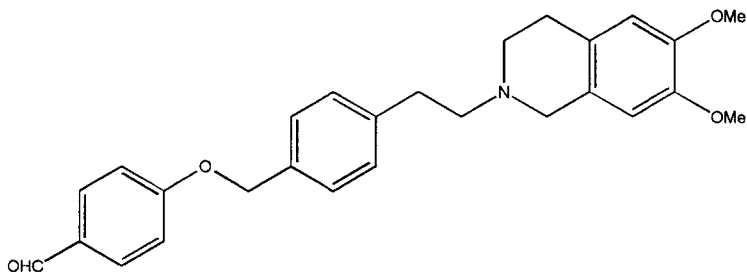


6.28

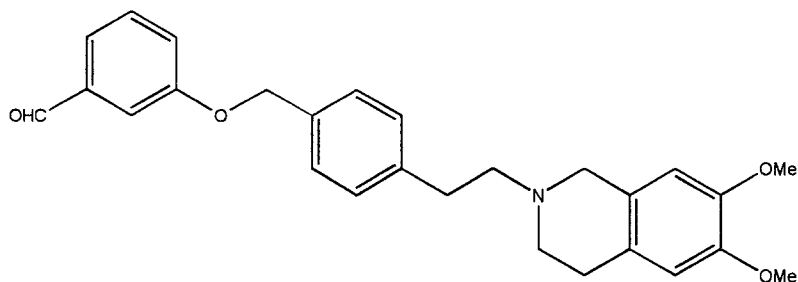
10

Menetelmä 4

- Yhdistettä 5d, jota on selostettu vertailuesimerkissä 5, käsiteltiin 4-hydroksibentsi-
 aldehydillä THF:ssä 0 °C:ssa trifenyylifosfiinin ja dietyyliatsodikarboksylaatin
 15 läsnäollessa, jolloin saatiin seuraava kaavan (III) aldehydi 40-prosenttisenä
 saantona:



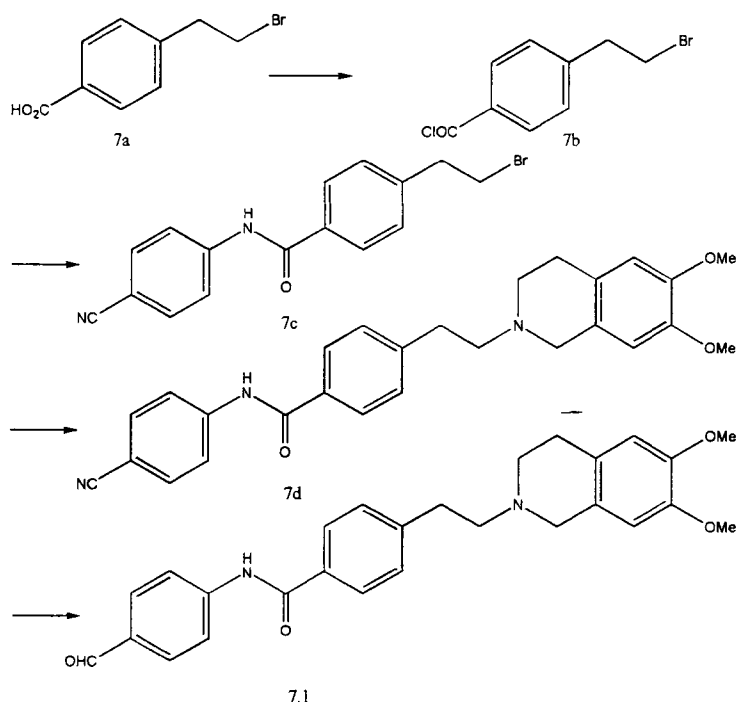
- Edellä oleva menetelmä toistettiin, mutta käyttäen 3-hydroksibentsaldehydiä 4-
 20 hydroksibentsaldehydin sijasta. Valmistettiin alla oleva kaavan (III) aldehydi 50-
 prosenttisenä saantona.



