

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 932412 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **932412**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/12
C07D401/14
C07D413/12
C07D417/12
C07D215/56
C07D471/04
C07D498/04
C07D498/06
C07D513/04
C07D513/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.05.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.05.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.11.1993**

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

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

27.05.1992 JP 4-158912

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Ube Industries Ltd., 12-32, Nishihonmachi 1-chome, Ube-shi, Yamaguchi-ken 755, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kimura, Tomio, Yamaguchi-ken 755, JAPAN, (JP)

2 •Katsube, Tetsushi, 1978-5, Oaza Kogushi, Ube-shi, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

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

**Aryyliryhmällä tai aromaattisella heterosyklisellä ryhmällä substituoidut aminokinoliinin johdannaiset ja HIV-vasta-aine
Aminoquinolinderivat som är substituerade med en arylgrupp eller aromatisk heterocyklisk grupp och HIV-motämne**

Aryyliryhmällä tai aromaattisella heterosyklisellä ryhmällä
substituoidut aminokinolonijohdannaiset ja anti-HIV-aine
Aminokinolonderivat substituerade med en arylgrupp eller
en heterocyklisk grupp och anti-HIV-ämne

5

Esillä oleva keksintö liittyy aminokinolonijohdannaisiin ja niiden käyttöihin.

- 10 AIDS (Acquired Immuno-deficiency Syndrome) on yleisesti hyväksytty olevan HIV-viruksen (Human Immunodeficiency Virus) aiheuttama.

- AIDS-taudin syytä ei vielä täsmällisesti tiedetä, mutta tiedetään, että HIV pääasiassa tartuttaa CD₄-lymfosyytit, yleisesti auttaja/aiheuttaja-soluluokat. Lymfosyyttien luku-
15 määrä vähenee vähitellen ja tämä johtaa lopuksi vakavaan solun immuunipuutteeseen.

Huomattavan paljon tutkimusta on tehty AIDS:in parantamiskeinon löytämiseksi, mutta rokotteen kehittäminen on osoittautunut erittäin vaikeaksi. Siksi myös muita ratkaisuja on haettu. Eräs sellainen päämäärä on viruksenvastaisten aineiden kehittäminen.

20

- Eräs viruksenvastainen aine, joka tällä hetkellä on markkinoilla AIDS:in käsittelemiseksi on AZT (Azidothymidine). AZT:n vaikutus on se, että se inhiboi HIV:n käänteisen transkriptaasin (käsikirjoituksen), siten hidastaen tai lopettaen viruksen uudelleen-
tuotannon. Sellainen käsittely voi kuitenkin parhaimmillaan ainoastaan pitkittää
25 odotettua elinikää eikä voi parantaa täydellisesti. Muitakin viruksenvastaisia aineita on kehitetty, jotka toimivat samalla tavalla.

- Sellaisiin inhiboiviin aineisiin liittyy myös sivuvaikutuksia, kuten luuydin- ja ruoansulatusjärjestelmän häiriöitä ja on myös havaittu, että virukseen hyvin usein voi kehittyä
30 sietokykyä tai jopa täydellistä vastustuskykyä. Sellaisia vastustuskykyisiä viruksia voi muodostua myös potilaisiin, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa.

Näiden ongelmien voittamiseksi, olisi hyvin toivottavaa kehittää uusia viruksenvastaisia aineita, joita voitaisiin käyttää joko yksinään tai yhdessä muiden tunnettujen hoitoaineiden kanssa.

- 5 Äskettäin on raportoitu, että yhdisteellä DR-3355 on HIV:n vastaista vaikutusta, joka yhdiste on Ofloxacin optinen isomeeri (S-isomeeri), joka on synteettinen bakteerinvastainen aine. Ofloxacin:lla on kinolonirakenne [J. Nozaki, Renard *et al.*, AIDS (1990), 4, p. 1283]. Esillä olevat keksijät ovat yrittäneet reprodusoida DR-3355 yhdisteen viruksenvastaista vaikutusta käyttämällä R. Pauwel, *et al.*, (*infra*) menetelmää,
10 mutta epäonnistuneet.

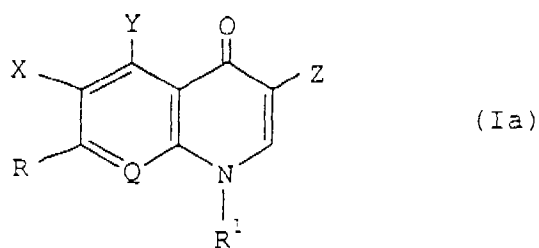
- WO-A-90-13542 esittää HIV:n vastaista vaikutusta aineille Norfloxacin, Enoxacin, Ciprofloxacin, Lomefloxacin, Difloxacin ja Tosufloxacin, mutta näilläkin yhdisteillä on vain pientä tai ei mitään HIV:n vastaista vaikutusta kun niitä testataan Pauwel:in
15 menetelmällä. Näillä yhdisteillä on myös kinolonirakenne.

KEKSINNÖN YHTEENVETO

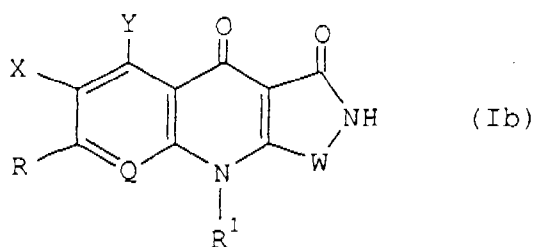
- Olemme nyt löytäneet joukon uusia kinolonijohdannaisia, joilla, samalla kun niillä on
20 huomattavan paljon heikompi bakteerinvastainen vaikutus kun edellä kuvatuilla kinolonin johdannaisilla, niillä kuitenkin on huomattavasti parempi HIV:n vastainen vaikutus. Tässä esitetyillä uusilla yhdisteillä on korkeampi lipofilisuus ja niissä on diamiinisubstituentti, joka itse on substituoitu aromaattisella ryhmällä, kuten aryyli-ryhmällä tai aromaattisella heterosyklisellä ryhmällä. Keksinnön mukaiset yhdisteet kykenevät sekä
25 inhiboimaan HIV:n replikointia (uusiintumista) että inhiboimaan HIV:n solumyrkkyvaikutusta (CPE) ja ovat siten käyttökelpoisia aineita HIV:n uusiintumisen inhiboimiseksi ja AIDS:n vastaisina aineina.

- Tämän keksinnön ensimmäinen suoritusmuoto saa aikaan yleisten kaavojen (Ia), (Ib) tai
30 (Ic) mukaisen yhdisteen:

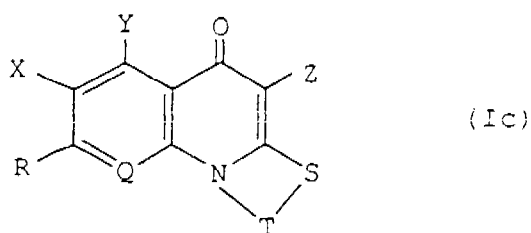
5



10



15



20

jossa

X on vetyatomi tai halogeeniatomi;

25

Y on vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkyyliryhmä, aminoryhmä, tai aminoryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä, joka on valittu alemmista alkyyli- ja aralkyyliryhmistä;

30 Z on karboksyyli- tai 5-tetratsolyyliryhmä;

Q on typpiatomi tai kaavan (d) mukainen ryhmä:



5

jossa R^2 on vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkoksiryhmä, alempi alkoksiryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyyliryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla;

10

W on happiatomi tai rikkiatomi;

T on C_{1-4} -alkyleeniryhmä tai C_{2-4} -alkenyleeniryhmä, mainitut ryhmät on valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyyliryhmällä;

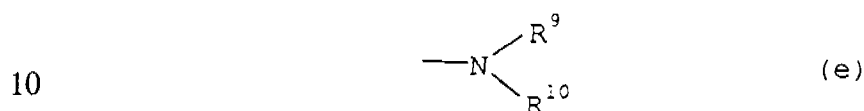
15

R^1 on vetyatomi, alempi alkenyyliiryhmä, joka valinnaisesti voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, alempi alkynyyliiryhmä; aminoryhmä, joka valinnaisesti voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyliryhmällä; sykloalkyyliiryhmä, joka valinnaisesti voi olla substituoitu ainakin yhdellä halogeeniatomilla; alempi alkoksiryhmä, aryyliiryhmä, joka valinnaisesti voi olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka on määritelty myöhemmin; 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, jotka on valittu atomeista N, O ja S, mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka määritellään myöhemmin; yhdistynyt aromaattinen ryhmä, joka muodostuu bentseenirenkaasta, joka on yhdistynyt 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen heteromonosykliseen ryhmään, joka on määritelty edellä, mainittu yhdistynyt ryhmä on valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka on määritelty myöhemmin; alempi alkyyliryhmä; tai alempi alkyyliryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu seuraavista:

20

halogeeniatomit, hydroksyyliiryhmät, karboksyyliiryhmät, alkanoyylioksiryhmät, sykloalkyyliiryhmät, aryyliiryhmät, jotka valinnaisesti voi olla substituoitu ainakin

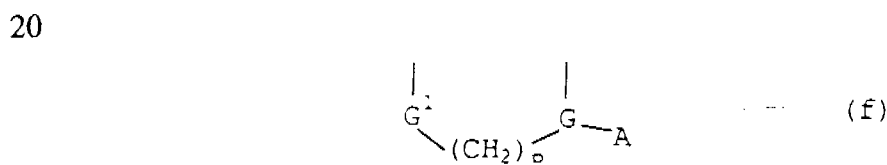
5 yhdellä substituentilla R^0 , joka on määritelty myöhemmin; 5- tai 6-jäseniset aromaattiset heteromonosykliset ryhmät, joissa on yksi tai kaksi heteroatomia, jotka on valittu atomeista N, O ja S, mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka määritellään myöhemmin, yhdistyneet aromaattiset ryhmät, jotka määritellään myöhemmin, mainittu yhdistynyt ryhmä on valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka on määritelty myöhemmin, tai aminoryhmä on kaavan (e) mukainen:



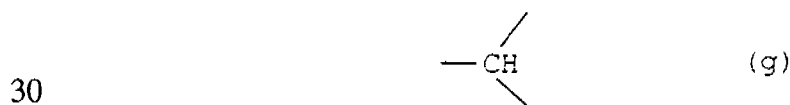
jossa R^9 ja R^{10} erikseen ovat vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne liittyvät, 3- tai 7-jäsenisen tyydytetyn monosyklisen ryhmän, joka käsittää ainakin yhden
15 lisäheteroatomin, joka on N, O tai S,

tai

kun Q on kaavan (d) mukainen ryhmä, sitten R^1 ja R^2 voivat yhdessä muodostaa kaavan (f) mukaisen ryhmän:



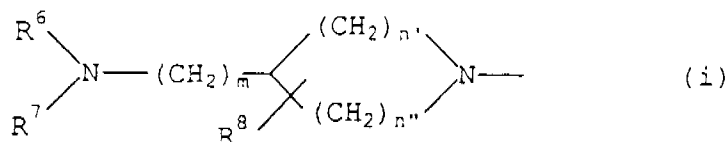
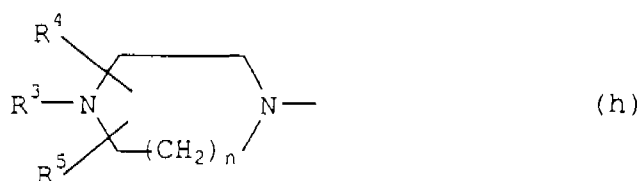
25 jossa A on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, joka valinnaisesti voi olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu halogeeniatomista, hydroksi- ja alemmista alkoksiryhmistä; G on typpiatomi tai kaavan (g) mukainen ryhmä:



G^1 on metyleeniryhmä, karbonyyliryhmä, happiatomi, rikkiatomi tai kaavan $-N(R^{11})-$ mukainen ryhmä, jossa R^{11} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; ja $p = 0$ tai 1;

5 R on kaavojen (h) tai (i) mukainen ryhmä:

10



15

jossa R^3 ja R^6 kumpikin on aryyli-ryhmä, joka valinnaisesti voi olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka määritellään myöhemmin; 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, jotka on valittu atomeista N, O tai S, jolloin mainittu rengas valinnaisesti on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka on määritetty myöhemmin; yhdistynyt aromaattinen ryhmä, joka muodostuu bentseenirenkaasta, joka on yhdistynyt 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen heteromonosykliseen renkaaseen, joka on määritelty edellä, joka mainittu yhdistetty ryhmä valinnaisesti on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 , joka on määritelty myöhemmin;

25

R^4 , R^5 ja R^7 voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä;

30

R^8 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä;

$n = 1$ tai 2;

$m = 0$, tai 1;

$n' = 1$ tai 2; ja

$n'' = 1, 2, 3$ tai 4;

ja

- 5 substituentti R^0 on valittu seuraavista: halogeeniatomit, nitroryhmät, hydroksiryhmät, alemmat alkyyliryhmät, jotka valinnaisesti voi olla substituoitu ainakin yhdellä halogeeniatomilla, alemmat alkoksiryhmät ja aminoryhmät, jotka valinnaisesti voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä ja kun substituenttia R^0 on kaksi tai useampi, ne voivat olla samanlaisia tai erilaisia,

10

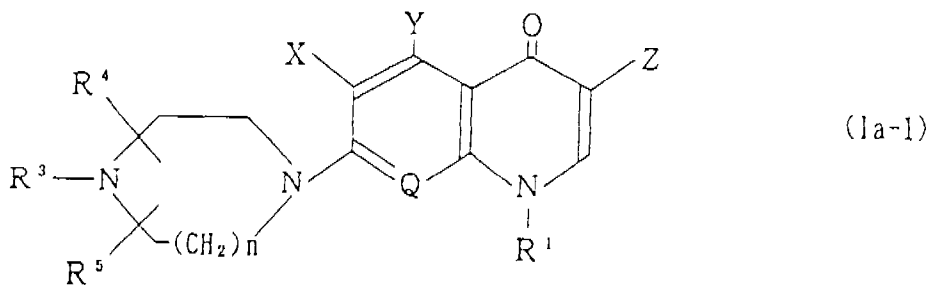
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri ja AIDS:ia parantava aine, joka sisältää edellä olevan kaavan (Ia), (Ib) tai (Ic) mukaisen yhdisteen tai sen esterin aktiivisena ainesosana.

