



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2152663 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 215/50 (2006.01)
A01N 43/04 (2006.01)
A61K 31/03 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/055 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.19
(86)	Europeisk søknadsnr	08763505.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.06.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.17
(30)	Prioritet	2007.06.04, US, 924875 P 2007.07.02, US, 929524 P 2007.07.02, US, 929525 P 2008.02.06, US, 6924 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Ben Gurion University of the Negev Research and Development Authority, P.O. 653, 84105 Beer Sheva, IL-Israel Slavin, Shimon, Oren 21, 96190 Jerusalem, IL-Israel Gazit, Aviv, 14 Nof Arim Street, 96190 Jerusalem, IL-Israel
(72)	Oppfinner	PRIEL, Esther, Eliyahu Bet Suree 19, 84105 Beer Sheva, IL-Israel GAZIT, Aviv, 14 Nof Arim Street, 96190 Jerusalem, IL-Israel SLAVIN, Shimon, Oren 21, 96190 Jerusalem, IL-Israel YITZCHAK, Sara, Shapira 481, 14311 Tiberias, IL-Israel
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Triarylforbindelser og sammensetninger som omfatter disse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-93/15063 JP-A- 10 273 461 JP-A- 2005 008 626 JP-A- 2007 016 214 US-A- 4 783 495 US-A- 4 835 202 US-A- 5 290 658

US-A- 5 625 027

US-B1- 6 380 378

US-B1- 6 399 738

GERALD DYKER ET AL: "Sterically Stabilized p-Quinodimethanes by Nucleophilic Aromatic Substitution", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2006, no. 9, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 2134-2144, XP55008002, ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/ejoc.200600002
NEAMATI ET AL: "Depsidones and depsidones as inhibitors of HIV-1 Integrase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 40, no. 6, 14 March 1997 (1997-03-14), pages 942-951, XP002113505, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM960759E

DESSALEW NIGUS ET AL: "INVESTIGATION OF POTENTIAL GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3 INHIBITORS USING PHARMACOPHORE MAPPING AND VIRTUAL SCREENING", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, BLACKWELL PUBLISHING TD., OXFORD, GB, vol. 68, no. 3, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 154-165, XP009080602, ISSN: 1747-0277, DOI: 10.1111/J.1747-0285.2006.00430.X

PASTOR ET AL: "Organophosphorus and organosilicon derivatives of sterically hindered phenols", JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, vol. 376, no. 1, 24 October 1989 (1989-10-24), pages 21-29, XP022311497, ISSN: 0022-328X, DOI: 10.1016/0022-328X(89)88070-2

B. KIRSTE ET AL: "Hydrogen-1 and carbon-13 ENDOR investigations of sterically hindered galvinoxyl radicals", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 103, no. 21, 1 October 1981 (1981-10-01), pages 6280-6286, XP55008118, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00411a002

WACKS M E ET AL: "Multiply charged ions", RECENT TOPICS IN MASS SPECTROMETRY: ARTICLES ... FROM A NATO STUDY INSTITUTE OF MASS SPECTROMETRY, GORDON AND BREACH, US, 1 January 1971 (1971-01-01), pages 1-9, XP008143463, ISBN: 0-677-14800-3

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse omhandler en ny klasse av triarylforbindelser, 5 farmasøytiske sammensetninger som omfatter disse og fremgangsmåter for fremstilling derav.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Nukleinsyrepolymeraser er enzymer, som har som primære funksjon å 10 polymerisere nye nukleinsyrer så som deoksyribonukleinsyre (DNA) eller ribonukleinsyre (RNA) ved anvendelse av et eksisterende DNA- eller RNA-templat. Polymeraser er typisk involvert i prosessene med replikering og transkripsjon.

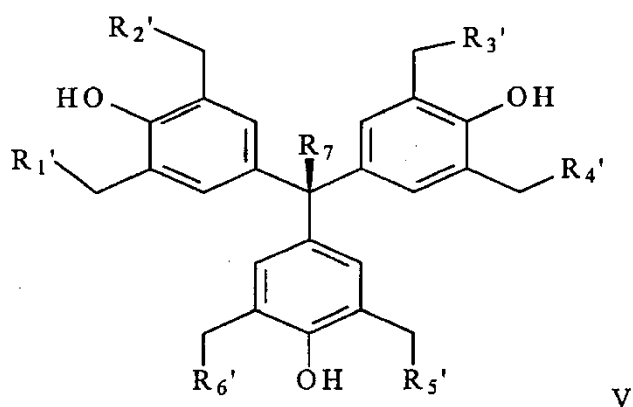
De primære sekvensene for nukleinsyrer er kritiske for forståelse av funksjonen og styringen av gener og for å utøve mange av de grunnleggende teknikkene ved molekylær 15 biologi. Evnen til å gjøre hurtig og pålitelig DNA-sekvensering er derfor en svært viktig teknologi. DNA-sekvensen er et viktig verktøy i genomisk analyse så vel som andre applikasjoner, så som genetisk identifisering, rettslig analyse, genetisk rådgivning, medisinsk diagnostikk, etc. Med hensyn til området av medisinsk diagnostisk sekvensering, kan lidelser, ømfintlighet for lidelser og prognoser for sykdomstilstander, 20 bli korrelert med nærværet av spesielle DNA-sekvenser eller graden av variasjon (eller mutasjon) i DNA-sekvenser, ved én eller flere genetiske loci.

Polymeraser er således nyttige i genetisk engineering, nukleotidsekvensering, DNA-merking, sete-rettet mutagenese, og lignende. Termotabile DNA-polymeraser har funnet anvendelse i polymerase kjedereaksjoner (PCR), og ulike DNA-polymeraser egnet 25 for PCR metoden har blitt utviklet og kommersialisert.

Polymeraseaktivitet kan bli modulert, delvis, ved andre molekyler som binder til polymerasen. Slik modulering kan omfatte å forbedre polymeraseaktivitet eller minke slik aktivitet, som i sin tur modulerer multiple cellulære prosesser, og andre applikasjoner. Forbindelser som binder til polymeraser og derved modulerer dens aktivitet vil således ha 30 en lang rekke viktige anvendelser.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

I én utførelsesform, tilveiebringer denne oppfinnelsen forbindelser representert ved strukturen ifølge formel V:



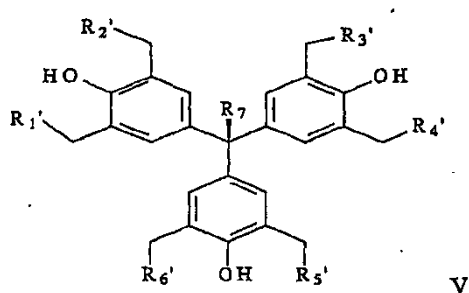
hvor R_7 er en metylgruppe, og R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' er de samme eller forskjellige grupper valgt fra dialkylamino, N-piperidin, N-pyrrolidin, N-piperazin, N-piperazin-4-metyl og N-morfolin.