6.31

25

Vertailuesimerkki 7: Aldehydin 7.1 valmistus



- 5 7a:ta käsiteltiin ylimäärällä SOCl_2 :ta ja katalyyttisellä määrällä DMF:ää toluenissa refluksoiden 4 tuntia. Saatua yhdistettä 7b käsiteltiin 4-aminobentsonitriilillä CH_2Cl_2 :ssa trietyyliamiinin läsnäollessa $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan yön yli. Liekkikromatografoimalla (1:1 heksaani/etyyliasetatti) saatiin 7c 39-prosenttisena saantona, jota käsiteltiin 6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinilla K_2CO_3 :n läsnäollessa asetonitriilissä refluksoiden 18 tuntia. Liekkikromatografoimalla (10-prosenttinen metanoli etyyliasetaatissa) saatiin 7d 25-prosenttisena saantona. 7d:tä käsiteltiin muurahaishapolla ja Raney-nikkelin 50-prosenttisella vesiliitteellä refluksoiden 2 tuntia. Aldehydiä 7.1 saatiin 71-prosenttisena saantona.

15

Esimerkki 1: Kaavan (I) yhdisteiden valmistus

- 20 Käsittelemällä 1-asetyyli-3-bentsylideeni-4-metyyli-2,5-piperatsiinidionia, jota on selostettu vertailuesimerkissä 1, jossakin vertailuesimerkeissä 5, 6 tai 7 valmistetulla aldehydillä DMF:ssä Cs_2CO_3 :n läsnäollessa lämpötilassa, joka on $80 - 90\text{ }^\circ\text{C}$, valmistettiin taulukossa 5 lueteltuja kaavan (I) yhdisteitä:

TAULUKKO 5

Aldehydinumero	Kaavan (I) yhdiste
6.7	9006
6.8	9007
6.9	9008
6.10	9022
6.28	9023
6.11	9049
6.1	9051
6.12	9052
6.13	9053
6.14	9054
6.15	9064
6.16	9065
6.17	9070
6.18	9071
6.19	9076
6.20	9079
6.21	9080
6.2	9083
6.22	9096
6.23	9103
6.24	9104
5.1	9115
6.25	9116
6.26	9117
6.3	9128
6.5	9136
6.6	9137
6.4	9138
6.27	9161
6.29	9163
6.30	9176
6.31	9177
7.1	9190
6.32	9200

- Yhdisteitä 9052, 9071, 9076, 9116, 9104, 9053, 9054, 9064 ja 9051 muunnettiin viimeisessä vaiheessa niiden hydrokloridisuoloiksi kuplittamalla kaasumaista HCl:ää kunkin yhdisteen THF-liuoksen läpi. (Näillä yhdisteillä käytettiin
- 5 hydrokloridisuolaa mieluummin kuin vapaata emästä esimerkissä 3 selostetussa biologisessa testauksessa.)

Esimerkki 2: Farmaseuttinen seos

- 10 Tabletteja, joista kukin painaa 0,15 g ja jotka sisälsivät 25 mg keksinnön mukaista yhdistettä, voidaan valmistaa seuraavasti:

Seos 10 000 tabletille

keksinnön mukainen yhdiste (250 g)

- 15 laktoosi (800 g)

maissitärkkelys (415 g)

talkkijauhe (30 g)

magnesiumstearaatti (5 g)

- 20 Keksinnön mukainen yhdiste, laktoosi ja puolet maissitärkkelyksestä sekoitetaan. Seos pakotetaan sen jälkeen 0,5 mm:n seulan läpi. Maissitärkkelystä (10 g) suspendoidaan lämpimään veteen (90 ml). Saatua tahnaa käytetään jauheen granuloimiseen. Granulaatti kuivataan ja rikotaan pieniksi fragmenteiksi seulalla, jonka koko on 1,4 mm. Loppuosa tärkkelyksestä, talkista ja magnesiumstearaatista
- 25 lisätään, sekoitetaan huolellisesti ja muodostetaan tableteiksi.

Esimerkki 3: Kaavan 1 yhdisteiden testaaminen MDR:n modulaattoreina

Aineet ja menetelmät

- 30 EMT6-hiiren nisäsyöpäsolulinjaa ja MDR-resistenttiä alalinjaa AR 1.0 viljeltiin RPMI 1640 -väliaineessa, jossa oli 10 % syntymättömän vasikan seerumia ja 2 mM glutamiinia, 37 °C:ssa 5-prosenttisessa CO₂:ssa. Soluja johdettiin välillä 1 200:ssa ja välillä 1 2000:ssa parentaalisolulinjan tapauksessa ja välillä 1 20:ssä ja välillä 1
- 35 200:ssa MDR-resistentin alalinjan tapauksessa trypsinisaation jälkeen (0,25 % trypsiiniä, 0,2 gl⁻¹, EDTA).