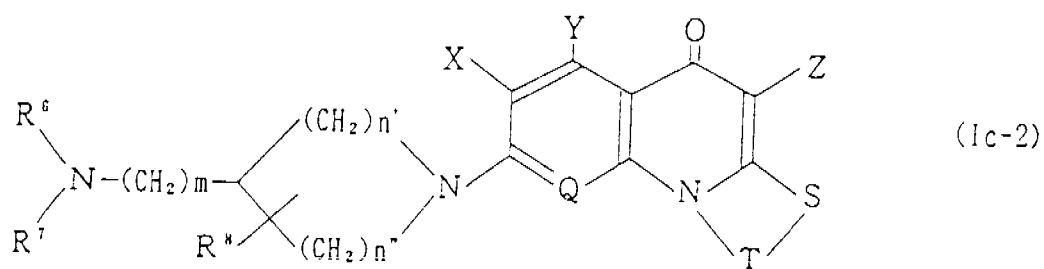
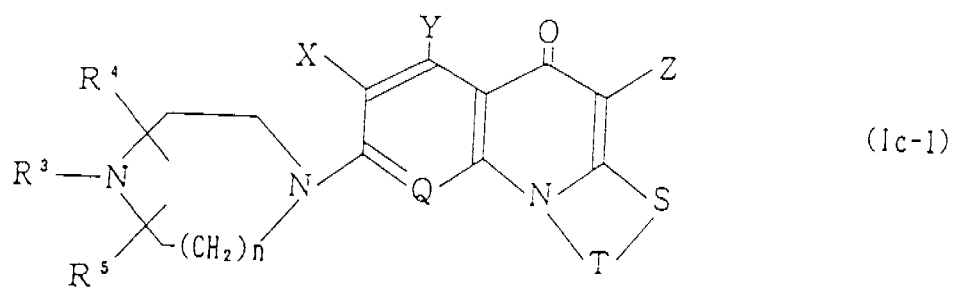
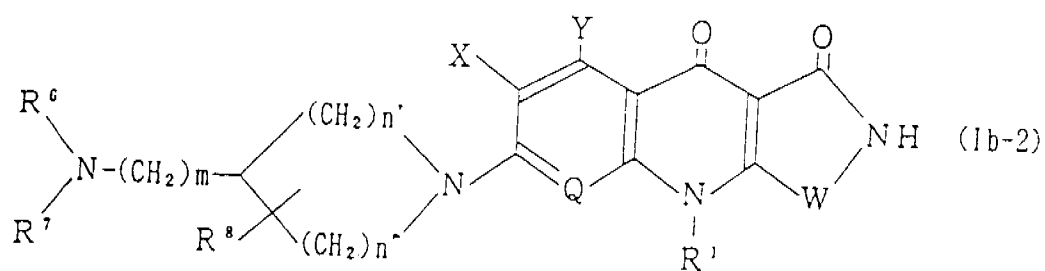
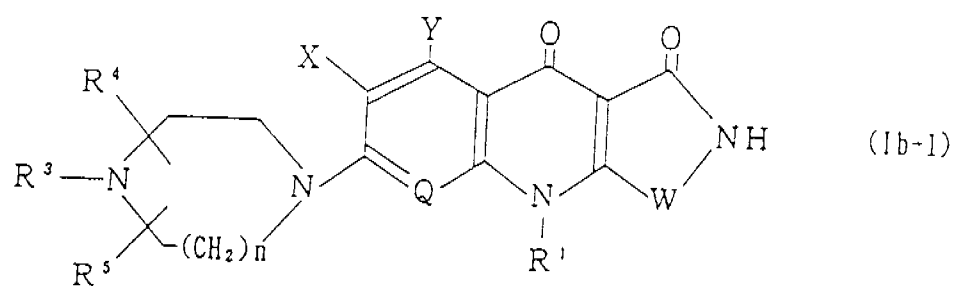
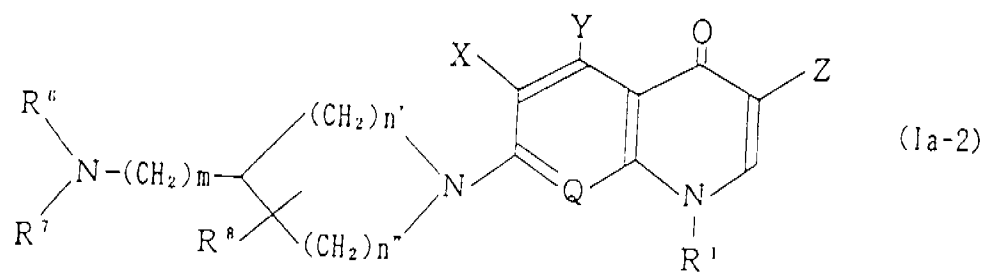
15

EDULLISTEN SUORITUSMUOTOJEN KUVAUS

Seuraavassa esillä olevaa keksintöä selitetään yksityiskohtaisesti.

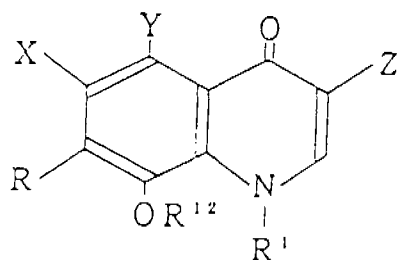
- Yhdisteisiin, jotka on esitetty kaavoilla (Ia), (Ib) ja (Ic), kuuluu yhdisteet, jotka on
20 esitetty kaavoilla (Ia-1), (Ib-1) ja (Ic-1) ja kaavoilla (Ia-2), (Ib-2) ja (Ic-2), jotka on esitetty seuraavassa.



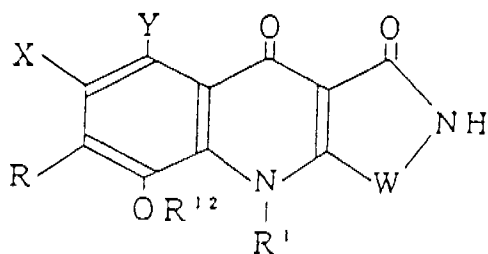


jossa X, Y, Z, W, Q, T, R¹, R³ - R⁸, m, n, n' ja n'' kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä.

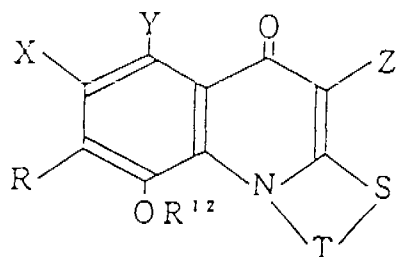
Lisäksi yhdisteistä, jotka on esitetty kaavoilla (Ia), (Ib) ja (Ic), on mainittu edullisia
 5 yhdisteitä, jotka on esitetty kaavoilla (Ia-3), (Ib-3) ja (Ic-3), kaavoilla (Ia-4), (Ib-4) ja (Ic-4), kaavoilla (Ia-5), (Ib-5) ja (Ic-5) ja kaavoilla (Ia-6) ja (Ia-7).



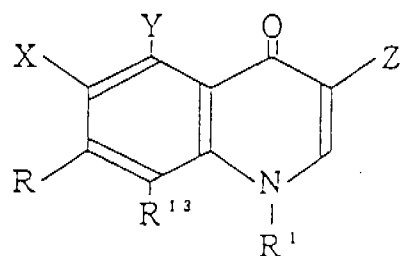
(Ia-3)



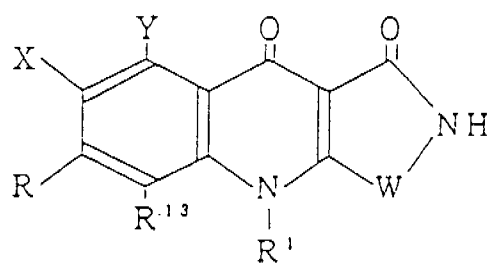
(Ib-3)



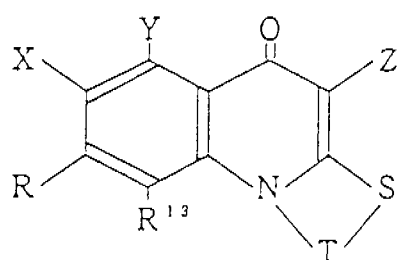
(Ic-3)



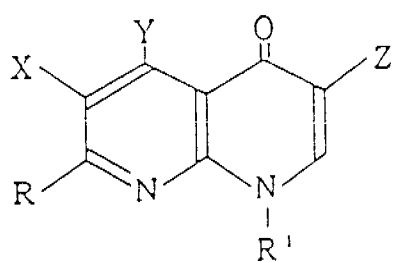
(1a-4)



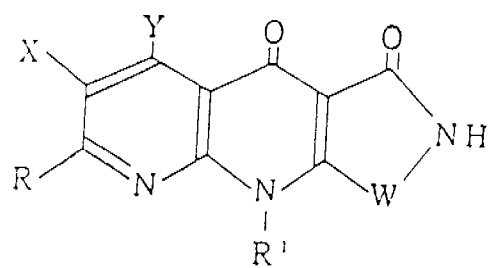
(1b-4)



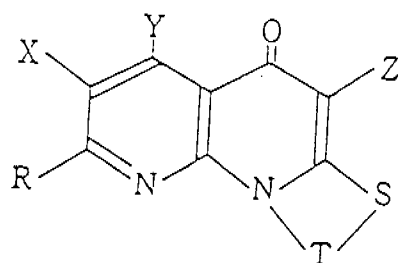
(1c-4)



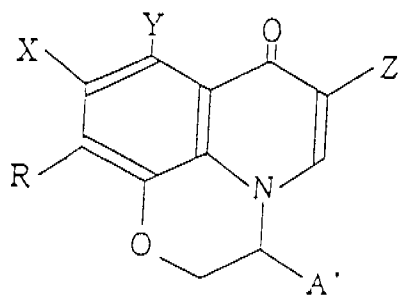
(1a-5)



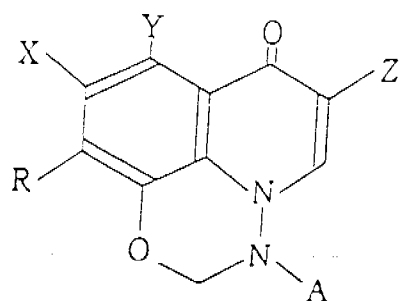
(1b-5)



(1c-5)



(1a-6)



(1a-7)

jossa A, X, Y, Z, W, R, T ja R^1 kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä; $-OR^{12}$ on alempi alkoksiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatom(e)illa, varsinkin difluorimetoksiryhmä; R^{13} on vetyatomi, halogeeniatomi tai alempi alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatom(e)illa; ja A' on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatom(e)illa tai.

Esillä olevassa keksinnössä, yhdisteet, jotka on esitetty kaavoilla (Ia-3), (Ib-3), (Ic-3) ja (Ia-6) ovat edullisia, ja yhdisteet, jotka on esitetty kaavalla (Ia-3) ja kaavalla (Ia-6), jossa A' on alempi alkyyliryhmä, joka on substituoitu fluoriatom(e)illa, ovat erityisen edullisia.

Kun X on halogeeniatomi edellä olevissa kaavoilla (Ia), (Ib) ja (Ic), sopivia esimerkkejä ovat fluori, kloori, bromi ja jodi ja X on edullisesti vety, fluori tai kloori, varsinkin edullisesti fluori tai kloori ja edullisimmin fluori.

15

Sopivia esimerkkejä ryhmästä Y edellä olevissa kaavoissa (Ia), (Ib) ja (Ic) ovat: vetyatomi, halogeeniatomi, kuten fluori, kloori, bromi ja jodi; suora tai haaraketjuinen C_1 - C_4 -alkyyliryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja isobutyyli; aminoryhmä; mono- C_1 - C_4 -alkyyliaminoryhmä, kuten metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino ja butyyliamino; di- C_1 - C_4 -alkyyliamino, di-isopropyyliamino ja dibutyyliamino; monoaralkyyliaminoryhmä, kuten bentsyyliamino ja fenyylietyyliamino; ja diaralkyyliaminoryhmä, kuten dibentsyyliamino.

Edellä oleva ryhmä Y on edullisesti vety, fluori, amino, metyyli tai etyyli, erityisesti vety, fluori, amino, tai metyyli, edullisimmin vety.

Sopivia esimerkkejä ryhmästä Z edellä olevissa kaavoissa (Ia) ja (Ic) on karboksyyli-ryhmä, joka voi olla suojattu tai 5-tetratsolyyliryhmä. Kun esillä olevan keksinnön yhdiste on esteri, esimerkiksi, kun Z on karboksyyli-ryhmä, silloin sopiviin esteriryhmiin kuuluu C_1 - C_4 -alkyyli, aralkyyli, C_1 - C_4 -alkanoyylioksi-alkyyli, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylioksi-alkyyli, N,N-dialkyyli-substituoitu aminokarbonyyli-alkyyli, N,N-dialkyyli-

substitoitu aminoalkyyli, alkyyli, joka on substitoitu 5- tai 6-jäsenisellä tyydytetyllä monosyklisellä ryhmällä, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, jotka on valittu atomeista N, O ja S ja (5-metyyli- tai 5-fenyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)-metyyli. Edellä oleva ryhmä Z on edullisesti karboksyyli-ryhmä, joka voi olla suojattu.

5

W edellä olevassa kaavassa (Ib) on happiatomi tai rikkiatomi, erityisen edullisesti rikkiatomi.

Sopivia esimerkkejä ryhmästä T edellä olevassa kaavassa (Ic) on C₁-C₄-alkyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu C₁-C₄-alkyyllillä, kuten metyleeni, etyylideeni (-CH(CH₃)-), etyleeni, trimetyleni, propyleeni ja tetrametyleni, tai C₂-C₄-alkenyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu C₁-C₄-alkyyllillä, kuten -CH=CH- ja -C(CH₃)=CH-. T on edullisesti etyylideeni, -CH=CH- tai -C(CH₃)=CH-, edullisemmin etyylideeni.

15

Sopivia esimerkkejä halogeeniatomista, jota on merkitty ryhmällä R² kaavassa (d), esitetty Q:lla edellä olevissa kaavoissa (Ia), (Ib) ja (Ic) ovat fluori, kloori, bromi ja jodi, edullisesti fluori tai kloori.

20 Sopivia esimerkkejä alemmasta alkyyli-ryhmästä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla tai -atomeilla, joita R² voi tarkoittaa, ovat C₁-C₄-alkyyli-ryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli, tai fluorilla substituoitu C₁-C₄ alempi alkyyli-ryhmä, kuten fluorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 3-fluoripropyyli ja 4-fluoributyyli, ja metyyli tai trifluorimetyyli ovat edullisia.

25

Sopivia esimerkkejä alemmasta alkoksiryhmästä, joka voi olla substituoitu fluoriatomilla tai -atomeilla, joita R² voi tarkoittaa, ovat C₁-C₄-alkoksiryhmä, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi, tai fluori-substituoitu C₁-C₄-alkoksiryhmä, kuten fluorimetoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi, 2-fluorietoksi, 2- tai 3-fluoripropoksi ja
30 4-fluoributoksi, edullisesti metoksi, etoksi, mono-, di- tai trifluorimetoksi tai 2-fluo-

rietoksi, edullisemmin metoksi ja mono-, di- tai trifluorimetoksi, edullisimmin metoksi tai difluorimetoksi.

- Edellä oleva ryhmä R^2 on edullisesti vety; halogeeniatomi, kuten fluori tai kloori;
 5 alempi alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla, kuten metyyli ja trifluorimetyyli; alempi alkoksiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla, kuten metoksi, etoksi, fluorimetoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi tai 2-fluorietoksi; edullisemmin metoksiryhmä, joka voi olla substituoitu fluoriatomilla tai -atomeilla. Lisäksi kaavassa (Ia) yhdiste, jossa ryhmä R^2 on metoksiryhmä tai difluorimetoksiryhmä on edullisin.
 10

Tässä selityksessä alempi alkyyliryhmä ei sisällä enemmän kuin 6 hiiliatomia, edullisesti ei enemmän kuin 4, erityisesti 1, 2 tai 3.

- 15 Esillä olevassa keksinnössä, kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaisten yhdisteiden ominaispiirre on se, että kaavoissa R on ryhmä, jonka kaava on (h) tai (i) ja että typpiin on sidottu edellä oleva aryyli- tai aromaattinen heterosyklinen ryhmä R^3 tai R^6 , joista kumpikin voi olla substituoitu ryhmällä R^0 .
- 20 Edellä kaavassa (h) n on edullisesti 1. Kaavassa (i) summa $n' + n''$ on edullisesti 3, 4 tai 5 ja edullisemmin 3 tai 4. m on edullisesti 0.