I en annen utførelsesform, tilveiebringer denne oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelser representert ved strukturen ifølge formel V.

DETALJERT BESKRIVELSE AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE

I den følgende detaljerte beskrivelsen, blir det fremlagt tallrike spesifikke detaljer for å tilveiebringe en grundig forståelse av oppfinnelsen. Det vil imidlertid bli forstått av fagpersonene at foreliggende oppfinnelse kan bli praktisert uten disse spesifikke detaljene. I andre tilfeller har velkjente fremgangsmåter, prosedyrer og komponenter ikke blitt beskrevet i detalj for å ikke tåkelegge foreliggende oppfinnelse.

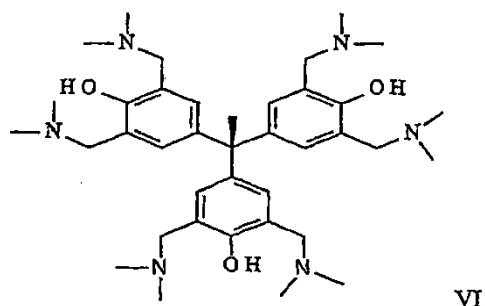
I én utførelsesform, tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel V:



hvor R_7 , R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' er som definert over.

I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' dialkylaminogruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' dimetylaminogruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' dietylaminogruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' N-piperidingruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' N-pyrrolidingruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' N-piperazingruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' N-piperazin-4-metylgruppe. I en annen utførelsesform er R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' N-morfolingruppe.

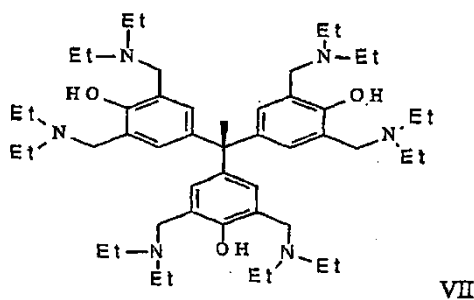
I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel VI:



5

og dens farmasøytiske sammensetning som omfatter den samme.

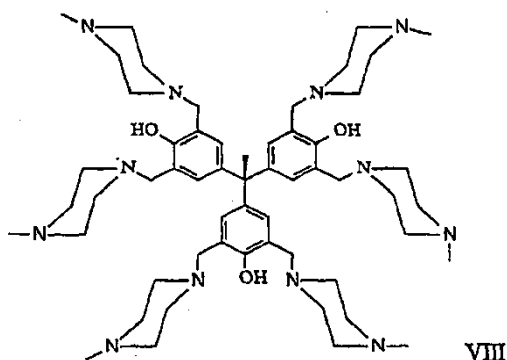
I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel VII:



10

og dens farmasøytiske sammensetning som omfatter den samme.

I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel VIII:

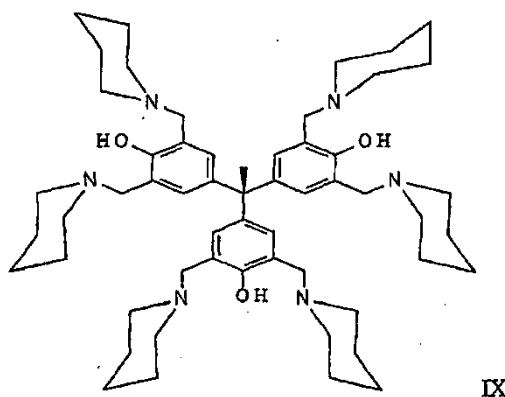


15

og dens farmasøytiske sammensetning som omfatter den samme.

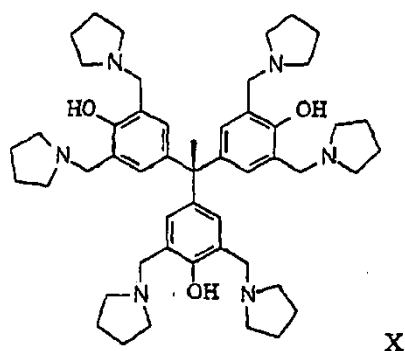
I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel IX:

20



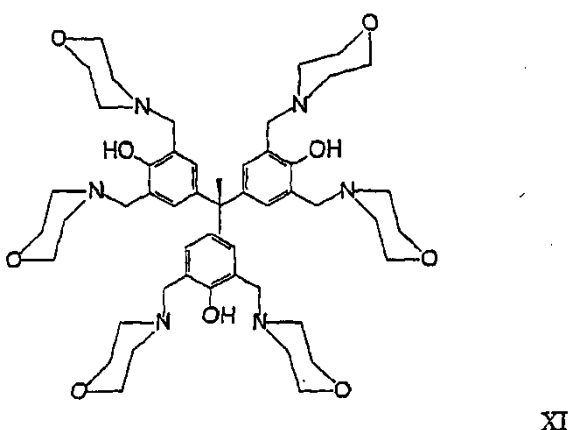
og dens farmasøytiske sammensetning som omfatter den samme.

I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel X:



og dens farmasøytiske sammensetning som omfatter den samme.