1. Lääkkeen akkumulaatioanalyysi

AR 1.0 -soluja ympättiin 96-koloisiin valoa läpäisemättömiin viljelylevyihin (Canberra Packard). Analyysiväliaine sisälsi tritioitua daunorubisiinia (DNR), sytoksista ainetta ja merkitsemätöntä DNR:ää ($0,3 \mu\text{Ci/ml}$; $2 \mu\text{M}$). Kaavan 1 yhdisteitä sarjalaimennettiin analyysiväliaineessa pitoisuuksissa 5 nM - $100 \mu\text{M}$. Soluja inkuboitin 37°C :ssa tunnin ajan ennen pesua ja soluihin liittyvän radioaktiivisuuden määrittämistä. Tulokset on ilmaistu prosentuaalisena maksimaalisena akkumulaationa, jossa 100-prosenttinen on se, mikä on havaittu tunnetun RMA-verapamilin läsnäollessa pitoisuudessa $100 \mu\text{M}$. Mikäli mahdollista, määritettiin IC_{50} -arvo.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 6.

Taulukko 6

15

Yhdiste-numero	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$ -akkumulaatio	Maksimi -akkumulaatio
9006	0,4	
9007		30 %
9008	3,0	
9022	7,0	
9023		30 %
9049		20 %
9051	0,15	
9052	100	
9053	50	
9054		32 %
9064	0,3	
9065	6	
9070	5	
9071	6	
9076		44 %
9079	80	
9080		18 %
9083	2	
9096		20 %
9103		20 %

9104	5	
9115	5	
9116	4	
9117	5	
9128	3	
9136	0,9	
9137	2	
9138	0,8	
9161		20 %
9163	2,0	
9176	1,000	
9177	1,750	
9190	0,350	
9200	1,700	

2. Doksorubisiinin myrkyllisyyden tehostus

- 5 Kaavan I yhdisteiden kykyä tehostaa doksorubisiinin myrkyllisyyttä AR 1.0 -soluissa tutkittiin. Alkuperäisiä proliferointianalyysiyhdisteitä titrattiin doksorubisiinin määrättyä pitoisuutta (0,86 μM) vastaan, joka itsessään ei ole myrkyllinen AR 1.0 -soluille. Neljän päivän doksorubisiinilla inkuboinnin jälkeen proliferointi mitattiin käyttäen kolorimetristä sulforodamiini B -analyysiä (Skehan *et al.*, J. Natl. Cancer
- 10 Inst. 82, s. 1107 - 1112 (1990)). Tulokset on esitetty taulukossa 7.

Yhdisteet, jotka osoittautuivat kykeneviksi herkistämään AR 1.0 -soluja 0,86 μM :lle doksorubisiinia ilman korkeaa luontaista myrkyllisyyttä, valittiin jatkotutkimukseen. Soluja viljeltiin neljä päivää doksorubisiinipitoisuuksilla, jotka olivat 0,01 nM - 50

15 μM kun läsnä oli määrätty pitoisuus kutakin yhdistettä. Proliferointi määritettiin kuten Skehan *et al.* ovat selostaneet edellä. IC_{50} (pitoisuus, joka tarvitaan proliferoinnin alentamiseen 50 %:iin käsittelemättömistä verrokeista) dokso-

rubisiinille yksinään ja kunkin yhdisteen kanssa johdettiin ja käytettiin potentiaatio-

indeksin (PI) laskemiseen:

20

$$\text{PI} = \frac{\text{Pelkän doksorubisiinin IC}_{50}}{\text{Doksorubisiinin + RMA:n IC}_{50}}$$

Tulokset on esitetty taulukossa 8:

Taulukko 7

Yhdistenumero	Yhdisteen toksisuus (IC ₅₀ µM)	Toksisuus sytotoksisen aineen kanssa (IC ₅₀ µM)
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

Taulukko 8

Potentiaatioindeksit

Yhdistenumero	Potentiaatioindeksi (RMA arvossa 1 μM)
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 (mitattu arvossa 0,3 μM)
	10,0 (mitattu arvossa 0,1 μM)
	3,3 (mitattu arvossa 0,03 μM)
	1,4 (mitattu arvossa 0,01 μM)

5

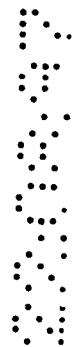
Esimerkki 4: Esillä olevien yhdisteiden luonnehtiminen

Edellisissä esimerkeissä valmistettuja yhdisteitä ja suoloja luonnehdittiin massa-spektroskopia-, mikroanalyysi- ja protoni-nmr-tekniikoilla. Tulokset on esitetty taulukoissa 9 ja 10:

10

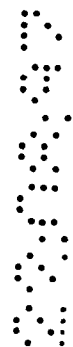
Taulukko 9

Numero	Molekyylikaava	Massaspektroskopia-arvot		¹ H nmr-arvot		Mikroanalyysi		
		Massa (intensiteetti)	Malli	Liutotin/ kenttä	δ	Laskettu	Saatu	
9023	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ 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, bs)	C 68,39 H 6,46 N 9,97	68,09 6,44 9,81	68,26 6,42 9,81
9052	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ 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	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₄ 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	

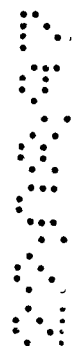


Taulukko 10

Numero	Molekyylikaava	Massaspektroskopia-arvot		1H nmr-arvot	
		Massa (intensiteetti)	Malli	Liutotin/kenttä	δ
9006	C ₃₉ H ₃₈ N ₂ O ₅	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	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃	474(100)	ESI	CDCl ₃ /400MHz	2,35 (3H, s), 2,49-2,73 (10H, m), 3,02 (3H, s), 3,59 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,28-7,44 (6H, m), 7,50 (2H, d), 7,86 (2H, d)
9008	C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₅	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 (1H, d)
9022	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ 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	C ₃₉ H ₃₆ F ₃ N ₅ 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)



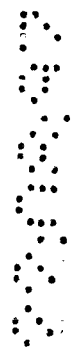
9051	C ₃₉ H ₃₈ N ₄ O ₅ .HCl	643(22), 348(30), 206(100)	CI	d ₆ -DMSO/400MHz	2,86 (3H, s), 2,92-3,18 (6H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,73 (2x3H, s), 4,22-4,55 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,28-8,14 (13H, m), 10,29 (1H, s), 10,69 (2H, bs)
9053	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄ .HCl	461(100), 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	C ₃₈ H ₃₆ N ₄ O ₅ .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	C ₃₇ H ₃₄ N ₄ 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	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ 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	C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₄ .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	C ₃₆ H ₃₄ N ₄ O ₃ .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)
9079	C ₃₉ H ₃₈ 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), 10,62 (1H, s)
9103	C ₃₈ H ₃₇ 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 ₃₅ 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 ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₃	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, bs)
9117	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	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 ₃ 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), 7,28-7,51 (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 ₃₇ 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 (6H, 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)

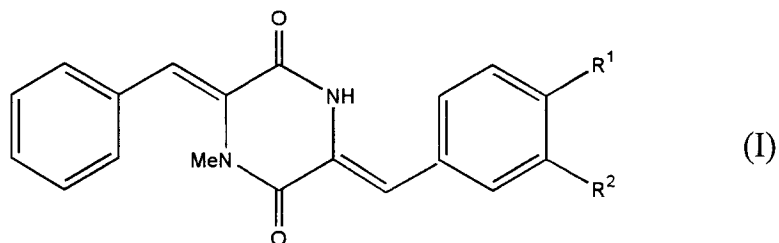


9128	C ₃₈ H ₃₆ O ₅ N ₄	629(100)	ESI	CDCl ₃ /400MHz	2,74 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,44 (10H, m), 7,58 - 7,64 (4H, m), 7,92 (1H, s), 7,96 (1H, s)
9136	C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₅	567(100)	CI	CDCl ₃ /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)
9137	C ₃₃ 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), 7,08-7,10 (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 ₃	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 ₃	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)
9200	C ₃₇ H ₄₀ 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)

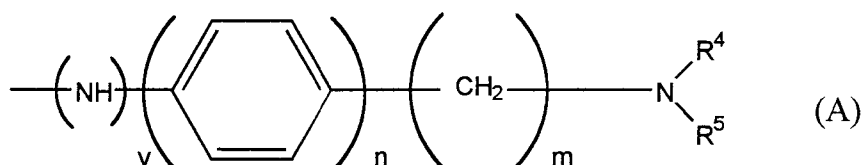
Patenttivaatimukset

1. Piperatsiinidioni, jolla on yleinen kaava I:



jossa R^1 on vety-ryhmä, jolla on kaava $-(NH)_t-COR^3$, jossa t on 0 tai 1 ja R^3 on

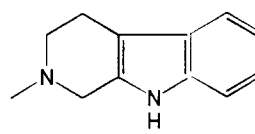
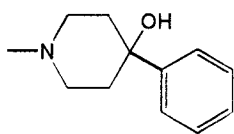
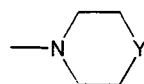
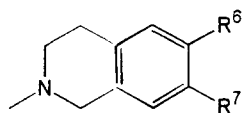
(i)