- Edellä olevissa kaavoissa (h) ja (i), ryhmien R^3 tai R^6 aryyli- tai aromaattinen heterosyklinen ryhmä (tämän jälkeen kutsutaan "aromaattiseksi heterosykliseksi ryhmäksi") voi sisältää seuraavat: 2-tienyyli, 2-furyyli, 2-oksatsolyyli, 2-tiatsolyyli, 2-imidatsolyyli, 2-,
 25 3- tai 4-pyridyyli, 2-, 4- tai 5-pyrimidinyyli, 2-pyratsinyyli, 3-pyridatsinyyli, 2-bentsoksatsolyyli, 2-bentsotiatsolyyli ja 2-bentsimidatsolyyli.

- 30 Substituenttina R^0 , joka on substituoitu edellä olevassa aryyli- tai aromaattisessa heterosyklisessä ryhmässä, voidaan mainita halogeeniatomi, kuten fluori, kloori,

bromi ja jodi; nitroryhmä; hydroksyyli-ryhmä; suora tai haaraketjuinen C_1-C_4 alkyyliryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli-, s-butyli, isobutyli ja t-butyli; fluori-substituoitu C_1-C_4 alkyyliryhmä, kuten mono-, di- tai trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2- tai 3-fluoripropyyli ja 2-, 3- tai 4-fluoributyli; C_1-C_4 alkoksiryhmä, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi; aminoryhmä, mono- C_1-C_4 alkyylisubstituoitu aminoryhmä, kuten metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, butyyliamino, isobutyliamino, s-butyliamino ja t-butyliamino; ja di- C_1-C_4 alkyylisubstituoitu aminoryhmä, kuten dimetyyliamino, dietyyliamino, dipropyyliamino, di-isopropyyliamino, dibutyliamino, di-isobutyliamino ja etyyli(metyyli)amino.

Edellä olevana ryhmänä R^3 ja R^6 edullinen on aromaattinen heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä R^0 , kuten on mainittu edellä, ja ne, joissa R on kaava (h) ja R^3 on kaavassa (h) aromaattinen heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä R^0 , ovat erityisen edullisia. Niiden joukossa, joissa R^3 on 5- tai 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 tai 2 typpiatomia, joka voi olla substituoitu ryhmällä R^0 , ovat erityisen edullisia. Edelleen edullisia ovat ne, joissa R^3 on pyridyyli-ryhmä, pyratsinyyli-ryhmä tai pyrimidinyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä R^0 , ja R^3 on erityisen edullisesti 2-pyrimidinyyli-ryhmä.

Myös yhdiste, jossa R on esitetty kaavalla (h) ja R^3 kaavassa (h) on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu ryhmällä R^0 , kuten on mainittu edellä, on edullinen.

Edellä olevana ryhmänä R^3 , voidaan mainita edullisina seuraavat: fenyyli; 2-pyridyyli; 2-pyratsinyyli; 2- tai 4-pyrimidinyyli; dimetoksi-2-pyrimidinyyli; 2-tiatsolyyli; 2-bentsoksatsolyyli; 2-bentsotiatsolyyli; fenyyli substituoitu fluorilla, kloorilla, metoksilla, nitrolla, trifluorimetyyllillä, aminolla tai dimetyyliaminolla 2-, 3- tai 4-asemassa; metoksi-, amino- tai nitrosubstituoitu 2-pyridyyli; ja kloori-, metyyli- tai etyyli-substituoitu 2- tai 4-pyrimidinyyli; erityisen edullinen on fenyyli; 2-pyridyyli; 2-pyratsinyyli; 2- tai 4-pyrimidinyyli; 2-tiatsolyyli; fenyyli substituoitu fluorilla, kloorilla, metoksilla, nitrolla, trifluorimetyyllillä, aminolla tai dimetyyliaminolla 2-, 3- tai 4-asemassa; metoksi- tai

nitrosubstituoitu 2-pyridyyli; tai kloori-, metyyli- tai etyyli-substituoitu 2- tai 4-pyrimidinyli.

R on edullisimmin 4-(2-pyrimidinyli)piperatsin-1-yyli.

5

Edellä olevissa kaavoissa (h) ja (i), alempi alkyyliryhmä R^4 , R^5 tai R^7 , saattaa sisältää C_1 - C_4 -alkyyliryhmän kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli ja t-butyyli, edullisesti metyyli tai etyyli.

10 Edellä olevassa kaavassa (i) alempi alkyyliryhmä R^8 saattaa sisältää suoran tai haaraketjuisen C_1 - C_4 -alkyyliryhmän, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli ja t-butyyli, edullisesti metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli, edullisemmin metyyli tai etyyli.

15 Edellä olevassa kaavassa (i) alempi alkyyliryhmä R^8 saattaa sisältää C_1 - C_4 -alkoksiryhmän, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi, edullisesti metoksi, etoksi tai propoksi.

Edellä oleva ryhmä R^4 , R^5 ja R^7 on edullisesti: vetyatomi, metyyli, etyyli, propyyli tai
20 isopropyyli, erityisen edullisesti vetyatomi, metyyli tai etyyli.

Edellä oleva ryhmä R^8 on edullisesti: vetyatomi, hydroksiryhmä, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, metoksi, etoksi tai propoksi, erityisen edullisesti vetyatomi, hydroksiryhmä, metyyli, etyyli, metoksi tai etoksi.

25

Edellä olevissa kaavoissa (Ia) ja (Ib), alempi alkyyliryhmä ja alempi alkoksiryhmä R^1 saattaa sisältää suoran tai haaraketjuisen C_1 - C_4 -alkyyliryhmän, kuten on mainittu alempana alkyyliryhmänä R^8 edellä, ja sama C_1 - C_4 -alkoksiryhmä, joka on mainittu edellä, alempana alkoksiryhmänä R^8 .

30

Alempana alkyyliryhmänä on R^1 , jolla on substituentti (substituentit), voidaan mainita C_1 - C_4 -alkyyliryhmä, kuten 2-hydroksietyyli-, 2- tai 3-hydroksipropyli, 2-, 3- tai 4-hydroksibutyli; karboksyyli- C_1 - C_4 -alkyyliryhmä, kuten karboksietyyli, 1- tai 2-karboksietyyli, 1- tai 3-karboksipropyli, 1-karboksibutyli tai 1-karboxi-2-hydroksietyyli, halogeeni- C_1 - C_4 -alkyyliryhmä kuten fluori-, kloori-, bromi- tai jodimetyyli, 5 2-(fluori-, kloori-, bromi- tai jodi)-etyyli, 2- tai 3-(fluori-, kloori-, bromi tai jodi)propyyli, 2-, 3- tai 4-(fluori-, kloori-, bromi- tai jodi)butyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli ja 2,2,2-trifluorietyyli; C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliryhmä, kuten syklopropyylimetyyli, syklobutyylimetyyli, syklopetyylimetyyli, sykloheksyylimetyyli, syklopropylyetyyli, syklopropylylipropyli ja syklopropylylibutyli; C_1 - C_4 -alkanoyylioksi- C_1 - C_4 - 10 alkyyliryhmä, kuten 2-asetoksietyyli, 2- tai 3-asetoksipropyli, 2-, 3- tai 4-asetoksibutyli, 2-propionyylioksietyli ja 2-butyryylioksietyli; C_1 - C_4 -alkyyliryhmä substituoitu samalla aryyli-ryhmällä tai aromaattisella heterosyklisellä ryhmällä, kuten on mainittu esimerkeissä ryhmällä R^3 ja R^6 edellä olevissa kaavoissa (h) ja (i), tai C_1 - C_4 -alkyyliryhmä substituoitu substituentilla, joka on edellä oleva kaava (e). 15

Alempi alkyyliryhmä R^9 tai R^{10} edellä olevassa kaavassa (e) voi sisältää saman suoran tai haarautuneen C_1 - C_4 -alkyyliketjun, joka on mainittu alempana alkyyliryhmänä edellä olevassa ryhmässä R^8 , ja tyydytetty heteromonosyklinen ryhmä, jonka ryhmät R^9 ja 20 R^{10} muodostaa yhdessä edellä olevan kaavan (e) kanssa, voi sisältää jonkin seuraavista: atsiridiino, atsetidiino, pyrrolidiino, piperidiino, morfoliino, tiomorfoliino ja piperatsiino.

Sopivia esimerkkejä mono- tai di-alemmista alkyylisubstituoiduista aminoryhmästä, joka 25 on edellä esitetty ryhmällä R^1 , ovat mono- C_1 - C_4 -alkyyliaminoryhmä, kuten metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino ja butyyliamino, ja di- C_1 - C_4 -alkyyliaminoryhmä, kuten dimetyyliamino, dietyyliamino, dipropyyliamino, di-isopropyyliamino ja dibutyliamino.

30 Sopivia esimerkkejä sykloalkyyliryhmästä, joka voi olla substituoitu halogeenilla ja joka on esitetty edellä olevalla ryhmällä R^1 , ovat C_3 - C_6 -sykloalkyyliryhmä, kuten syklopro-

pyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli; ja halogeeni- C_3 - C_6 -sykloalkyyli-ryhmä, kuten 2-fluori-, 2-kloori- tai 2-bromisyklopropyyli, 2,2-difluorisiklopropyyli, 2-kloori-2-fluorisiklopropyyli, 2-fluorisiklobutyyli-, 2-fluorisiklopentyyli ja 2-fluorisikloheksyyli.

5

Sopivia esimerkkejä alemmasta alkenyyli-ryhmästä, joka voi olla substituoitu halogeenilla, ja joka on esitetty edellä olevalla ryhmällä R^1 , ovat C_2 - C_5 alempi alkenyyli-ryhmä, kuten vinyyli, 1- tai 2-propenyli, 1-, 2- tai 3-butenyli ja 3,3-dimetyyli-2-propenyli; ja halogeeni- C_2 - C_4 alempi alkenyyli-ryhmä, kuten 3,3-dikloori-2-propenyli, 2,3-

10 dikloori-2-propenyli ja 4-kloori-3-butenyli.

Sopivia esimerkkejä alemmasta alkynyyli-ryhmästä, joka on esitetty ryhmällä R^1 , on C_2 - C_4 alempi alkynyyli-ryhmä, kuten etynyli, 1- tai 2-propynyli ja 2-butyynyli.

- 15 Sopivia esimerkkejä ryhmästä R^1 , kuten on esitetty edellä, ovat edullisesti vetyatomi; metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli tai t-butyli, alempana alkyyli-ryhmänä; 2-hydroksietyyli, 2- tai 3-hydroksipropyyli, karboksietyyli, 1- tai 2-karboksietyyli, fluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloorietyyli, 3-fluoripropyyli, 3-klooripropyyli, difluorimetyyli-, trifluorimetyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, syklopropyyli-metyyli, 2-asetoksietyyli,
- 20 2- tai 3-asetoksipropyyli, fenyyli-metyyli, 1- tai 2-fenyylietyyli, naftyyli-metyyli, 2-, 3- tai 4-fluorifenyyli-metyyli, 2,4-, 3,4- tai 2,6-difluorifenyyli-metyyli, 2-, 3- tai 4-metyyli-fenyyli-metyyli, 2-, 3- tai 4-kloorifenyyli-metyyli, 2-, 3- tai 4-metoksifenyyli-metyyli, 2-tienyyli-metyyli, 2-furyyli-metyyli, 2-pyridiylimetyyli, 2-pyrimidiinyyli-metyyli, 2-aminoetyyli, 2-metyyliaminoetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, 2-morfoliinietyyli tai 2-
- 25 piperidiinoetyyli, alempana alkyyli-ryhmänä, jolla on substituentti (substituentit); aminoryhmä; metyyliamino, etyyliamino tai dimetyyliamino, aminoryhmänä substituoitu alemmalla alkyyllillä, metoksi, etoksi, tai propoksi, alempana alkoksiryhmänä; syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai 2-fluorisiklopropyyli sykloalkyyli-ryhmänä, joka voi olla substituoitu halogeenilla; fenyyli, naftyyli, 2-, 3- tai 4-fluorifenyyli, 2-
- 30 3- tai 4-kloorifenyyli, 2,4- 3,4- tai 2,6-difluorifenyyli tai 2-, 3- tai 4-metyylifenyyli, kuten aryyli-ryhmä; 2-tiatsolyyli, 2-oksatsolyyli, 2-, 3- tai 4-pyridiyl, 2-, 4- tai 5-

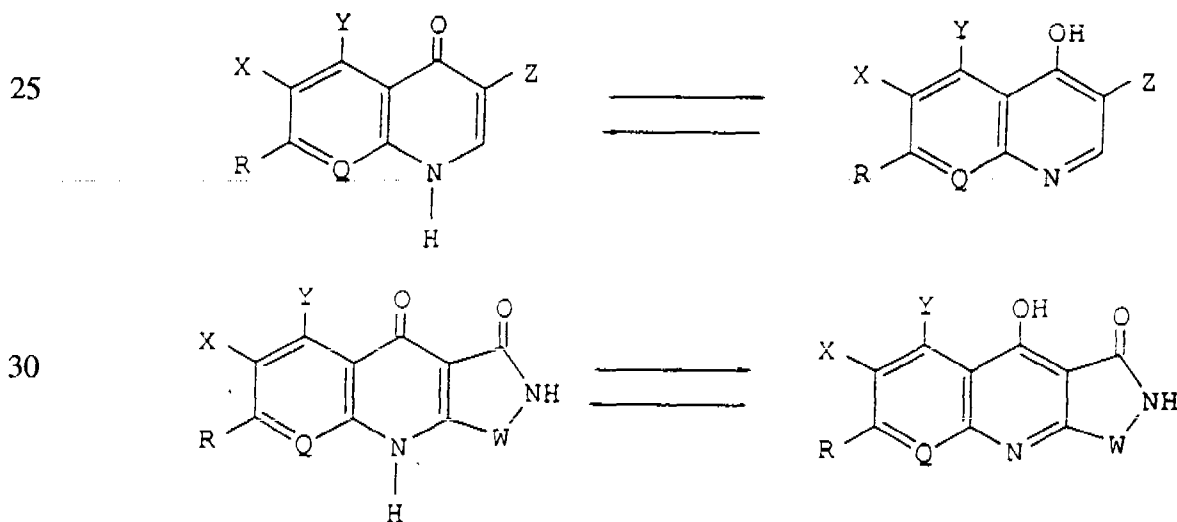
Kuten edellä ryhmässä R¹ on erityisen edullista, että alempi alkyyyliryhmä on metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli; alempi alkyyyliryhmä, jolla on substituentti (substituentit) on 2-hydroksietyyli, karboksimeetyli, 2-fluorietyyli, 2-asetoksietyyli, fenyylimetyyli, fenyylietyyli, 2-pyridyylimetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli tai 2-morfoliinoetyyli; aminoryhmä; aminoryhmä, joka on substituoitu alemalla alkyyyliryhmällä, on metyyliamino; alempi alkoksiryhmä on metoksi; sykloalkyyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogeenilla on syklopropyyli tai 2-fluorisyklopropyyli; aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeenilla (halogeeneilla) on fenyyli, 2-, 3- ja 4-fluorifenyyli tai 2,4-difluorifenyyli; alempi alkenyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeenilla, on vinyyli tai 2-propenyli; ja alempi alkynyyliiryhmä on 2-propynyyli.