I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse representert ved strukturen ifølge formel XI:

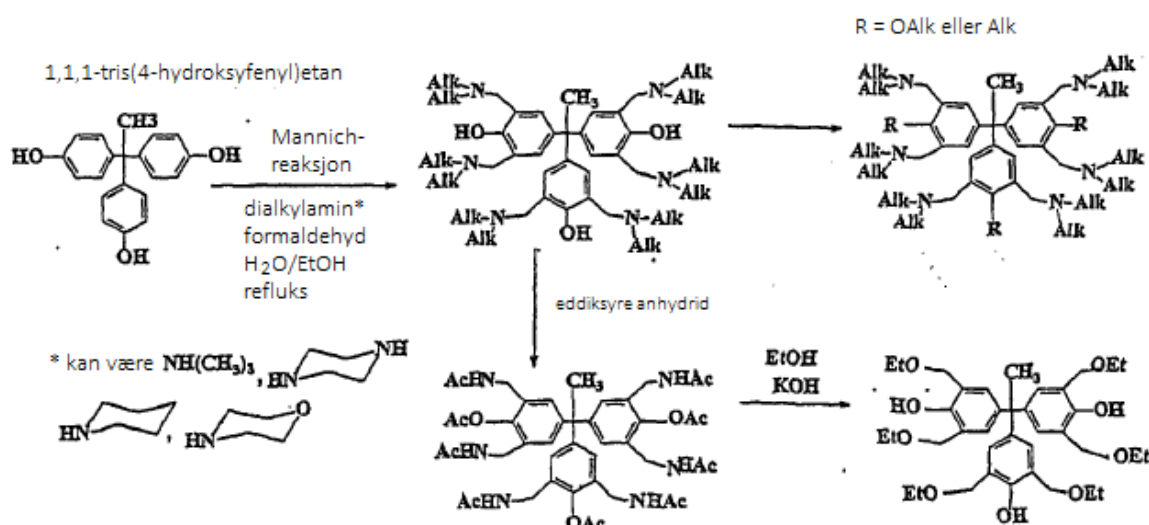


og dens farmasøytiske sammensetning som omfatter den samme.

Begrepet "alkyl" refererer, i én utførelsesform, til et mettet alifatisk hydrokarbon, inkludert rett-kjede, forgrenet-kjede og cykliske alkylgrupper. I én utførelsesform, har alkylgruppen 1-12 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 1-7 karboner. I

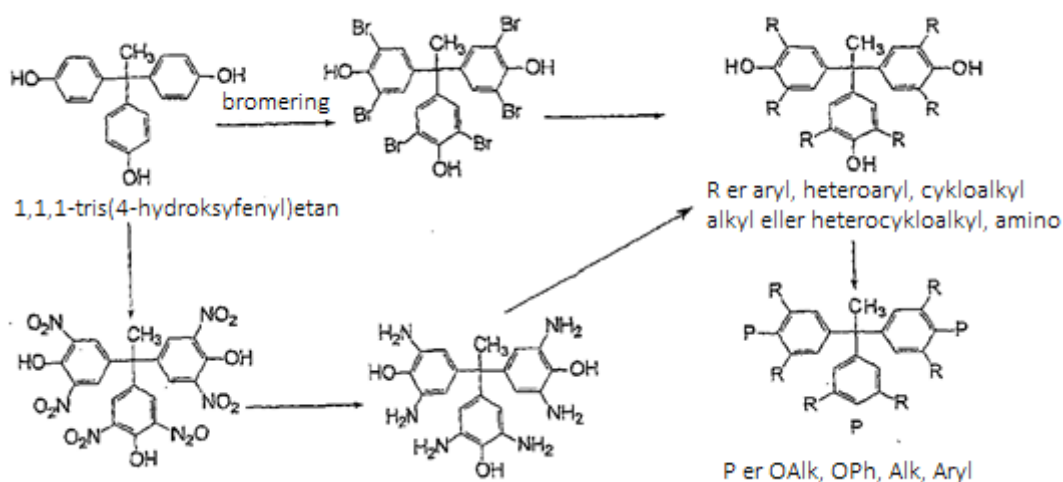
en annen utførelsesform har alkylgruppen 1-6 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 1-7 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 2-6 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 1-7 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 2-8 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 3-6 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 3-7 karboner. I en annen utførelsesform har alkylgruppen 1-4 karboner.

Noen utførelsesformer av en syntetisk prosedyre for noen av triarylforbindelsene er tilveiebrakt i skjema 1:



I en annen utførelsesform blir forbindelser V-IX fremstilt ved anvendelse av Mannich reaksjonen som beskrevet i skjema 1 og i Eksempel 1-7 ved anvendelse av 1,1,1 tris(4-hydroksyfenyl)etan som utgangsmaterialet.

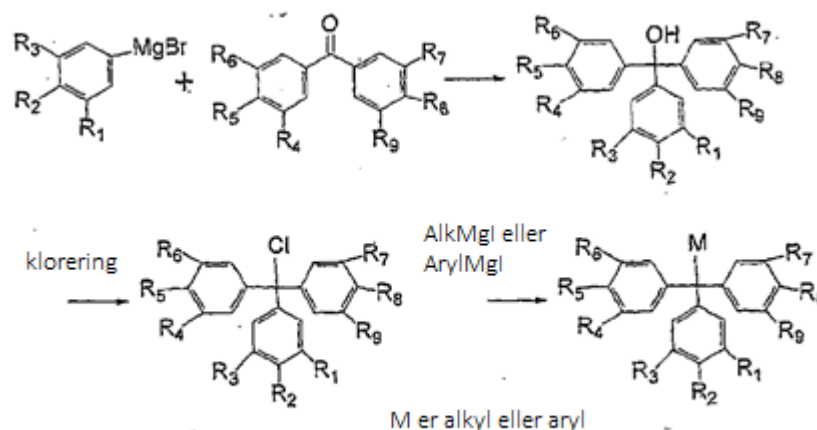
Noen utførelsesformer av en syntetisk prosedyre for noen av triarylforbindelsene er tilveiebrakt i skjema 2:



I en annen utførelsesform vil bromering eller nitrering av den kommersielle 1,1,1 tris(4-hydroksyfenyl)etan tilveiebringe de tris-fenol substituerte orto-posisjonene. I en

annen utførelsesform, vil grundige reaksjonsbetingelser gi den heksa-substituerte tris-fenolen. Metylering eller alkylering fører til tris-metoksy- eller tris-alkyl-analogene.

Noen utførelsesformer av en syntetisk prosedyre for noen av tri-arylforbindelsene er tilveiebrakt i skjema 3:



I én utførelsesform vil en Grignard reaksjon av aryl magnesiumbromid med aylester eller diarylketon tilveiebringe triarylmetylalkoholen, som beskrevet i skjema 3. Klorering av triarylmetylalkoholen fulgt av dens reaksjon med metylmagnesiumjodid gir forbindelsen som vist, hvor R_{10} er en metylgruppe.