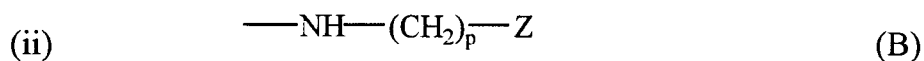
jossa v on 0, kun t on 1 ja v on 1, kun t on 0; ja jossa n on 0 tai 1 ja m on 0, 1, 2 tai 3, ainakin toisen n :stä ja m :stä ollessa muu kuin 0, ja joko

(a) R^4 on H tai C_1-C_6 -alkyyli ja R^5 on C_1-C_6 -alkyyli, mahdollisesti substituoituna yhdellä tai kahdella fenyyli-ryhmällä, jolloin fenyyli-ryhmä tai -ryhmät mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella C_1-C_6 -alkoksiryhmällä; tai

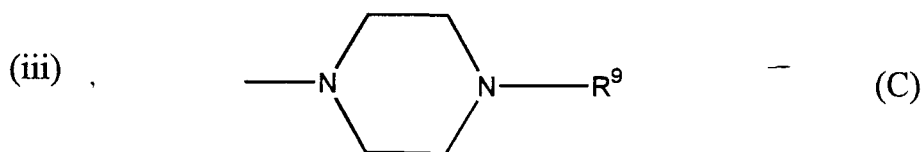
(b) R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, heterosyklisen ryhmän, joka on jokin (1) - (4):



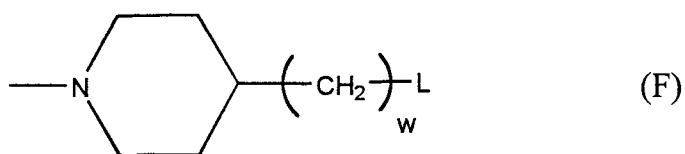
joissa R^6 ja R^7 , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat H tai C_1 - C_6 -alkoksi, tai R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä metyleenidioksisryhmän; Y on O tai $-NR^8$, jossa R^8 on C_1 - C_6 -alkyyli- tai fenyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoituna CF_3 :lla;



jossa p on 1 tai 2 ja Z on C_1 - C_6 -alkenyyl- tai fenyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoituna C_1 - C_6 -alkoksilla; tai

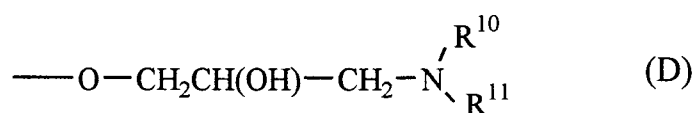


jossa R^9 on C_1 - C_6 -alkyyli-, pyrimidinyyl- tai fenyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoituna C_1 - C_6 -alkoksilla; ja



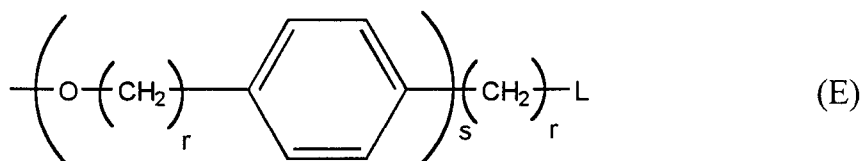
jossa w on 1, 2 tai 3 ja L on heterosyklinen ryhmä, jolla on edellä määritelty kaava (1);

- ryhmä, jolla on kaava (D):



jossa kumpikin R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on C_1 - C_6 -alkyyli; tai

- ryhmä, jolla on kaava (E):



jossa S on 0 tai 1 ja kukin r, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on 1, 2 tai 3 ja L on heterosyklinen ryhmä, jolla on edellä määritelty kaava (1); ja R² on vety tai edellä määritelty kaavan -COR³ ryhmä, edellyttäen, että toinen ryhmistä R¹ ja R² on vety ja toinen muu kuin vety; tai sen farmaseuttisesti-hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R¹ on vety ja R² on ryhmä, jolla on patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaava -COR³, jossa R³ on kaavan (A) ryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R² on vety ja R¹ on patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan -COR³ ryhmä, jossa R³ on kaavan (A) ryhmä, kaavan (B) ryhmä, jossa Z on etenyyli tai fenyyli substituotuna kahdella C₁-C₆-alkoksiryhmällä, tai ryhmä, jolla on kaava (C), jossa R² on metyyli, pyrimidinyyli tai fenyyli.