Kun kaavan (f) sidos muodostuu ryhmästä R^1 edellä olevissa kaavoissa (Ia) ja (Ib), ja ryhmästä R^2 yhdistelmänä, A kaavassa (f) voi sisältää seuraavia: vetyatomi; C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli; halogeeni- C_1 - C_4 -alkyli-ryhmä, kuten fluorimetyyli, kloorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloorietyyli, 2-bromietyyli, 2- tai 2-fluoripropyyli ja 2-, 3- tai 4-fluoributyli; hydroksi- C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, kuten hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli ja 4-hydroksibutyli; ja C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, kuten metoksimetyyli, etoksimetyyli, propoksimetyyli, butoksimetyyli, metoksietyyli, metoksi-
propyyli ja metoksibutyli. Kaavassa (f) G voi sisältää typpiä tai kolmiarvoisen ryhmän, joka on esitetty kaavalla (g), G^1 voi sisältää jokin seuraavista: metyleeniryhmä, karbonyyli-ryhmä, happiatomi, rikkiatomi ja $-N(R^{11})-$, jossa R^{11} on vetyatomi, C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli; ja p on 0 tai 1.

30 Edellä olevassa kaavassa (f) A on edullisesti vetyatomi, alempi alkyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeenilla, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja fluorimetyyli.

li, erityisen edullisesti metyyli ja fluorimetyyli. Ryhmänä G, kaavassa (g) esitetty ryhmä on edullinen. Myös ryhmänä G^1 , se on edullisesti happiatomi tai rikkiatomi, edullisesti sopivimmin happiatomi. p on edullisimmin 1.

- 5 Kun edellä olevassa kaavassa (Ia), (Ib) tai (Ic) on karboksyyli-ryhmä molekyylissä (s.o. ryhmänä Z tai R^1), tämä karboksyyli-ryhmä voi olla suojattu. Sellaisena suojaryhmänä voidaan mainita ryhmä, josta on helppo poistaa suoja *in vivo* sen muuttamiseksi karboksyyli-ryhmäksi, johon sisältyy C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja isobutyyli; aralkyyli-ryhmä, kuten bentsyyli ja fenetyyli;
- 10 C_1 - C_4 -alkanoyylioksialkyyli-ryhmä, kuten asetoksimetyyli ja pivaloyylioksimetyyli; C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylioksialkyyli-ryhmä, kuten 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyli ja 1-(isopropoksikarbonyylioksi)etyyli; N,N-dialkyyli-substituoitu aminokarbonyyli-alkyyli-ryhmä, kuten N,N-dimetyyliaminokarbonyylimetyyli; ja N,N-dialkyyli-substituoitu aminoalkyyli-ryhmä, kuten 2-(N,N-dimetyyliamino)etyyli, alkyyli-ryhmä
- 15 substituoitu 5- tai 6-jäsenisellä kyllästetyllä heteromonosyklisellä ryhmällä, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, jotka on valittu ryhmistä N, O ja S, kuten 2-morfoliinoetyyli, 2-piperidiinoetyyli ja 2-(4-metyylipiperidiino)etyyli; tai (5-metyyli- (tai 5-fenyyli)- 2-okso-1,3-dioksoleeni-4-yyli)metyyli-ryhmä.
- 20 Edellä olevien kaavojen (Ia) ja (Ib) mukaisissa yhdisteissä, kuten R^1 on vetyatomi, voi olla tautomeerejä, jotka on esitetty seuraavilla kaavoilla ja kaikki nämä tautomeerit kuuluu tähän keksintöön.



Tässä keksinnössä, yhdiste, joka on esitetty edellä olevalla kaavalla (Ia), (Ib) tai (Ic), voidaan muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tarvittaessa.

- Sellaiseen suojaan voi sisältyä mineraalihapon happoadditiosuola, kuten kloorivety, bromivety tai jodivety, sulfaatti ja fosfaatti; orgaanisen hapon happoadditiosuola, kuten metaanisulfonaatti, etaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, oksalaatti, maleaatti, furmaraatti, tartaraatti ja citraatti; tai karboksyylihapon metallisuola, kuten natriumsuola, kaliumsuola, kalsiumsuola, magnesiumsuola, manganeesisuola, rautasuola ja aluminiumsuo-

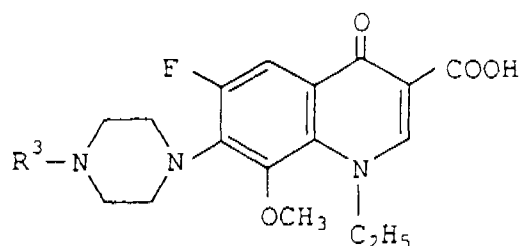
10

Esillä olevan keksinnön mukaisten edellä olevien kaavojen (Ia), (Ib) tai (Ic) mukaiset yhdisteet voivat olla hydraatin muodossa.

Edellä olevien kaavojen (Ia), (Ib) tai (Ic) mukaisista yhdisteistä on annettu esimerkkejä

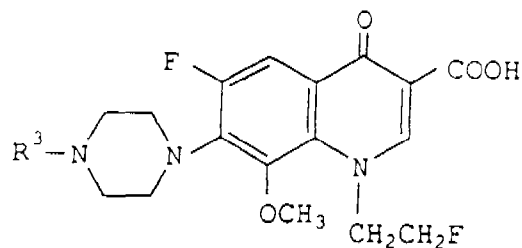
- 15 Taulukoissa 1-20.

Taulukko 1



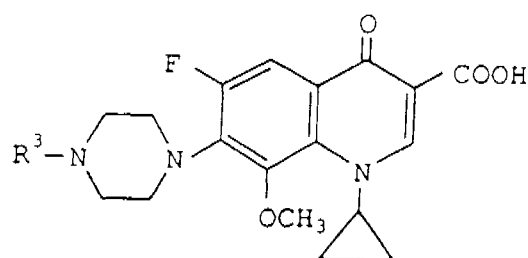
R ³	R ³
Fenyyli	2-Oksatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Tiatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
4-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
2-Kloorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
2-Nitrofenyyli	3-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
4-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
3-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
	3-Pyridatsinyyli
	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
	2-Pyratsinyyli

Taulukko 2



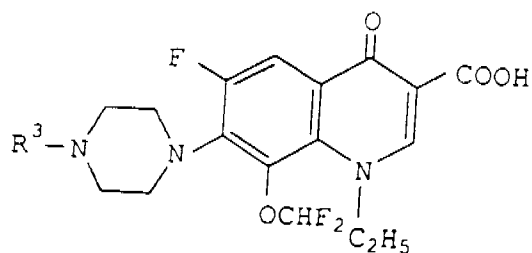
R ³	R ³
Fenyyli	2-Oksatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Tiatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
4-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
2-Kloorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
2-Nitrofenyyli	3-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
4-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
3-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
	3-Pyridatsinyyli
	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
	2-Pyratsinyyli

Taulukko 3



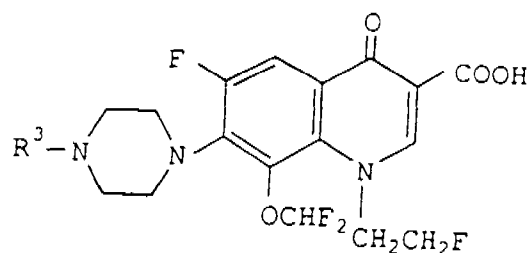
R ³	R ³
Fenyyli	2-Oksatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Tiatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
4-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
2-Kloorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
2-Nitrofenyyli	3-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
4-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
3-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
	3-Pyridatsinyyli
	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
	2-Pyratsinyyli

Taulukko 4



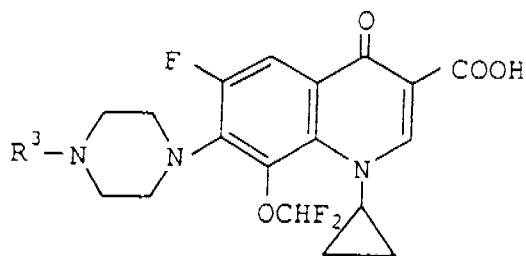
R ³	R ³
Fenyyli	2-Tiatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
4-Fluorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
2-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	6-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
3-Etoksifenyyli	3-Pyridyyli
2-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
4-Nitrofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
3-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	6-Etyyli-4-pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	6-Kloori-4-pyrimidinyyli
2-Metyylifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
3-Metyylifenyyli	3-Pyridatsinyyli
3-Hydroksifenyyli	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
2-Oksatsolyyli	2-Pyratsinyyli

Taulukko 5



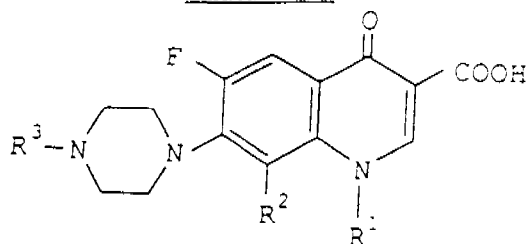
R ³	R ³
Fenyyli	2-Oksatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Tiatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
4-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
2-Kloorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
2-Nitrofenyyli	3-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
4-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
3-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
	3-Pyridatsinyyli
	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
	2-Pyratsinyyli

Taulukko 6



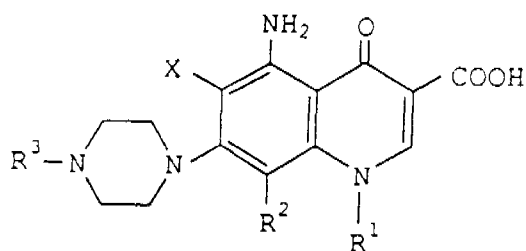
R ³	R ³
Fenyyli	2-Oksatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Tiatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
4-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
2-Kloorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
2-Nitrofenyyli	3-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
4-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
3-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
4-Metyylifenyyli	3-Pyridatsinyyli
4-Hydroksifenyyli	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
	2-Pyratsinyyli

Taulukko 7



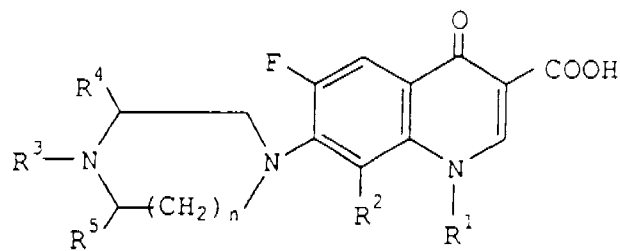
R ¹	R ²	R ³
Metyyli	Metoksi	3-Kloorifenyyli
4-Fluorifenyyli	Metoksi	4-Nitrofenyyli
2,4-Difluorifenyyli	Metoksi	4-Dimetyyliaminofenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	2-Metyylifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	3-Metoksifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	4-Metoksifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	2-Hydroksifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	4-Kloorifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	4-Fluorifenyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyli
Metyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Isopropyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
Isopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
4-Fluorifenyyli	Difluorimetoksi	2-Aminofenyyli
2,4-Difluorifenyyli	Difluorimetoksi	2-Trifluorimetyylifenyyli
Syklobutyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Sykloheptyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Sykloheksyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Metoksi	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
2-Fluorisyklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Etyyli	Etoksi	2-Metoksifenyyli
H	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
2-Hydroksietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
2-Asetoksietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
Karboksietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
2-Dimetyyliaminoetyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
2-Morfoliinoetyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
2-Pyridyylimetyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
Metyyliamino	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli
2-hydroksietyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Metyyliamino	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Vinyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
2-Propenyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Etynyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
2-Propynyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
Syklopropyylimetyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli

Taulukko 8



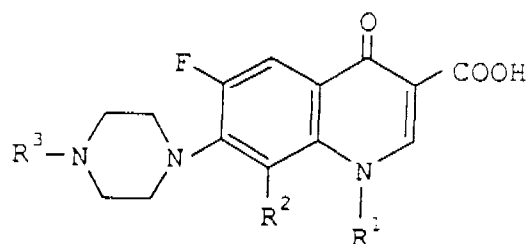
X	R ¹	R ²	R ³
F	Etyyli	Metoksi	2,4-Dikloorifenyyli
Cl	Etyyli	Metoksi	3,4-Dikloorifenyyli
Cl	Etyyli	Metoksi	1-Naftyli
Cl	Etyyli	Metoksi	2-Naftyli
F	2-Fluorietyyli	Metoksi	2,4-Dikloorifenyyli
Cl	2-Fluorietyyli	Metoksi	3,4-Dikloorifenyyli
Cl	2-Fluorietyyli	Metoksi	1-Naftyli
Cl	2-Fluorietyyli	Metoksi	2-Naftyli
F	Syklopropyyli	Metoksi	2,4-Dikloorifenyyli
Cl	Syklopropyyli	Metoksi	3,4-Dikloorifenyyli
Cl	Syklopropyyli	Etoksi	1-Naftyli
Cl	Syklopropyyli	Propoksi	2-Naftyli
F	Etyyli	Difluorimetoksi	2,4-Difluorifenyyli
Cl	Etyyli	Difluorimetoksi	2,4-Dikloorifenyyli
Cl	Etyyli	Difluorimetoksi	3,4-Dikloorifenyyli
Cl	Etyyli	Fluorimetoksi	1-Naftyli
Cl	Etyyli	Trifluorimetoksi	2-Naftyli
F	2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	2,4-Difluorifenyyli
Cl	2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	2,4-Dikloorifenyyli
Cl	2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	3,4-Dikloorifenyyli
Cl	2-Fluorietyyli	Fluorimetoksi	1-Naftyli
Cl	2-Fluorietyyli	Trifluorimetoksi	2-Naftyli
F	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2,4-Dikloorifenyyli
Cl	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	3,4-Dikloorifenyyli
Cl	Syklopropyyli	Fluorimetoksi	1-Naftyli
Cl	Syklopropyyli	Trifluorimetoksi	2-Naftyli
F	Syklopropyyli	Fluorimetoksi	2-Oksätsolyyli
F	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyli
F	Isopropyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli

Taulukko 9



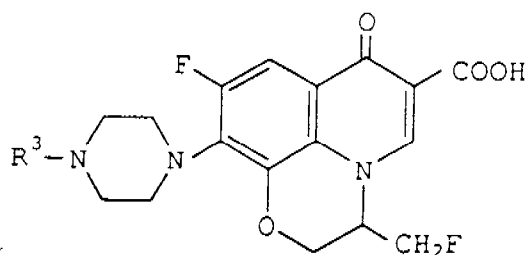
R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	R ⁵
Etyyli	Metoksi	2	2-Pydiryyli	H	H
2-Fluorietyyli	Metoksi	2	2-Pydiryyli	H	H
Syklopropyyli	Metoksi	2	2-Pydiryyli	H	H
Etyyli	Metoksi	2	2-Pyrimidinyyli	H	H
2-Fluorietyyli	Metoksi	2	2-Pyrimidinyyli	H	H
Syklopropyyli	Metoksi	2	2-Pyrimidinyyli	H	H
Etyyli	Metoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H
2-Fluorietyyli	Metoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H
Syklopropyyli	Metoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H
Etyyli	Metoksi	1	2-Pydiryyli	Metyyli	H
2-Fluorietyyli	Metoksi	1	2-Pydiryyli	Metyyli	H
Syklopropyyli	Metoksi	1	2-Pydiryyli	Metyyli	H
Etyyli	Difluorimetoksi	2	2-Pydiryyli	H	H
2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	2	2-Pydiryyli	H	H
Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2	2-Pydiryyli	H	H
Etyyli	Difluorimetoksi	2	2-Pyrimidinyyli	H	H
2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	2	2-Pyrimidinyyli	H	H
Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2	2-Pyrimidinyyli	H	H
Etyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H
2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H
Syklopropyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H
Etyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pydiryyli	Metyyli	H
2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pydiryyli	Metyyli	H
Syklopropyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pydiryyli	Metyyli	H
Metyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	Metyyli
Etyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	Metyyli
Syklopropyyli	Difluorimetoksi	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	Metyyli