I én utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og en bærer, fortynningsmiddel eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

I noen utførelsesformer tilveiebringer denne oppfinnelsen sammensetninger som kan omfatte minst én forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, i en hvilken som helst form eller utførelsesform som beskrevet heri. I noen utførelsesformer skal begrepet "en/et" bli forstått som å omfavne en enkelt eller multiple av det angitte materialet. I noen utførelsesformer refererer begrepet "en" eller "et" til minst én.

I noen utførelsesformer vil en hvilken som helst av sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen bestå av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, i en hvilken som helst form eller utførelsesform som beskrevet heri. I noen utførelsesformer, vil sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen bestå grunnleggende av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, i en hvilken som helst form eller utførelsesform som beskrevet heri.

I noen utførelsesformer refererer begrepet "omfatte" til inkluderingen av det angitte aktive middel, så som forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, så vel som inkludering av andre aktive midler, og farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser, mykningsmidler, stabilisatorer, etc. som det er kjent i den farmasøytiske industrien. I noen utførelsesformer, refererer begrepet "bestående grunnleggende av" til en sammensetning, som har den angitte aktive ingrediensen som eneste aktive ingrediens, imidlertid, kan

andre forbindelser være inkludert som er for stabilisering, konservering, etc. av formuleringen, men ikke er involvert direkte i den terapeutiske virkningen av den angitte aktive ingrediensen. I noen utførelsesformer, kan begrepet "bestående grunnleggende av" referere til komponenter som fremmer frigivelsen av den aktive ingrediensen, eller andre aktive ingredienser, imidlertid er den angitte aktive ingrediensen den primære forbindelse som medierer en terapeutisk virkning. I noen utførelsesformer, refererer begrepet "bestående" til en sammensetning, som inneholder den aktive ingrediensen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

En aktiv komponent kan bli formulert til sammensetningen som nøytraliserte farmasøytisk akseptable saltformer. Farmasøytisk akseptable salter inkluderer syreaddisjonssaltene, som blir dannet med uorganiske syrer slik som, for eksempel, salt- eller fosforsyrer, eller slike organiske syrer som eddik-, oksal-, vin-, mandelsyre, og lignende. Salter dannet fra de frie karboksylgruppene kan også bli avledet fra uorganiske baser slik som, for eksempel, natrium, kalium, ammonium, kalsium eller jern(III) hydroksider, og slike organiske baser som isopropylamin, trimetylamin, 2-etylamin-
etanol, histidin, procain og lignende.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er formulert i én utførelsesform for oral levering, hvori de aktive forbindelsene kan bli inkorporert med eksipienser og anvendt i form av inntakbare tabletter, bukkale tabletter, pastiller, kapsler, eliksirer, suspensjoner, siruper, oblatkapsler og lignende. Tablettene, pastillene, pillene, kapslene og lignende kan også inneholde de følgende: et bindemiddel, så som gummi tragant, akasie, maisstivelse eller gelatin; eksipienser, så som dikalsiumfosfat; et desintegreringsmiddel, så som maisstivelse, potetstivelse, alginsyre og lignende; et glattemiddel, så som magnesiumstearat; og et søtstoff, så som sukrose, laktose eller sakkarin kan bli tilsatt eller et smaksstoff, så som peppermynte, olje av vintergrønn, eller kirsebærsmak. Når doseringsenhetsformen er en kapsel, kan den inneholde, i tillegg til materialer av typen over, en flytende bærer. Ulike andre materialer kan foreligge som belegg eller for å på annen måte modifisere den fysiske formen av doseringsenheten. For eksempel kan tabletter, piller eller kapsler være belagt med skjellakk, sukker eller begge deler. Sirup av eliksir kan inneholde den aktive forbindelsen, sukrose som et søtstoff metyl- og propylparabener som konserveringsmidler, et fargestoff og smaksstoff, så som kirsebær eller appelsinsmak. I tillegg kan de aktive forbindelsene være inkorporert i forlenget frigivelse, pulset frigivelse, kontrollert frigivelse eller forskjøvet frigivelse preparater og formuleringer.

I en annen utførelsesform, omfatter sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen én eller flere, farmasøytisk akseptable bærermaterialer.

I én utførelsesform, er bærerne for anvendelse innen slike sammensetninger biologisk compatible, og i en annen utførelsesform, biologisk nedbrytbare. I andre utførelsesformer, kan formuleringen tilveiebringe et relativt konstant nivå av frigivelse av

én aktive komponent. I andre utførelsesformer kan imidlertid en hurtigere frigivelsesrate umiddelbart etter administrasjon være ønsket. I andre utførelsesformer, kan frigivelse av aktive forbindelser være hendelsesutløst. Hendelsene som utløser frigivelsen av de aktive forbindelsene kan være de samme i én utførelsesform, eller forskjellige i en annen

5 utførelsesform. Hendelser som utløser frigivelsen av de aktive komponentene kan være eksponering for fuktighet i én utførelsesform, lavere pH i en annen utførelsesform, eller temperaturterskel i en annen utførelsesform. Formuleringen av slike sammensetninger er godt innen nivået av vanlig kunnskap i faget ved anvendelse av kjente teknikker. Illustrerende bærere nyttige i denne sammenhengen inkluderer mikropartikler av

10 poly(laktid-ko-glykolid), polyakrylat, lateks, stivelse, cellulose, dekstran og lignende. Andre illustrerende forskjøvet-frigivelse bærere inkluderer supramolekylære biovektorer, som omfatter en ikke-flytende hydrofil kjerne (f.eks. et kryssbundet polysakkarid eller oligosakkarid) og, eventuelt et eksternt lag som omfatter en amfil fil forbindelse, så som fosfolipider. Mengden av aktiv forbindelse inneholdt i én utførelsesform, innen en

15 forlenget-frigivelsesformulering avhenger av administrasjonssetet, raten og forventet varighet for frigivelse og naturen av tilstanden som skal bli behandlet undertrykket eller inhibert.

I én utførelsesform vil det være ønskelig å levere sammensetningene vist heri parenteralt, intravenøst, intramuskulært eller til og med intraperitonealt. Slike

20 tilnærmelser er velkjent for den erfarne fagperson, noen av disse er videre beskrevet, for eksempel, i U.S. Pat. nr. 5,543,158; U.S. Pat. nr. 5,641,515 og U.S. Pat. nr. 5,399,363. I visse utførelsesformer, kan løsninger av de aktive forbindelsene som fri base eller farmakologisk akseptable salter bli fremstilt i vann passende blandet med en surfaktant, så som hydroksypropylcellulose. Dispersjoner kan også bli fremstilt i glyserol, flytende

25 polyetylenglykoler, og blandinger derav og i oljer. Den må være stabil under betingelsene for tilvirkning og lagring og må bli konservert mot den forurensende virkningen av mikroorganismer, så som bakterier og sopp.