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste **tunnettu** siitä, että kaavassa (A) n on 0 ja m on 2 tai n on 1 ja m on 0, 1, 2 tai 3 tai n on 1 ja m on 0 ja joko

(a) R⁴ on C₁-C₆-alkyyli ja R⁵ on C₁-C₆-alkyyli substituotuna pääte-C-atomissa kahdella substituomattomalla fenyyli-ryhmällä tai yhdellä fenyyli-ryhmällä, joka on disubstituoitu C₁-C₆-alkoksiryhmällä; tai

(b) R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, heterosyklisen ryhmän, joka on ryhmä, jolla on kaava (1), jossa R⁶ ja R⁷ kumpikin ovat H tai kumpikin on C₁-C₆-alkoksi tai ne muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän; tai ryhmä, jolla on kaava (2), jossa Y on 0 tai -NR⁸, jossa R⁸ on metyyli, fenyyli tai trifluorimetyylifenyyli; tai ryhmä, jolla on kaava (3) tai (4).

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R² on vety ja R¹ on ryhmä, jolla on kaava (D) tai (E), kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

6. Yhdiste, tunnettu siitä, että se on:

1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyyli-bentsoyyli)-4-(2-pyrimidyyli)piperatsiini (9022)

1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyyli-bentsoyyli)-4-metyylipiperatsiinihydrokloridi (9052)

1-(4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyyli-bentsoyyli)-4-(4-metoksifenyyli)piperatsiinihydrokloridi (9071)

N-allyyli-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9070)

N-(2-difenyyylimetyylimetyyliaminoetyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9076)

N-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9116)

N-(3,4-dimetoksifenetyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9117)

N-(4-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)metyylifenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9104)

N-(2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9007)

N-(2-morfolinoetyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9053)

N-(4-morfolinofenyyli)-4-((3Z,6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9054)

N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolin-2-yyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinyliideeni)metyylibentsamidi (9080)

N-(4-(1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-2-yyli)metyylifenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9096)

N-(4-(2-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9103)

N-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9065)

N-(4-(2-(4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9049)

N-(4-(2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidino)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9079)

N-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)fenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9006)

N-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9008)

N-(4-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)metyylifenyyli)-4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9064)

(3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-3-(4-(3-dimetyyliamino-2-hydroksipropoksi)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9023)

(3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-3-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9115)

N-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)fenyyli)-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidihydrokloridi (9051)

N-(4-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)metyylifenyyli)-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9128)

N-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9136)

N-(2-(3,4-dimetoksifenetyyli)metyyliamino)etyyli-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9137)

N-(4-(2-(3,4-dimetoksifenetyyli)metyyliamino)etyyli)fēnyyli)-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9138)

N-(4-(2-(4-fenyli-1-piperatsinyli)etyyli)fenyli)-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9083)

N-(4-(3-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)propyyli)fenyli)-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi-hydrokloridi (9161)

N-(2-(2,2-difenylietyyli-metyyliaminoetyyli)-3-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsamidi (9163)

(3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-3-(4-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsyylioksi)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9176)

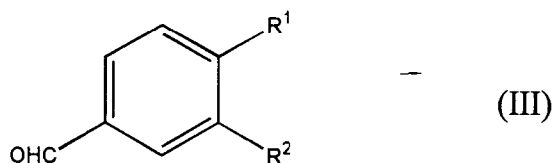
(3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-3-(3-(4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsyylioksi)bentsylideeni)-1-metyyli-2,5-piperatsiinidioni (9177)

N-(4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylifenyyli)-4-(2-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyyli)etyyli)bentsamidi (9190)

1-(4-((3Z, 6Z)-6-bentsylideeni-1-metyyli-2,5-diokso-3-piperatsinylideeni)metyylibentsoyyli)-4-(6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli)metyylipiperidiini (9200)

7. Farmaseuttinen tai eläinlääketieteellinen seos, **tunnettu** siitä, että se sisältää farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen ja aktiivisena ainesosana jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaista yhdistettä.

8. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn yhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että käsitellään 1-asetyyli-3-bentsylideeni-4-metyyli-2,5-piperatsiini-dionia aldehydillä, jolla on kaava (III):



jossa R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, orgaanisessa-liuottimessa emäksen läsnäollessa ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että sitä käytetään monilääkeresistenssimodulaattorina.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaisen yhdisteen käyttö sellaisen lääkeaineen valmistuksessa, jota käytetään monilääkeresistenssimodulaattorina.