Taulukko 10



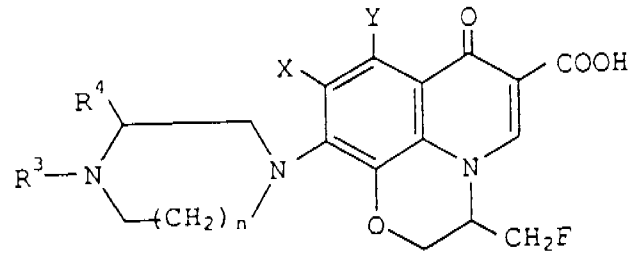
R ¹	R ²	R ³
Syklopropyyli	H	2-Metoksifenyyli
Etyyli	H	2-Metoksifenyyli
2-Fluorifenyyli	H	3-Metoksifenyyli
2-Fluorifenyyli	H	4-Trifluorimetyylifenyyli
2,4-Difluorifenyyli	H	3-Aminofenyyli
Syklopropyyli	H	2-Pyridyyli
Etyyli	H	2-Pyridyyli
2-Fluorietyyli	H	2-Pyridyyli
4-Fluorietyyli	H	2-Pyridyyli
Syklopropyyli	F	2-Metoksifenyyli
Metyyli	F	2-Fluorifenyyli
Etyyli	F	2-Metoksifenyyli
2-Fluorietyyli	F	2-Metoksifenyyli
2-Fluorietyyli	F	2-Pyridyyli
Syklopropyyli	F	2-Pyridyyli
4-Fluorifenyyli	F	4-Metoksifenyyli
2,4-Difluorifenyyli	F	4-Aminofenyyli
Metyyli	Cl	3-Fluorifenyyli
4-Fluorifenyyli	Cl	2-Nitrofenyyli
2,4-Difluorifenyyli	Cl	2-Dimetyyliaminofenyyli
Metyyli	Br	4-Fluorifenyyli
Metyyli	Metyyli	2-Kloorifenyyli
4-Fluorifenyyli	Metyyli	3-Nitrofenyyli
2,4-Difluorifenyyli	Metyyli	3-Dimetyyliaminofenyyli
Etyyli	Trifluorimetyyli	2-Pyrimidinyyli
Syklopropyyli	H	2-Pyrimidinyyli
t-Butyyli	H	2-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	H	2-Pyrimidinyyli
2-Fluorietyyli	F	2-Pyrimidinyyli
2-Hydroksietyyli	F	2-Pyrimidinyyli
Etyyli	Cl	2-Pyrimidinyyli
Etyyli	Metyyli	2-Pyrimidinyyli

Taulukko 11



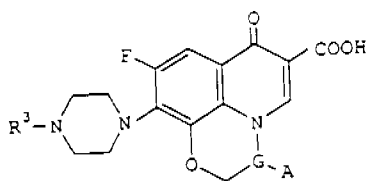
R ³	R ³
Fenyyli	2-Oksatsolyyli
2-Fluorifenyyli	2-Tiatsolyyli
3-Fluorifenyyli	2-Imidatsolyyli
4-Fluorifenyyli	2-Pyridyyli
2-Kloorifenyyli	6-Metoksi-2-pyridyyli
3-Kloorifenyyli	3-Nitro-2-pyridyyli
4-Kloorifenyyli	3-Amino-2-pyridyyli
2-Metoksifenyyli	3-Metyyliamino-2-pyridyyli
3-Metoksifenyyli	3-Etyyliamino-2-pyridyyli
4-Metoksifenyyli	3-Fluori-2-pyridyyli
2-Nitrofenyyli	3-Pyridyyli
3-Nitrofenyyli	4-Pyridyyli
4-Nitrofenyyli	2-Bentsoksatsolyyli
2-Aminofenyyli	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli
3-Aminofenyyli	2-Bentsotiatsolyyli
4-Aminofenyyli	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli
2-Dimetyyliaminofenyyli	2-Bentsimidatsolyyli
3-Dimetyyliaminofenyyli	2-Pyrimidinyyli
4-Dimetyyliaminofenyyli	5-Kloori-2-pyrimidinyyli
2-Trifluorimetyylifenyyli	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli
3-Trifluorimetyylifenyyli	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli
4-Trifluorimetyylifenyyli	4-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenyyli	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli
	3-Pyridatsinyyli
	6-Kloori-3-pyridatsinyyli
	2-Pyratsinyyli

Taulukko 12



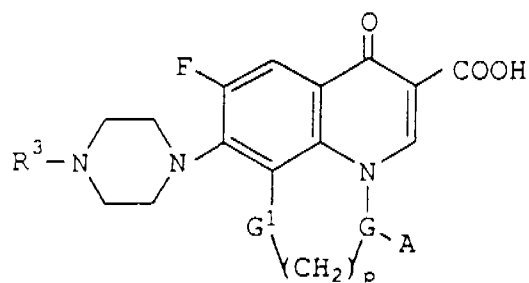
X	Y	n	R ³	R ⁴
Cl	H	1	2,4-Dikloorifenylyli	H
Cl	H	1	3,4-Dikloorifenylyli	H
Cl	Amino	1	1-Naftylyli	H
Cl	Amino	1	2-Naftylyli	H
F	H	2	2-Pyridyyli	H
F	H	2	2-Pyrimidinyyli	H
F	H	1	2-Pyridyyli	Metyyli
F	H	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli

Taulukko 13



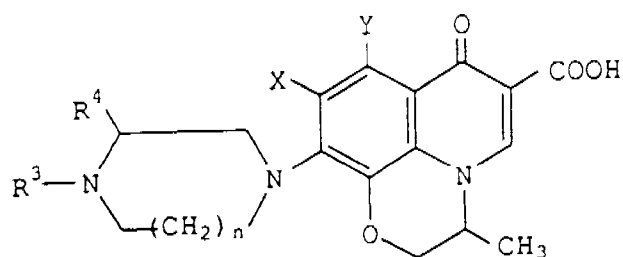
R ³	G	A	R ³	G	A
2-Fluorifenyyli	CH	CH ₃	2-Oksatsolyyli	CH	CH ₃
3-Fluorifenyyli	CH	CH ₃	2-Tiatsolyyli	CH	CH ₃
4-Fluorifenyyli	CH	CH ₃	2-Imidatsolyyli	CH	CH ₃
2-Kloorifenyyli	CH	CH ₃	2-Pyridyyli	CH	CH ₃
3-Kloorifenyyli	CH	CH ₃	6-Metoksi-2-pyridyyli	CH	CH ₃
4-Kloorifenyyli	CH	CH ₃	3-Nitro-2-pyridyyli	CH	CH ₃
2-Metoksifenyyli	CH	CH ₃	3-Amino-2-pyridyyli	CH	CH ₃
3-Metoksifenyyli	CH	CH ₃	3-Metyyliamino-2-pyridyyli	CH	CH ₃
4-Metoksifenyyli	CH	CH ₃	3-Etyyliamino-2-pyridyyli	CH	CH ₃
2-Nitrofenyyli	CH	CH ₃	3-Fluori-2-pyridyyli	CH	CH ₃
3-Nitrofenyyli	CH	CH ₃	3-Pyridyyli	CH	CH ₃
4-Nitrofenyyli	CH	CH ₃	4-Pyridyyli	CH	CH ₃
2-Aminofenyyli	CH	CH ₃	2-Bentsoksatsolyyli	CH	CH ₃
3-Aminofenyyli	CH	CH ₃	5-Kloori-2-bentsoksatsolyyli	CH	CH ₃
4-Aminofenyyli	CH	CH ₃	2-Bentsotiatsolyyli	CH	CH ₃
2-Dimetyyliaminofenyyli	CH	CH ₃	5-Metyyli-2-bentsotiatsolyyli	CH	CH ₃
3-Dimetyyliaminofenyyli	CH	CH ₃	2-Bentsimidatsolyyli	CH	CH ₃
4-Dimetyyliaminofenyyli	CH	CH ₃	2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₃
2-Trifluorimetyyli-fenyyli	CH	CH ₃	5-Kloori-2-pyrimidinyyli	CH	CH ₃
3-Trifluorimetyyli-fenyyli	CH	CH ₃	4-Metoksi-2-pyrimidinyyli	CH	CH ₃
4-Trifluorimetyyli-fenyyli	CH	CH ₃	4,6-Dimetoksi-2-pyrimidinyyli	CH	CH ₃
2,4-Difluorifenyyli	CH	CH ₃	4-Pyrimidinyyli	CH	CH ₃
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂ Cl	5-Kloori-6-metyyli-4-pyrimidinyyli	CH	CH ₃
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂ OH	3-Pyridatsinyyli	CH	CH ₃
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂ OCH ₃	6-Kloori-2-pyridatsinyyli	CH	CH ₃
			2-Pyratsinyyli	CH	CH ₃
			2-Pyrimidinyyli	CH	H
			2-Pyrimidinyyli	N	CH ₃

Taulukko 14



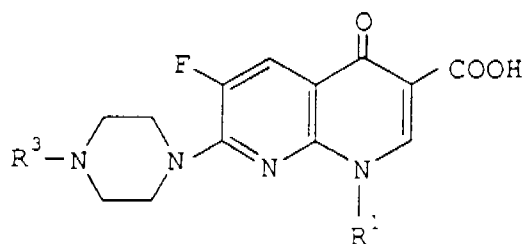
R ³	G	G ¹	A	p
2-Pyrimidinyyli	CH	S	H	1
2-Pyrimidinyyli	CH	S	CH ₃	1
2-Pyrimidinyyli	CH	S	CH ₂ F	1
2-Pyrimidinyyli	CH	NH	CH ₃	1
2-Pyrimidinyyli	CH	NCH ₃	CH ₃	1
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂	H	1
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂	CH ₃	1
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂	CH ₂ F	1
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂	H	0
2-Pyrimidinyyli	CH	CH ₂	CH ₃	0
2-Pyrimidinyyli	N	CH ₂	CH ₃	1
2-Pyrimidinyyli	CH	CO	CH ₃	1

Taulukko 15



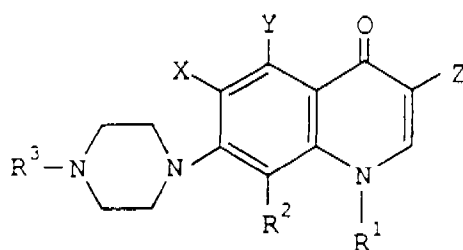
X	Y	n	R ³	R ⁴
Cl	H	1	2,4-Dikloorifenylyli	H
Cl	H	1	3,4-Dikloorifenylyli	H
Cl	Amino	1	1-Naftylyli	H
Cl	Amino	1	2-Naftylyli	H
F	H	2	2-Pyridyyli	H
F	H	2	2-Pyrimidinyyli	H
F	H	1	2-Pyridyyli	Metyyli
F	H	1	2-Pyrimidinyyli	Metyyli

Taulukko 16



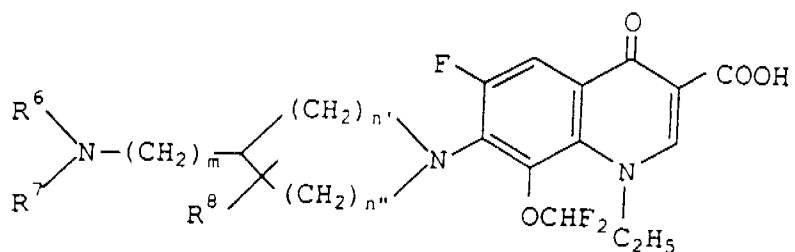
R ¹	R ³
Syklopropyyli	2-Pyridyyli
Etyyli	2-Pyridyyli
2-Fluorietyyli	2-Pyridyyli
4-Fluorietyyli	2-Metoksifenylyli
Etyyli	2-Metoksifenylyli
Etyyli	2-Pyrimidinyyli
2,4-Difluorifenylyli	2-Pyrimidinyyli

Taulukko 17

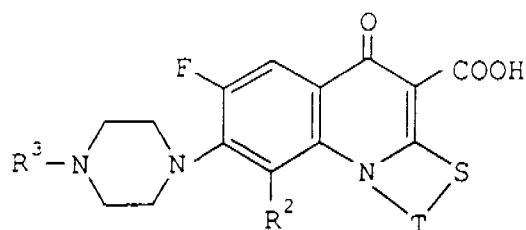


X	Y	Z	R ¹	R ²	R ³
H	H	Karboksyyl	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	H	5-Tetratsolyyli	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	F	Karboksyyl	Syklo- propyyli	F	2-Pyrimi- dinyyli
F	H	Etoksikarbonyyli	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	H	2-Morfoliinoetok- sikarbonyyli	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	H	2-Piperidiinoetok- sikarbonyyli	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	H	2-(4-metyylipiperi- diino)etoksikarbonyyli	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	H	2-Morfoliinoetok- sikarbonyyli	Metyy- li	Difluorime- toksi	2-Metoksi- fenyyli
F	Metyyli	Karboksyyl	Etyyli	H	2-Metoksi- fenyyli
F	Metyy- liamino	Karboksyyl	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	Dimetyy- liamino	Karboksyyl	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	Bentsyy- liamino	Karboksyyl	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli
F	Bentsyy- liamino	Karboksyyl	Etyyli	Difluorime- toksi	Fenyyli
F	H	Asetoksimetoksi- karbonyyli	Etyyli	Difluorime- toksi	2-Pyrimi- dinyyli

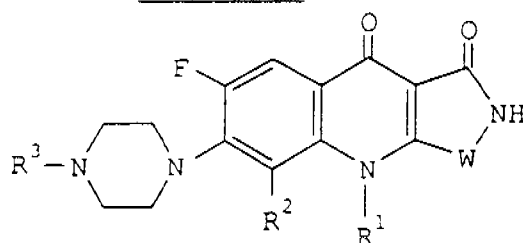
Taulukko 18



R^6	R^7	R^8	m	n'	n''
2-Pyrimidinyyli	H	H	0	1	2
Fenyyli	H	4-OH	0	1	2
Fenyyli	H	4-OCH ₃	0	1	2
2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H	0	1	2
2-Pyrimidinyyli	H	H	1	1	2
2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H	1	1	2
2-Pyrimidinyyli	H	H	0	2	2
2-Pyrimidinyyli	Metyyli	H	0	2	2
2-Pyrimidinyyli	H	H	0	1	3
2-Pyrimidinyyli	H	H	0	1	1

Taulukko 19

R ²	R ³	T
H	2-Pyrimidinyyli	
Metoksi	2-Pyrimidinyyli	
Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	
Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	
Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	
Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	

Taulukko 20

R ¹	R ²	R ³	W
Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	S
Etyyli	Metoksi	2-Pyrimidinyyli	S
Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	O
Etyyli	Metoksi	2-Pyrimidinyyli	O
Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyli	S
Etyyli	Metoksi	2-Pyridyyli	S