I en annen utførelsesform, vil det være foretrukket å inkludere isotoniske midler, for eksempel, sukkere eller natriumklorid. I andre utførelsesformer, vil forlenget

30 absorpsjon av de injiserbare sammensetningene være ønskelig. Forlenget absorpsjon av de injiserbare sammensetningene kan bli frembrakt ved anvendelsen av midler som forsinker absorpsjon, for eksempel, aluminium monostearat og gelatin, i sammensetningene.

Parenterale vehikler inkluderer i visse utførelsesformer natriumkloridløsning, Ringers dektrose, dektrose og natriumklorid, laktert Ringers og fikserte oljer.

35 Intravenøse vehikler inkluderer fluid- og næringsmiddel-erstattere, elektrolytterstattere så som de basert på Ringers dektrose, og lignende. Konserveringsmidler og andre additiver kan også foreligge, slik som, for eksempel, antimikrobielle midler, antioksidanter, kollateringsmidler, inerte gasser og lignende

I noen utførelsesformer kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen bli administrert ved ulike doseringer til et subjekt, som i én utførelsesform, er et humant subjekt. I én utførelsesform blir forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen administrert ved en dosering på 0,1 - 200 mg per dag. I én utførelsesform blir forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen administrert ved en dose på 0,1 -10 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,1 - 25 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,1- 50 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,3 - 15 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,3 - 30 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,5 - 25 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,5 - 50 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,75 - 15 mg, eller i en annen utførelsesform, 0,75 - 60 mg, eller i en annen utførelsesform, 1- 5 mg, eller i en annen utførelsesform, 1 - 20 mg, eller i en annen utførelsesform, 3 - 15 mg, eller i en annen utførelsesform, 1 - 30 mg, eller i en annen utførelsesform, 30 - 50 mg, eller i en annen utførelsesform, 30 - 75 mg, eller i en annen utførelsesform, 100-2000 mg. I noen utførelsesformer kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen bli administrert ved forskjellige doseringer, som en funksjon av tid, eller alvorlighetsgrad av sykdom/symptom/tilstand, eller alder, eller andre faktorer, som vil bli erkjent ved en fagperson.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan bli administrert ved ulike doseringer. I én utførelsesform blir forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen administrert ved en dosering på 1 mg. I en annen utførelsesform blir forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen administrert ved en dosering på 5 mg, eller i en annen utførelsesform, 3 mg, eller i en annen utførelsesform 10 mg, eller i en annen utførelsesform 15 mg, eller i en annen utførelsesform 20 mg, eller i en annen utførelsesform 25 mg, eller i en annen utførelsesform 30 mg, eller i en annen utførelsesform 35 mg, eller i en annen utførelsesform 40 mg, eller i en annen utførelsesform 45 mg, eller i en annen utførelsesform 50 mg, eller i en annen utførelsesform 55 mg, eller i en annen utførelsesform 60 mg, eller i en annen utførelsesform 65 mg, eller i en annen utførelsesform 70 mg, eller i en annen utførelsesform 75 mg, eller i en annen utførelsesform 80 mg, eller i en annen utførelsesform 85 mg, eller i en annen utførelsesform 90 mg, eller i en annen utførelsesform 95 mg eller i en annen utførelsesform 100 mg.

Selv om forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli administrert som det eneste aktive farmasøytiske middel, kan de også bli anvendt i kombinasjon med én eller flere annen forbindelse(r), og/eller i kombinasjon med andre midler anvendt i behandlingen og/eller forhindringen av sykdommene, lidelsene og/eller tilstandene, som det vil bli forstått ved en fagperson. I en annen utførelsesform, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bli administrert sekvensielt med ett eller flere slike midler for å tilveiebringe forlengede terapeutiske og profylaktiske virkninger. I en annen utførelsesform kan forbindelsene bli administrert via forskjellige ruter, ved forskjellige tider, eller en kombinasjon derav.

I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bli anvendt, enten enkeltvis eller i kombinasjon, i kombinasjon med andre modaliteter for å forhindre eller behandle tilstander, sykdommer eller lidelser. I noen utførelsesformer, kan slike andre behandlingsmodaliteter inkludere uten begrensning, kirurgi, stråling, hormonsupple-
5 mentering, diettregulering, sårdebridring, etc. som vil være passende for tilstanden som blir behandlet. Disse kan bli utført sekvensielt (f.eks. behandling med en forbindelse ifølge oppfinnelsen etter kirurgi eller stråling) eller i kombinasjon (f.eks. i tillegg til et diettregime).

De ytterligere aktive midler kan generelt bli anvendt i terapeutiske mengder som
10 angitt i the PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR) 53. utgave (1999), eller slike terapeutisk nyttige mengder som ville være kjent for en fagperson. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og de andre terapeutisk aktive midlene kan bli administrert ved den anbefalte maksimale kliniske dosering eller ved lavere doser. Doseringsnivåer av de aktive forbindelsene i sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan bli variert for å oppnå
15 en ønsket terapeutisk respons avhengig av administrasjonsruten, alvorlighetsgrad av sykdommen og responsen til pasienten. Kombinasjonen kan bli administrert som separate sammensetninger eller som en enslig doseringsform som inneholder begge midlene. Når administrert som en kombinasjon, kan de terapeutiske midlene bli formulert som separate sammensetninger som blir gitt på samme tid eller forskjellige tider, eller de terapeutiske
20 midlene kan bli gitt som en enslig sammensetning.