Esillä olevan keksinnön mukaisten edellä olevien yhdisteiden joukosta seuraavat yhdisteet ovat edullisia:

- 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-
5 dihydro-4-oksokinoliini-2-karboksyylihappo,
- 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-(4-fenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-
oksokinoliini-3-karboksyylihappo,
- 10 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(4-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-
dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,
- 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-
dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,
15 6-fluori-8-difluorimetoksi-1-metyyli-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-
dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,
- 6-fluori-8-difluorimetoksi-1-metyyli-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-
20 4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,
- 1-(2-asetoksietyyli)-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-
1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,
- 25 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-
4-oksokinoliini-2-karboksyylihappo,
- 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-
oksokinoliini-3-karboksyylihappo,

9-fluori-fluorimetyyli-10-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]bentsoksatsiini-6-karboksylihappo,

2-morfoliinoetyyli-1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti,

etyyli-1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti,

2-piperidiinoetyyli-1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-2-karboksylaatti,

2-(4-metyylipiperidiino)etyyli-1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti ja

15

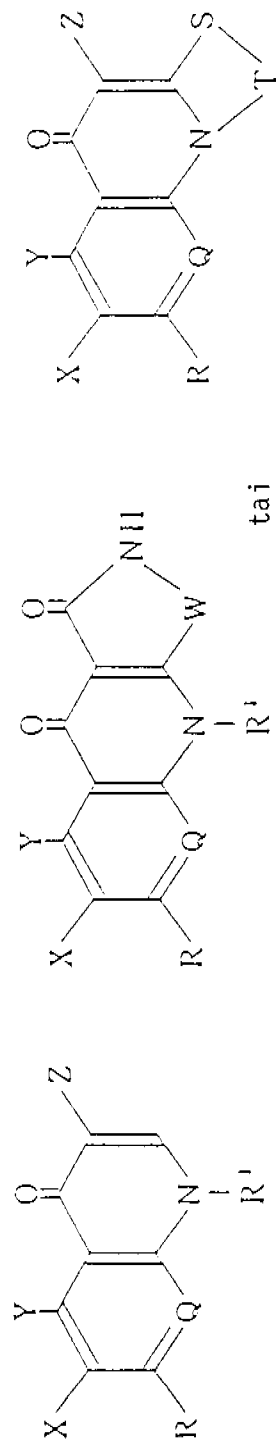
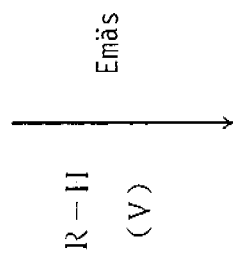
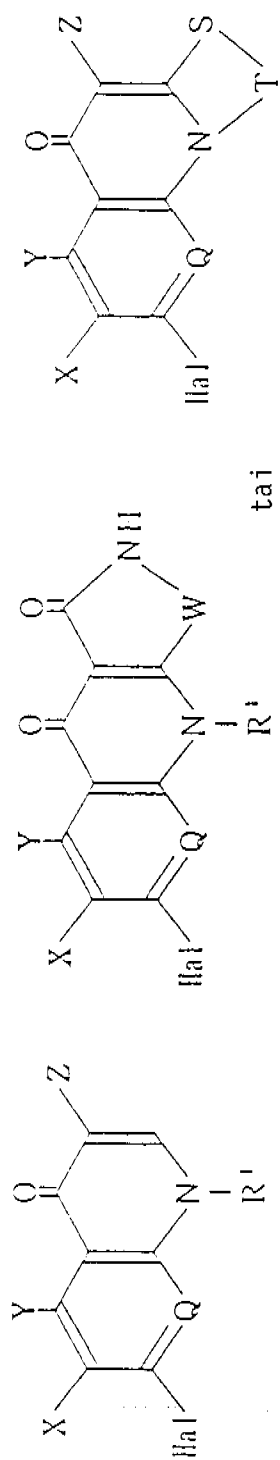
2-morfoliinoetyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-1-metyyli-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti,

ja 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo on erityisen edullinen.

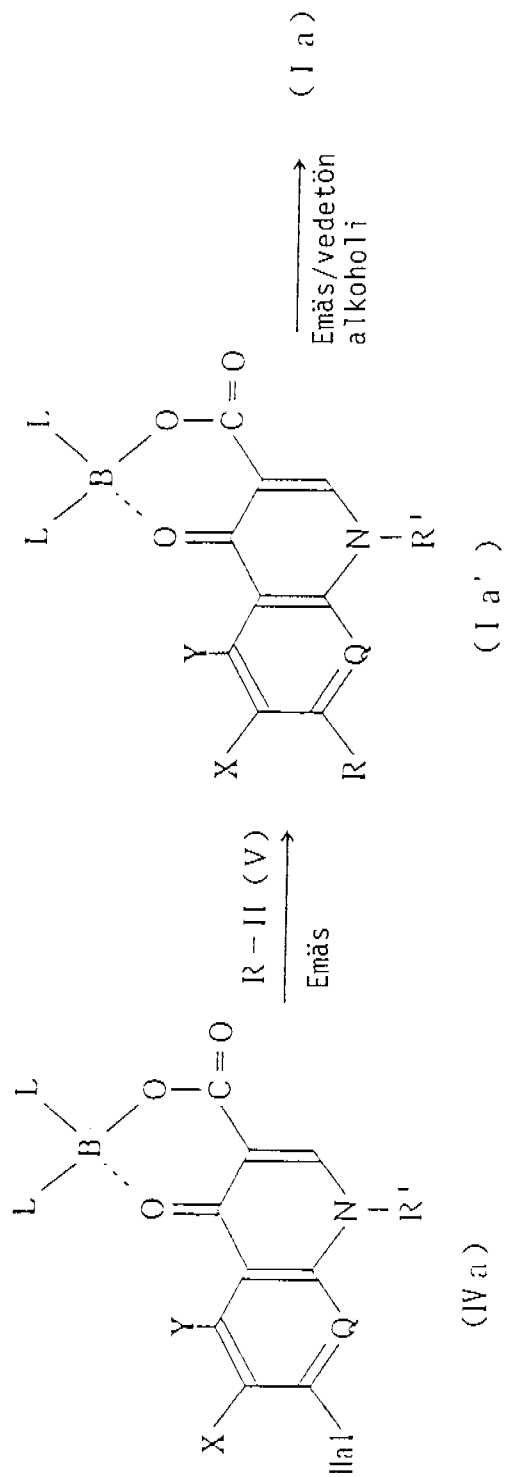
20

Edellä olevien kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavassa esitetyllä menetelmällä A.

25 Kaavan (Ia) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa seuraavassa esitetyllä menetelmällä B.



Menetelmä B



jossa R, R¹, Q, T, W, X, Y ja Z kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä; Hal on halogeeniatomi ja L on fluoriatomi tai asetoksiryhmä.

Menetelmässä A, kaavan (Ia), (Ib) tai (Ic) mukainen haluttu yhdiste valmistetaan kytke-
 5 mällä kinolonijohdannainen (IIIa), (IIIb) tai (IIIc) kaavan (V) mukaiseen syklisteen amiinijohdannaiseen emäksen läsnäollessa tai poissaollessa ja liuottimen läsnäollessa tai poissaollessa.

Liuottimena käytettäväksi tähän reaktioon, voidaan edullisesti käyttää aproottista
 10 polaarista liuotinta, joka esimerkiksi on dimetyylisulfoksidi, N,N-dimetyyliformamidi, heksametyylifosforitriamidi ja N,N-dimetyyliasetamidi, ja lisäksi voidaan myös käyttää ketoneja, kuten asetonia ja metyylietyyliketonia; eettereitä, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani; estereitä, kuten etyyliasetaatti; alkoholeja kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli ja butanoli; ja nitrilejä, kuten asetonitriiliä. Emäksenä,
 15 esimerkkejä ovat tertiääriset amiinit, kuten 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undekeeni, 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]-5-noneeni, trietyyliamiini, tributyyliamiini, pyridiini, pikoliini, lutidiini ja kollidiini; metalliakoksidi, kuten natriummetoksidi, natriumetoksidi ja kalium-t-butoksidi; ja orgaaset emäkset, kuten natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti.

20 Käytetyn emäksen määrä on edullisesti ekvimolaarinen määrä - 5-kertainen moolimäärä yhdisteen (IIIa), (IIIb) tai (IIIc) perusteella ja kun edellä olevaa tertiääristä amiinia käytetään, voidaan käyttää sen erittäin suurta ylimäärää liuottimena. Ylimäärä syklistä amiinia (V) toimii myös emäksenä niin, että reaktio voi edetä tasaisesti, vaikka muuta emästä ei lisätä. Reaktio suoritetaan lämpötila-alueella 0°C -
 25 200°C.

Menetelmässä A, kaavojen (Ic) tai (Ic) mukainen haluttu yhdiste voidaan myös saada suorittamalla sama reaktio käyttämättä yhdistettä (IIIa) tai (IIIc), jossa Z on karboksyyli-
 30 riyhymä, mutta käyttämällä sen alempaa alkyyliesteriyhdistettä alemman alkyyliesteriyhdisteen valmistamiseksi, joka vastaa kaavoja (Ia) tai (Ic), ja sitten hydrolysoimalla tuloksena saatu yhdiste tavanomaisella tavalla.

Menetelmässä B, kaavan (Ia) haluttu yhdiste valmistetaan antamalla karboksikinolonin boorikelaattiyhdisteen (IVa) reagoida syklisen amiinin (V) kanssa samalla tavalla kuin menetelmässä A kaavan (Ia') mukaisen yhdisteen saamiseksi ja sitten antamalla yhdisteen (Ia') reagoida vesipitoisessa alkoholissa emäksen läsnäollessa, jolloin kelaatti

5 hajoaa.

Emäksenä käytettäväksi kelaatin hajottamiseksi edellä olevassa menetelmässä B voidaan mainita alkalihydroksidi, kuten natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi; alkali-karbonaatti, kuten natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti; tertiääriset amiinit, kuten

10 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undekeeni, 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]-5-noneeni, trietyyliamiini ja 4-dimetyyliaminopyridiini; tai metallialkoksidi, kuten natriummetoksidi, natriumetoksidi ja kalium-t-butoksidi.

Edellä kuvatussa reaktiossa, reaktion mentyä loppuun, haluttu yhdiste voidaan saada

15 käsittelemällä reaktioseosta tavanomaisella tavalla, ja tarpeen vaatiessa puhdistaa tavanomaisilla puhdistuskeinoilla, kuten jälleenkiteyttämällä ja kolonnikromatografialla.

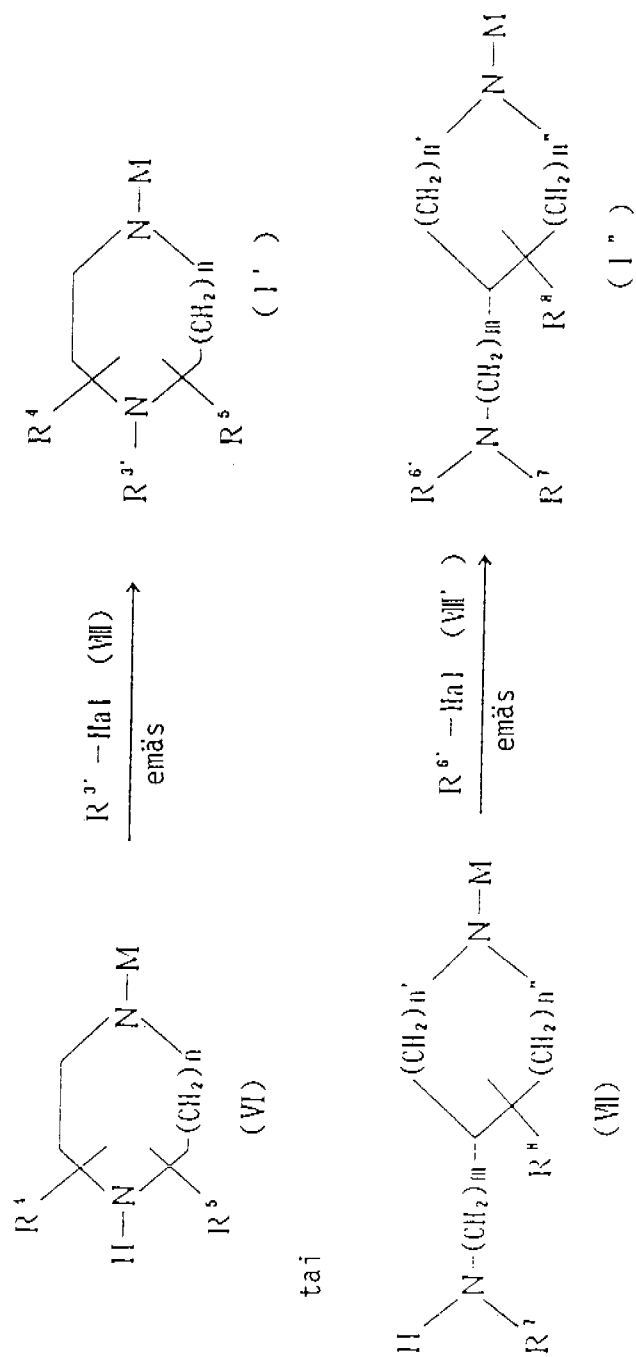
Näin saadut kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaiset yhdisteet tehdään toivotuiksi suoloiksi tavanomaisella tavalla tarvittaessa.

20

Edellä olevien kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 substituentissa R on aromaattinen heterosyklinen ryhmä, voidaan myös valmistaa seuraavassa kuvatulla menetelmällä C.

25

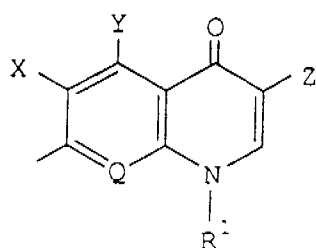
Menetelmä C



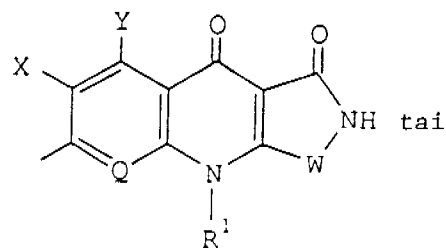
jossa R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , m , n , n' , n'' ja Hal kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä; R^3 ja R^6 ovat aromaattisia heterosyklisiä ryhmiä, jotka mainitaan ryhmien R^3 ja R^6 kuvauksessa; ja M on kaavan (Ma), (Mb) tai (Mc) mukainen yhdiste,

5

10

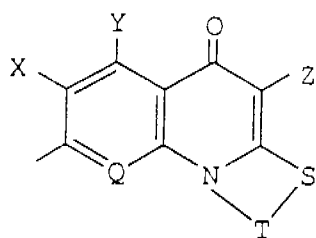


(Ma)



(Mb)

15



(Mc)

20

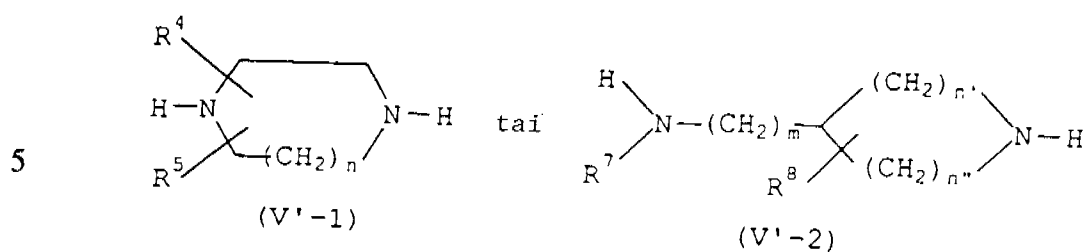
jossa R^1 , Q , T , W , X , Y ja Z kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä.