Den farmasøytiske sammensetningen kan omfatte forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen alene eller kan videre inkludere en farmasøytisk akseptabel bærer og kan være i fast eller flytende form så som tabletter, pulvere, kapsler, pellets, løsninger, suspensjoner, eliksirer, emulsjoner, geler, kremer eller suppositorier, inkludert rektale og
25 uretrale suppositorier. Farmasøytisk akseptable bærere inkluderer gummier, stivelser, sukkere, celluloseholdige materialer og blandinger derav. Det farmasøytiske preparatet som inneholder forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan bli administrert til et subjekt ved, for eksempel, subkutan implantering av en pellet; i en videre utførelsesform, sørger pelleten for kontrollert frigivelse av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen over en
30 tidsperiode. Preparatet kan også bli administrert ved intravenøs, intraarteriell eller intramuskulær injeksjon av et flytende preparat, oral administrasjon av et flytende eller fast preparat, eller ved topisk påføring. Administrasjon kan også bli gjennomført ved anvendelse av et rektalt suppositorie eller et uretralt suppositorie. Den farmasøytiske sammensetningen kan også være en parenteral formulering; i én utførelsesform, omfatter
35 formuleringen et liposom som inkluderer et kompleks av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan bli fremstilt ved kjente oppløsnings-, blandings-, granulerings- eller tablett-dannelses-prosesser. For oral administrasjon, blir forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen eller deres fysiologisk

tolererte derivater så som salter, estere, *N*-oksider, og lignende blandet med additiver som er vanlige for dette formålet, så som vehikler, stabilisatorer eller inerte fortynningsmidler, og konvertert ved vanlige fremgangsmåter til en egnet form for administrasjon, så som tabletter, belagte tabletter, harde eller myke gelatinkapsler, vandige, alkoholiske eller

5 oljeaktige løsninger. Eksempler på egnede inerte vehikler er konvensjonelle tablettbaser så som laktose, sukrose eller maisstivelse i kombinasjon med bindemidler slik som akasie, maisstivelse, gelatin, eller med desintegreringsmidler så som maisstivelse, potetstivelse, alginsyre, eller med et glattemiddel så som stearinsyre eller magnesiumstearat. Eksempler på egnede oljeaktige vehikler eller løsemidler er vegetabiliske eller animalske oljer så som

10 solsikkeolje eller fiskeleverolje. Preparater kan bli oppnådd både som tørre og som våte granuler. For parenteral administrasjon (subkutan, intravenøs, intraarteriell eller intramuskulær injeksjon), blir forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen eller deres fysiologisk tolererte derivater så som salter, estere, *N*-oksider og lignende konvertert til en løsning, suspensjon eller emulsjon, hvis ønsket med substansene som er vanlige og egnet

15 for dette formålet, for eksempel, løsningsformidlere eller andre hjelpestoffer. Eksempler er: sterile væsker så som vann og oljer, med eller uten tilsetningen av en surfaktant og andre farmasøytisk akseptable adjuvanser. Illustrerende oljer er de av petroleum, animalsk, vegetabilisk eller syntetisk opphav, for eksempel, peanøttolje, sojabønneolje, eller mineralolje. Generelt vil vann, saltløsning, vandige dektrose og relaterte

20 sukkerløsninger, og glykoler så som propylenglykoler eller polyetylenglykol være foretrukne flytende bærere, spesielt for injiserbare løsninger.

Fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger som inneholder en aktiv komponent er godt forstått innen faget. Typisk blir slike sammensetninger fremstilt som en aerosol av polypeptidet levert til nasofarynks eller som injiserbare, enten som flytende

25 løsninger eller suspensjoner, imidlertid kan faste former egnet for oppløsning i, eller suspensjon i, væske før injeksjon også bli fremstilt. Preparatet kan også bli emulgert. Den aktive terapeutiske ingrediensen blir ofte blandet med eksipienser som er farmasøytisk akseptable og kompatible med den aktive ingrediensen. Egnede eksipienser er, for eksempel, vann, saltløsning, dektrose, glyserol, etanol eller lignende og kombinasjoner

30 derav. I tillegg, hvis ønsket, kan sammensetningen inneholde mindre mengder av hjelpesubstanser så som fuktende eller emulgerende midler, eller pH-bufrende midler som forbedrer effektiviteten av den aktive ingrediensen.

For topisk administrasjon til kroppsoverflater ved anvendelse av, for eksempel, kremer, geler, dråper og lignende, blir forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen eller deres

35 fysiologisk tolererte derivater så som salter, estere, *N*-oksider og lignende fremstilt og påført som løsninger, suspensjoner eller emulsjoner i et fysiologisk akseptabelt fortynningsmiddel med eller uten en farmasøytisk bærer.

I en annen utførelsesform, kan den aktive forbindelsen bli levert i en vesikkel, spesielt et liposom (se Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., i Liposomes in

the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein og Fidler (red.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; se generelt ibid).

I noen utførelsesformer, vil en hvilken som helst av sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen omfatte en forbindelse med formel V-XI, i en hvilken som helst form eller utførelsesform som beskrevet heri. I noen utførelsesformer, vil en hvilken som helst av sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen bestå av en forbindelse med formel V-XI, i en hvilken som helst form eller utførelsesform som beskrevet heri. I noen utførelsesformer, vil sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen bestå grunnleggende av en forbindelse ifølge V-XI i en hvilken som helst form eller utførelsesform som beskrevet heri. I noen utførelsesformer, refererer begrepet "omfatte" til inkluderingen av det angitte aktive middel, så som forbindelsen med formel V-XI, så vel som inkludering av andre aktive midler, og farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser, mykningsmidler, stabilisatorer, etc. som er kjent i den farmasøytiske industrien. I noen utførelsesformer, refererer begrepet "bestående grunnleggende av" til en sammensetning, som har som eneste aktive ingrediens den angitte aktive ingrediensen, imidlertid, kan andre forbindelser være inkludert som er for stabilisering, konservering, etc. av formuleringen, men ikke er involvert direkte i den terapeutiske virkningen av den angitte aktive ingrediensen. I noen utførelsesformer refererer begrepet "bestående grunnleggende av" til en sammensetning, som har den angitte aktive ingrediensen som eneste aktive ingrediens med en sammenlignbar virkningsmodus, eller sammenlignbart molekylær mål, imidlertid, kan andre aktive ingredienser være inkorporert, med slike sekundære aktive ingredienser som virker på forskjellige mål, eller i en palliativ kapasitet. I noen utførelsesformer, kan begrepet "bestående grunnleggende av" referere til komponenter som fremmer frigivelsen av den aktive ingrediensen. I noen utførelsesformer, refererer begrepet "bestående" til en sammensetning, som inneholder den aktive ingrediensen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

I én utførelsesform, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse kombinerte preparater. I én utførelsesform, definerer begrepet "et kombinert preparat" spesielt et "kit av deler" i den betydning at kombinasjonspartnerne som definert over kan bli dosert uavhengig eller ved anvendelse av forskjellige fikserte kombinasjoner med atskilte mengder av kombinasjonspartnerne dvs. simultant, samtidig, separat eller sekvensielt. I noen utførelsesformer, kan delene av kitet av deler så, f.eks. bli administrert simultant eller kronologisk forskjøvet, det vil si ved forskjellige tidspunkter og med like eller forskjellige tidsintervaller for en hvilken som helst del av kitet av deler. Forholdet av de totale mengdene av kombinasjonspartnerne, kan i noen utførelsesformer bli administrert i det kombinerte preparatet. I én utførelsesform, kan det kombinerte preparatet bli variert, f.eks. for å mestre behovene til en pasient under-populasjon som skal bli behandlet eller behovene til den enkelte pasient, disse forskjellige behovene kan være på grunn av en

spesiell sykdom, alvorlighetsgrad av en sykdom, alder, kjønn eller kroppsvekt som lett kan bli gjort ved en fagperson.

Det skal bli forstått at denne oppfinnelsen omhandler sammensetninger og kombinerte terapier som beskrevet heri, for en hvilken som helst sykdom, lidelse eller
 5 tilstand, ettersom passende, som vil bli erkjent ved en fagperson.

I noen utførelsesformer, modulerer forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen aktiviteten av en nukleinsyre polymerase. I noen utførelsesformer, refererer begrepet "modulerer" til forbindelsens forbedring eller stimulering av enzymaktivitet. I noen utførelsesformer, i henhold til dette aspektet av oppfinnelsen, fremmer forbindelsene
 10 ifølge denne oppfinnelsen større aktivitet av en nukleinsyre polymerase. I noen utførelsesformer er slik fremming direkte, eller i noen utførelsesformer, er slik fremming av forbedret aktivitet indirekte.

Slike virkninger på polymeraseaktivitet kan lett bli sikret ved standard metodologi kjent innen faget, for eksempel, via utførelse av ko-immunoutfellingssanalyser for å sikre
 15 binding av forbindelsen til polymerasen, utførelse av kvantitativ PCR for å bestemme virkninger av forbindelsen på polymeraseaktivitet, og andre. Se for eksempel, Se for eksempel, "Molecular Cloning: A laboratory Manual" Sambrook et al., (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" bind I-III Ausubel, R. M., red. (1994); Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland
 20 (1989); Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, New York (1988); Watson et al., "Recombinant DNA", Scientific American Books, New York; Birren et al. (red) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", bind. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); metodologier som fremlagt i U.S. Pat. nr. 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659 og 5,272,057; "Cell Biology: A
 25 Laboratory Handbook", bind I-III Cellis, J. E., red. (1994); "Current Protocols in Immunology" bind I-III Coligan J. E., red. (1994); Stites et al. (red), "Basic and Clinical Immunology" (8. utgave), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell og Shiigi (red), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., New York (1980); "Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., red. (1984); "Nucleic Acid
 30 Hybridization" Hames, B. D., og Higgins S. J., red. (1985); "Transcription and Translation" Hames, B. D., og Higgins S. J., red. (1984); "Animal Cell Culture" Freshney, R. L, red. (1986); "Immobilized Cells and Enzymes" IRL Press, (1986); "A Practical Guide to Molecular Cloning" Perbal, B., (1984) og "Methods in Enzymology" Vol. 1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic
 35 Press, San Diego, CA (1990); Marshak et al., "Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996).

De følgende eksemplene er presentert for å mer fullstendig illustrere de foretrukne utførelsesformene av oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1

Syntese av forbindelse med formel VI

1,1,1-tris(4-hydroksyfenyl)etan (4 g, 13 mM), formaldehyd (3,6 g, 120 mM) og en 40 % løsning av dimetylamin i vann (15 ml) ble tilsatt til en løsning av 50 ml vann og 60 ml EtOH. Løsningen ble refluksert i 2,5 timer. Delvis fordampning av løsemidlet felte ut et hvitt faststoff, som ble filtrert, vasket med vann og tørket for å gi 7,85 g hvitt faststoff av forbindelse med formel VI, 93 % utbytte, mp. =169°.

NMR CDCl₃ TM 6,64 (6H, s, ArH), 3,40 (12H, s, CH₂), 2,22 (36H, s, N-CH₃), 2,06 (3H, s, C-CH₃).

EKSEMPEL 2

Syntese av forbindelse med formel VII

Forbindelse med formel VII ble syntetisert ved en fremgangsmåte sammenlignbar med den beskrevet i Eksempel 1.

NMR CDCl₃ TM 6,71 (6H, s, ArH), 3,58 (12H, s, CH₂), 2,54 (24H, q, J=7,0 Hz), 1,04 (24H, t, J=7,0 Hz).

EKSEMPEL 3

Syntese av forbindelse med formel VIII

1,1,1-tris(4-hydroksyfenyl)etan (1,53 gr, 5 mM), formaldehyd (1,35 gr, 45 mM) og 1-metyl piperazin (2,5 ml, 50 mM) i 20 ml vann og 25 ml EtOH ble refluksert i 3 timer. Fordampning tilveiebrakte et faststoff som ved TLC og NMR inneholdt 2 produkter, som ikke var utgangsmaterialet. Formaldehyd (0,75 gr, 25 mM) og 1-metyl piperazin (1,5 ml, 30 mM) ble tilsatt til 5 ml vann og 10 ml EtOH og reaksjonen ble refluksert i 4 timer. Fordampning og opparbeiding ga 3,3 gr lysegult-hvitt faststoff, 67 % utbytte, mp. -63°. Løselig i etanol, og svært god løselighet i vann.

NMR CDCl₃ TM 6,67 (6H, s, ArH), 3,53 (12H, s, CH₂), 2,44 (48H, br.m, ring piperazin), 2,26 (18H, s, N-CH₃), 2,00 (3H, s, C-CH₃).

EKSEMPEL 4

Syntese av forbindelse med formel IX

En forbindelse med formel IX ble syntetisert ved en fremgangsmåte sammenlignbar med den beskrevet i Eksempel 1. Et hvitt faststoff ble oppnådd. mp. =178°.

NMR CDCl₃ TM 6,68 (6H, s, ArH), 3,55 (12H, s, CH₂), 2,51 (24H, br.t, N-CH₂ ring), 2,03 (3H, s, C-CH₃), 1,55 (24H, br.t, N-CH₂ ring), 1,42 (12H, br.s).

EKSEMPEL 5

Syntese av forbindelse med formel X

En forbindelse med formel X ble syntetisert ved en fremgangsmåte sammenlignbar med den beskrevet i Eksempel 1. Et hvitt faststoff ble oppnådd. mp. =135°.

NMR CDCl₃ TM 6,68 (6H, s, ArH), 3,61 (12H, s, CH₂), 2,51 (24H, br.t, N-CH₂ ring), 2,03 (3H, s, C-CH₃), 1,76 (24H, br.t, N-CH₂ ring).

5

EKSEMPEL 6

Syntese av forbindelse med formel XI

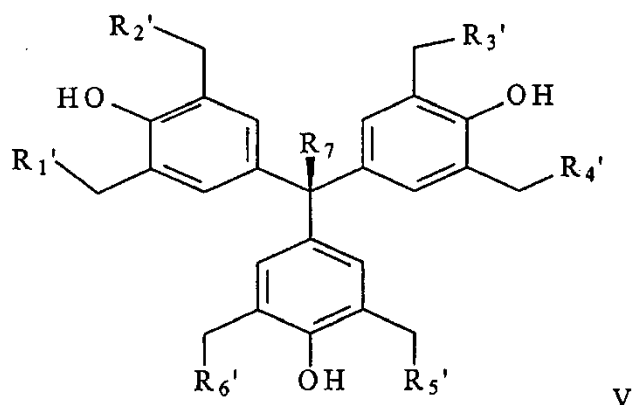
En forbindelse med formel XI ble syntetisert ved en fremgangsmåte sammenlignbar med den beskrevet i Eksempel 1. Hvitt faststoff ble oppnådd. mp. =212°.

10

NMR CDCl₃ TM 6,68 (6H, s, ArH), 3,69 (24H, t, J=4,5 Hz, N-CH₂ ring), 3,52 (12H, s, CH₂), 2,45 (24H, br.t, O-CH₂ ring), 2,03 (3H, s, C-CH₃).

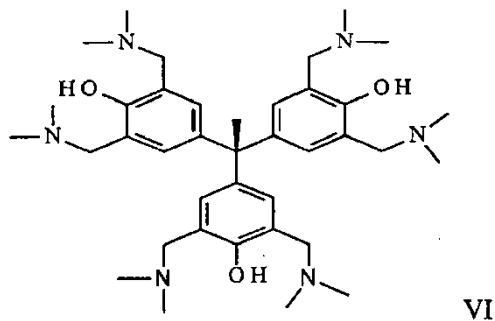
P a t e n t k r a v

1. Forbindelse representert ved strukturen ifølge formel V:

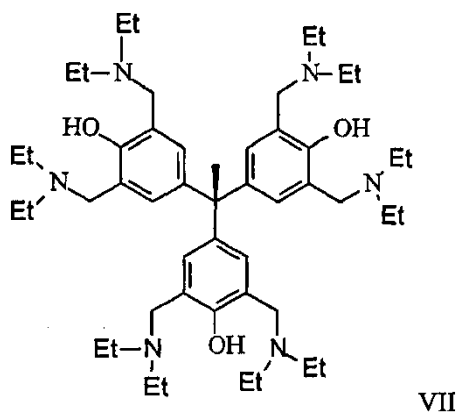


hvor R_7 er en metylgruppe, og R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' og R_6' er de samme eller forskjellige grupper valgt fra dialkylamino, N-piperidin, N-pyrrolidin, N-piperazin, N-piperazin-4-metyl og N-morfolin.

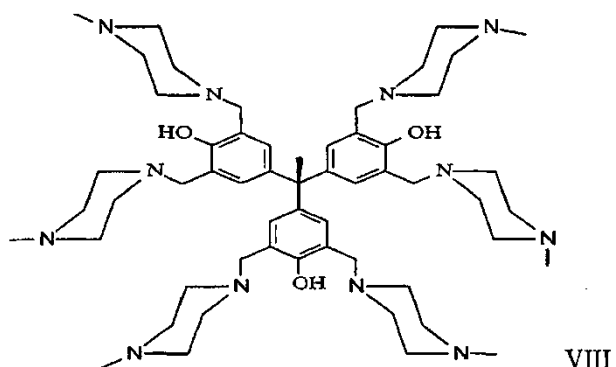
2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel VI:



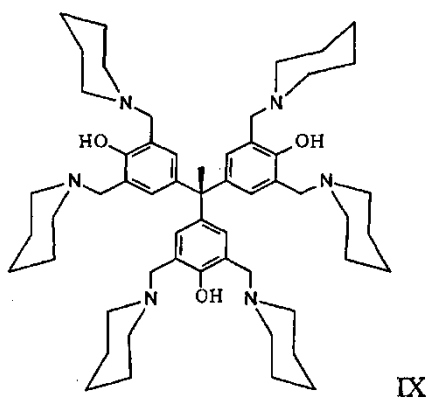
3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved strukturen ifølge formel VII:



4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved strukturen ifølge formel VIII:

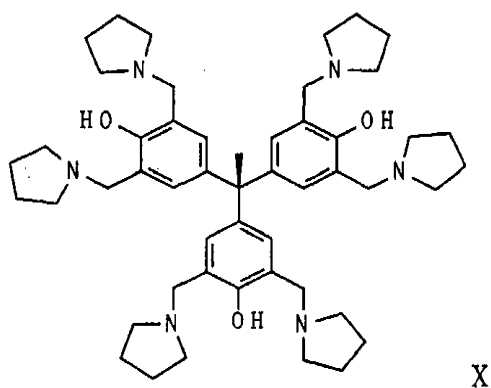


5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved strukturen ifølge formel IX:

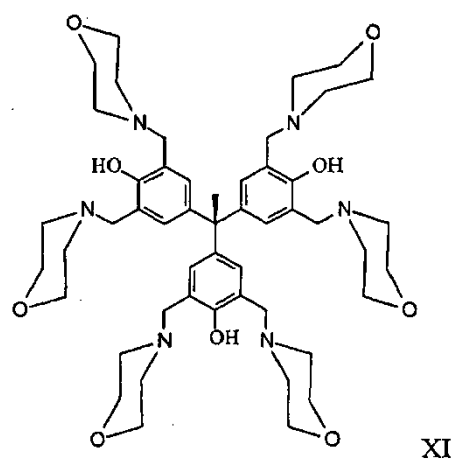


5

6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved strukturen ifølge formelen X:



- 10 7. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved strukturen ifølge formelen XI:



8. Farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 7.