Mentelmän C reaktio suoritetaan samalla tavalla kuin menetelmä A.

25

Yhdisteet (VI) ja (VII), joita käytetään lähtöaineina menetelmässä C, voidaan valmistaa käyttämällä yhdistettä (IIIa), (IIIb), (IIIc) tai (IVa) lähtöaineena ja antamalla mainitun lähtöyhdisteen reagoida samalla tavalla kun menetelmässä A tai menetelmässä B käyttämällä syklistä amiinia ($V'-1$) tai ($V'-2$), kuten on esitetty seuraavassa edellä olevan syklisen amiinin (V) sijasta.

30

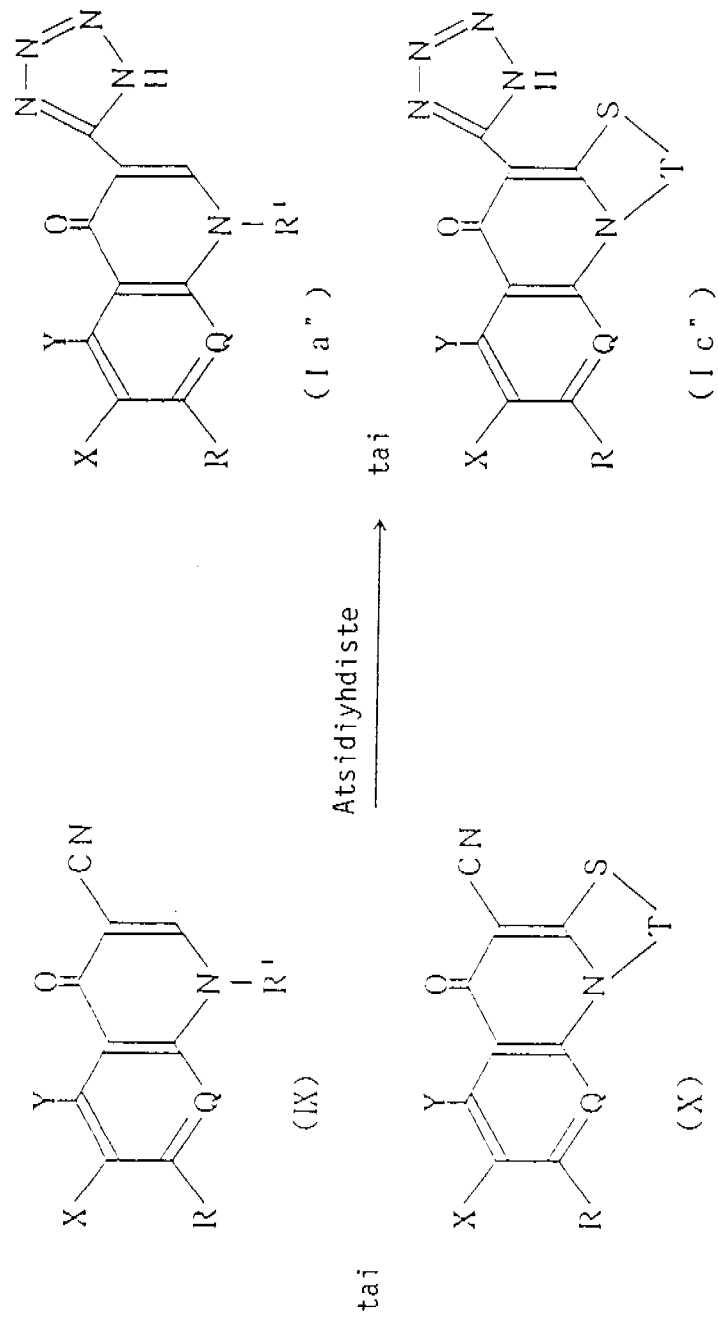


10 jossa R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , m , n , n' ja n'' kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä.

Edellä olevan kaavan (Ia) tai (Ic) mukainen yhdiste, jossa Z on 5-tetratsoliryhmä, voidaan myös valmistaa vastaavasta kaavan (IX) tai (X) mukaisesta syanoyhdisteestä seuraavassa kuvatulla menetelmällä D.

15

Menetelmä D



jossa R, R¹, Q, T, X ja Y kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä.

Menetelmässä D, yhdiste (Ia") tai (Ic") syntetisoidaan antamalla yhdisteen (IX) tai (X) reagoita 1- tai 10-kertaisen moolimäärän, edullisesti 1- - 5-kertaisen moolimäärän
5 kanssa atsidiyhdistettä liuottimessa.

Atsidiyhdisteenä käytettäväksi reaktiossa voidaan mainita esimerkiksi alkalimetalliatsidit, kuten natriumatsidi, kaliumatsidi ja litiumatsidi; maa-alkalimetalliatsidit, kuten kalsiumatsidi ja magnesiumatsidi; ja orgaaniset tina-atsidit, kuten tributyyli-tina-atsidi ja
10 trifenyylitina-atsidi. Mainitussa reaktiossa atsidiyhdistettä voidaan käyttää yksinomaan tai yhdessä esimerkiksi Lewis-hapon kanssa, joka esimerkiksi on alumiinikloridi, tina(4)-kloridi, sinkkikloridi, titaanikloridi, tri(butyylitina)kloridi ja trifluoriboraanidietyylieetterikompleksi; ammoniumsuolat, kuten ammoniumkloridi ja tetrametyyliammoniumkloridi; sulfonihapot, kuten metaanisulfonihappo ja etaanisulfonihappo; alkalime-
15 tallikloridit, kuten litiumkloridi; ja amiinisulolat, kuten trietyyliamiinihydrokloridi. Edellä olevan atsidiyhdisteen käyttöesimerkkinä voidaan myös käyttää menetelmää, jossa tri(butyylitina)atsidi muodostetaan tri(butyylitina)kloridista ja natriumatsidista järjestelmässä ja saatetaan sitten käyttöön.

20 Käytettävää liuotinta ei erityisemmin rajoiteta niin kauan kun se on inaktiivinen reaktiossa, ja liuottimia ovat esimerkiksi aproottiset polaariset liuottimet, kuten N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, N-metyylipyrrolidoni ja N,N-dimetyyliasetamidi; eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, dietoksietaani ja dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni; ja alifaattiset hiilivedyt,
25 kuten heksaani ja petroleumieetteri.

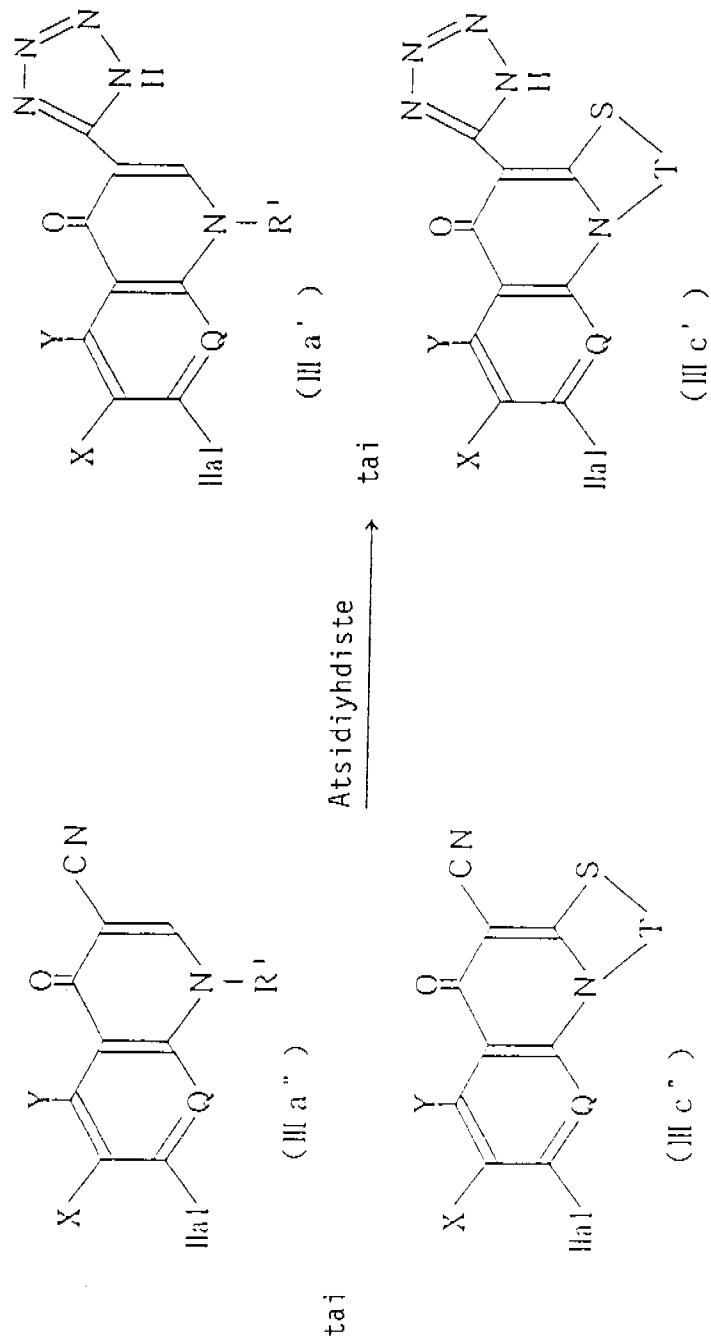
Reaktion lämpötila on alueella 0-200°C, edullisesti 0-150°C. Reaktioaika vaihtelee riippuen muista olosuhteista, mutta on yleensä 1-72 tuntia, edullisesti 3-48 tuntia.

30 Edellä olevissa menetelmissä A ja B, kaavojen (IIIb) ja (IVa) mukaiset yhdisteet, ja kaavojen (IIIa) ja (IIIc) mukaiset yhdisteet, joissa Z on karboksyyli-ryhmä tai niiden

alemmat alkyyliesteriyhdisteet, joita käytetään lähtöaineina, voidaan helposti valmistaa käyttämällä vastaavia lähtöaineita sopivasti tunnetun menetelmän mukaisesti, käyttämällä esimerkiksi menetelmiä, joita on kuvattu japanilaisissa alueellisissa patenttijulkaisuissa n:o 30964/1981, n:o 74667/1983 (joka vastaa US-patentteja n:o 4,620,007, n:o 4,670,444 ja n:o 5,077,429, tämän jälkeen sama), n:o 90511/1983, n:o 103393/1983 (US-patentti n:o 4,426,381), n:o 67290/1984, n:o 76091/1984, n:o 56959/1985 (US-patentti n:o 4,730,000), n:o 126271/1985, n:o 163866/1985 (US-patentti n:o 4,774,246), n:o 172981/1985, n:o 174786/1985 (US-patentti n:o 4,616,019), n:o 452/1987 (US-patentit n:o 4,762,831, n:o 4,859,773 ja n:o 4,958,045), n:o 53987/1987 (US-patentti n:o 4,720,495), n:o 155282/1987, n:o 187472/1987 (US-patentti n:o 4,767,762), n:o 228063/1987, n:o 132891/1988 (US-patentti n:o 4,801,584), n:o 198664/1988 (US-patentti n:o 4,997,943), n:o 264461/1988 (US-patentti n:o 4,855,292 ja n:o 4,935,420), n:o 297366/1988, n:o 124873/1990 (US-patentti n:o 5,073,556), n:o 191257/1990 (US-patentti n:o 4,971,970), n:o 231476/1990 (US-patentti n:o 5,073,556) ja n:o 209367/1991.

Kaavojen (IIIa) tai (IIIc) mukaisen yhdisteen joukossa, kaavan (IIIa') tai (IIIc') mukainen yhdiste, jossa Z on 5-tetratsoliryhmä, voidaan valmistaa vastaavasta syanoyhdisteestä seuraavassa kuvatulla menetelmällä E.

Menetelmä E



jossa R^1 , Q, T, X, Y ja Hal kaikki tarkoittavat samaa kuin edellä.

Menetelmä E suoritetaan samalla tavalla kuin menetelmä D. Menetelmässä E, kaavojen (IIIa") ja (IIIc") mukaiset yhdisteet, joita käytetään lähtöaineina, voidaan valmistaa käyttämällä erilaisia lähtöaineita, joissa osa, joka vastaa karboksyyliiryhmää, on syanoryhmä, menetelmien mukaisesti, jotka kuvataan luetelluissa julkaisuissa edellä olevien kaavojen (IIIa) ja (IIIc) mukaisista yhdisteistä, joissa Z on karboksyyliiryhmä.

Edellä olevien kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaisissa yhdisteissä, jotka valmistetaan kuten on kuvattu edellä, voi esiintyä optisia isomeerejä tai geometrisiä (cis tai trans) isomeerejä. Siinä tapauksessa kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaisten vastaavien haluttujen yhteiden optiset isomeerit tai geometriset isomeerit voidaan saada suorittamalla edellä oleva reaktio käyttämällä optisesti erotettuja tai jaotettuja lähtöyhdisteitä, haluttaessa. Myös vastaavat stereoisomeerit voidaan saada käsittelemällä optisten isomeerien tai geometristen isomeerien seosta kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaisten yhdisteiden tavanomaisilla optisilla jako- tai erottelumenetelmillä.

Kun yhdisteillä, jotka esitetään edellä olevilla kaavoilla (Ia), (Ib) ja (Ic), on karboksyyliiryhmiä molekyyliössään, karboksyyliiryhmät voidaan suojata esterien muodostamiseksi, kuten on kuvattu edellä ja esterin muodostusreaktio suoritetaan käyttämällä vastaavaa karboksyyliyhdistettä ja vastaavaa alkoholia tavanomaisen menetelmän mukaisesti (esim. vedenpoistokondensointimenetelmä happokatalysaattorilla, menetelmä asidihalidin läpi tai vedenpoistokondensointimenetelmällä käyttämällä karbodi-imidiä).

Kaavojen (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia AIDS:ia parantavina aineina. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostella jollakin sopivalla reitillä, joita tavallisesti käytetään viruksenvastaisten yhdisteiden yhteydessä ja ne voidaan formuloida sekoitettuna tavanomaisten lisäaineiden tai apuaineiden kanssa tähän tarkoitukseen. Esimerkiksi suun kautta tapahtuvaa annostelua varten ne voidaan formuloida tableteiksi, kapseleiksi, rakeiksi, pulvereiksi tai siirapiksi; kun taas ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen annosteluun ne voidaan formuloida ruiskeiksi tai puikoiksi.

Kun esillä olevan keksinnön yhdisteitä annostellaan ruiskuttamalla, ne voidaan annostella tavanomaisella reitillä, kuten suonensisäisesti, vatsakalvonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisilla reiteillä.

- 5 Ruiskutettavat formuloinnit käsittävät yleisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan ja valinnaisesti yhden tai useamman ylimääräisen viruksen vastaisen yhdisteen ja tarvittaessa aineita ruiskeen tekemiseksi isotoniseksi (yhteensopivaksi) kehon nesteiden kanssa, kuten myös muita ainesosia vaadittaessa, kuten emulgointiaineita.
- 10 Ruiskut voidaan jaottaa erilliseen annosteluun, joko samanaikaiseen tai tietyn ajan, sopivasti viikkojen ajan tapahtuvaan annosteluun.

- Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tavanomaisilla keinoilla käyttämällä apuaineita, kuten kuljetusaineita, sideaineita, hajotusaineita, 15 voiteluaineita, stabilointiaineita ja korjausaineita. Vaikka annos voi vaihdella riippuen potilaan iästä, ruumiinpainosta ja oireista, aikuiselle ihmispotilaalle sopiva päiväannos voi olla 100-2000 mg tai noin 1 - noin 25 mg/kg ruumiinpainoa per päivä, joka voidaan annostella yksittäisenä annoksena tai jaettuna useampiin annoksiin. Kun moninkertaisia annoksia (laskettu painon perusteella) kaavion (Ia), (Ib) ja (Ic) mukaisia yhdisteitä 20 annosteltiin suun kautta rotille, ei havaittu myrkyllisyyttä.

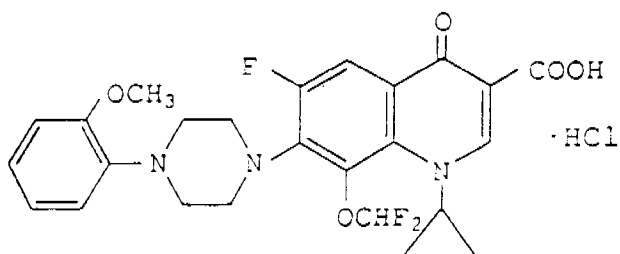
ESIMERKIT

- Esillä olevaa keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin viittaamalla seuraaviin 25 esimerkkeihin ja vertailuesimerkkeihin.

Esimerkki 1

- 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4- 30 dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappohydrokloridin synteesi

5



- 10 20 ml:aan pyridiiniä liuotettiin 1,66 g (0,005 mol) 1-syklopropyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokiniini-3-karboksylihappoa ja 2,4 g (0,0125 mol) 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia, ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 105-110°C 3 tuntia. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silikagee-likolonnikromatografia (käytetty eluentti oli kloroformi : metanoliseos = 9,5 : 0,5),
- 15 jolloin saatiin 1,33 g vapaata otsikkoyhdistettä. Seuraavaksi 1,33 g vapaata yhdistettä liuotettiin 100 ml:aan kloroformin ja metanolin seosta (4 : 1) ja 2 ml väkevää kloorive-tyhappoa lisättiin siihen. Seos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös pestiin metanolin ja etanolin seoksella (4 : 1) ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,08 g otsikkoyhdistet-tä valkoisena pulverina.

20

Sulamispiste: 223-225°C

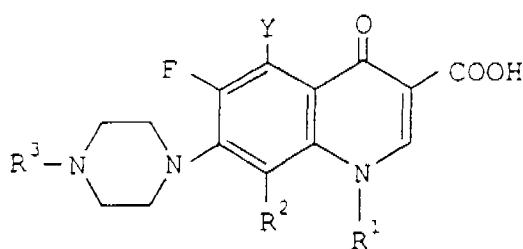
NMR(DMSO-d₆, δ): 1,04 ~ 1,07 (2H, m), 1,16 ~ 1,17 (2H, m),
3,30 (4H, br.s), 3,47 (4H, br.s), 3,86 (3H, s),
4,09 ~ 4,12 (1H, m) 6,90 ~ 7,27 (5H, m),
25 7,95 ~ 7,98 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,79 (1H, s).

MS spektri (CI): m/e 504 (M⁺ + 1)

Esimerkit 2-62

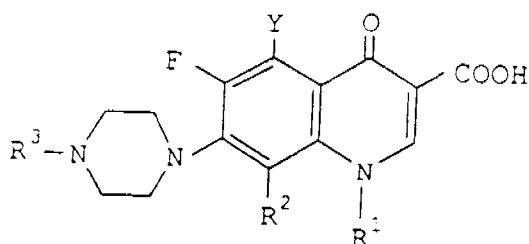
- 30 Käyttämällä samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 1, mutta käyttämällä sopivia lähtöaineita, syntetisoitiin taulukon 21 yhdisteet.

Taulukko 21



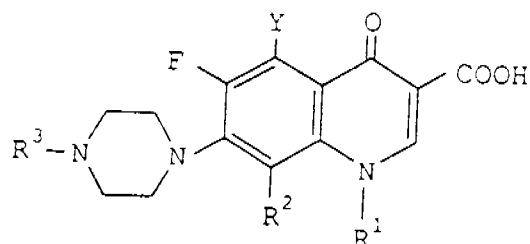
Esi- merkki	Y	R ¹	R ²	R ³	s.p. (°C)
2	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	Fenyyli	209-221
3	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Kloorifenyyli	281-284
4	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	3-Kloorifenyyli	201-203 (HCl suola)
5	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Kloorifenyyli	263-265 (1/2H ₂ O adukti)
6	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Fluorifenyyli	224-226 (HCl suola)
7	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	3-Metoksifenyyli	209-212
8	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Metoksifenyyli	253-255
9	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Nitrofenyyli	278-283
10	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Aminofenyyli	255-260 (H ₂ O adukti)
11	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Dimetyyliaminofenyyli	265-271 (hajoa- misen myötä)
12	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Trifluorimetyylifenyyli	224-226 (1/2H ₂ O adukti)
13	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyli	230-232 (HCl suola)
14	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	6-Metoksi-2-pyridyyli	209-212 (1/2H ₂ O adukti)
15	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4-Amino-2-pyridyyli	238-244 (HCl suola 1/2H ₂ O adukti)
16	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	3-Etyyliamino-2-pyridyyli	232-234
17	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	3-Nitro-2-pyridyyli	233-237
18	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	264-266
19	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	5-Kloori-2-pyrimidinyyli	258-260 (1/2H ₂ O adukti)
20	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	4,6-Dimetoksi-2-pyrimi- dinyyli	291-293

Taulukko 21 (jatkoa)



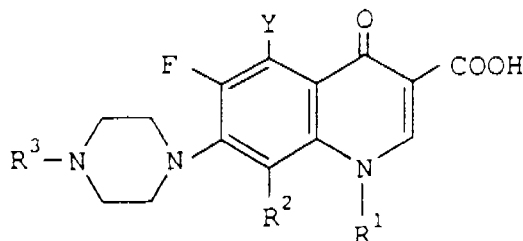
Esi- merkki	Y	R ¹	R ²	R ³	s.p. (°C)
40	H	Metyyli	Difluorimetoksi	3-Metoksifenyyl	171-172
41	H	Metyyli	Difluorimetoksi	4-Metoksifenyyl	255-257
42	H	Metyyli	Difluorimetoksi	4-Fluorifenyyl	270-272
43	H	Metyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyl	254-255
44	H	H	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	254-256
45	H	2-Hydroksietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	237-241
46	H	2-Asetoksietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	209-211
47	H	Karboksietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	231-232
48	H	2-Dimetyyliaminoetyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	236-237
49	H	2-Morfoliinoetyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	215-217
50	H	2-Pyridyylimetyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	237-239
51	H	Metyyliamino	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyl	234-236
52	H	2-Hydroksietyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyl	254-256
53	H	Metyyliamino	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyl	231-233
54	H	2-Hydroksietyyli	F	2-Pyrimidinyyl	239-241
55	H	Etyyli	Cl	2-Pyrimidinyyl	230-231 (1/2H ₂ O adukti)
56	F	Syklopropyyli	F	2-Pyrimidinyyl	255-257
57	H	2-Propenyyl	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyl	255-256 (1/2H ₂ O adukti)
58	H	2-Propynyyl	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyl	254-255
59	H	Etyyli	Metyyli	2-Pyrimidinyyl	270-272 (1/2H ₂ O adukti)

Taulukko 21 (jatkoa)



Esi- merkki	Y	R ¹	R ²	R ³	s.p. (°C)
21	H	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Bentsoksatsolyyli	269-272
22	Amino	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyli	288-290 (1/2H ₂ O adukti)
23	H	Metyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli	238-239 (1/2H ₂ O adukti)
24	H	Metyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	272-274
25	H	Isopropyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli	192-196
26	H	Isopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	278-281 (1/2H ₂ O adukti)
27	H	2-Fluorietyyli	F	2-Metoksifenyyli	248-250
28	H	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Metyylifenyyli	262-264
29	Amino	Isopropyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli	232-233
30	H	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Etoksifenyyli	186-188
31	H	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Tiatsolyyli	242-244
32	H	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyridyyli	251-253
33	H	Etyyli	Difluorimetoksi	3-Nitro-2-pyridyyli	218-219 (HCl suola) (1/2H ₂ O adukti)
34	H	Etyyli	Difluorimetoksi	5-Kloori-2-pyrimidi- dinyyli	285-288
35	H	Etyyli	Difluorimetoksi	6-Etyyli-2-pyrimidi- dinyyli	197-201
36	H	Etyyli	Difluorimetoksi	6-Kloori-4-pyrimidi- dinyyli	224-226
37	H	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyratsinyyli	257-260
38	H	2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	2-Metoksifenyyli	230-231
39	H	2-Fluorietyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	264-266

Taulukko 21 (jatkoa)



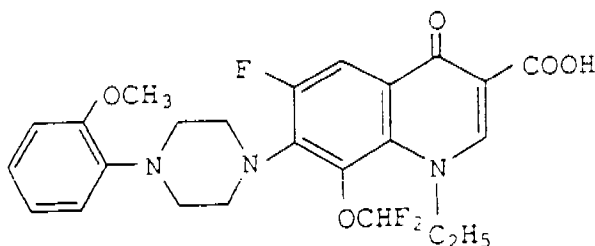
Esi- merkki	Y	R ¹	R ²	R ³	s.p. (°C)
60	H	2,4-Difluori- fenyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	188-190
61	Metyyli	Etyyli	H	2-Metoksifenyyli	242-243
62	H	Etyyli	Difluorimetoksi	4-Pyrimidinyyli	238-240

Esimerkki 63

1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihapon synteesi

5

10



- 15 Suspensioon, joka sisälsi 5,0 g (0,016 mol) 1-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappoa ja 20 ml metyyli-isobutyryliketonia lisättiin 4,54 g (0,032 mol) booritrifluoridietyylieetterikompleksia ja seosta kuumennettiin palautuksessa 6 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos jätettiin seisomaan sen jäähdyttämiseksi ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja pestiin eetterillä ja kloroformilla,

jolloin saatiin 32 g 1-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo · BF₂ kelaattiyhdistettä vaaleanpunaisina kiteinä.

- 5 ml:aan dimetyylisulfoksidia lisättiin 0,5 g (0,00136 mol) näin saatua kelaattiyhdistettä
 5 1,3 g (0,0068 mol) 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia ja 2 ml trietyyliamiinia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia ja sen annettiin seistä yön yli. Vettä lisättiin reaktioseokseen ja keltaiset kiteet, jotka saostuivat, koottiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Kiteet liuotettiin 100 ml:aan 80 %:sta metanolia, joka sisälsi 2,5 ml trietyyliamiinia, ja liuosta palautuskuumennettiin 12 tuntia. Sitten liuos haihdutettiin alennetussa
 10 sa paineessa ja jäännös pestiin sekoitetulla etanoliliuoksella ja vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,5 g otsikkoyhdistettä vaaleanpunaisena pulverina.

Sulamispiste: 219-222°C

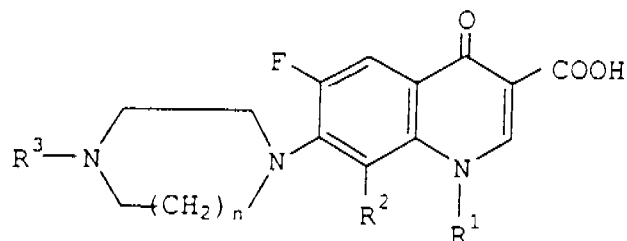
- 15 NMR(DMSO-d₆, δ): 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,11 (4H, br.s),
 3,47 (4H, br.s), 3,81 (3H, s), 4,74 (2H, q,
 J = 7,0 Hz), 6,92 ~ 7,32 (5H, m), 8,01 ~ 8,04
 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,96 (1H, s)

MS spettri (CI): m/e 492 (M⁺ + 1)

20 Esimerkit 64-89

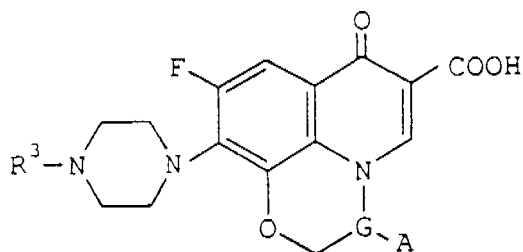
Samalla menetelmällä kuin esimerkissä 63, syntetisoitiin taulukossa 22 ja taulukossa 23 olevat yhdisteet.

Taulukko 22



Esi- merkki	R ¹	R ²	R ³	n	s.p. (°C)
64	Syklopropyyli	Metoksi	2-Metoksifenylyli	1	201-203 (H ₂ O adukti)
65	Syklopropyyli	Metoksi	2-Pyridyyli	1	209-213 (HCl suola • H ₂ O adukti)
66	Syklopropyyli	Metoksi	2-Pyrimidinyyli	1	262-264
67	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	1	251-253
68	Etyyli	Difluorimetoksi	4-Metoksifenylyli	1	247-249
69	Etyyli	Metoksi	2-Metoksifenylyli	1	245-247
70	2-Fluorietyyli	Metoksi	2-Metoksifenylyli	1	239-241
71	Syklopropyyli	F	2-Metoksifenylyli	1	207-209
72	Syklopropyyli	H	2-Metoksifenylyli	1	227-229 (1/2H ₂ O adukti)
73	Syklopropyyli	F	2-Pyridyyli	1	238-241 (HCl suola)
74	Etyyli	F	2-Metoksifenylyli	1	221-223 (1/2H ₂ O adukti)
75	Etyyli	H	2-Metoksifenylyli	1	208-209 (1/4H ₂ O adukti)
76	4-Fluorifenylyli	H	2-Pyridyyli	1	>300
77	Syklopropyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	2	279-282
78	Etyyli	Etoksi	2-Metoksifenylyli	1	223-225
79	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	2	246-248
80	Syklopropyyli	H	2-Pyrimidinyyli	1	296-298 (1/2H ₂ O adukti)
81	2,4-Difluori- fenyyli	H	2-Pyrimidinyyli	1	>300 (1/2H ₂ O adukti)
82	2-Fluorietyyli	H	2-Pyrimidinyyli	1	260-262
83	Etyyli	Diluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	1	252-255 (HCl suola)

Taulukko 23



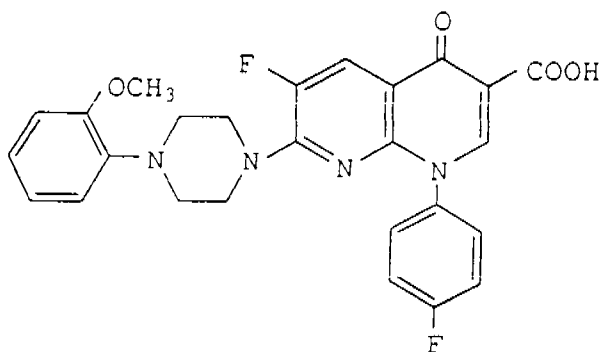
Esimerkki	A	G	R ³	s.p. (°C)
84	-CH ₃	>CH-	2-Metoksifenyyli	262-264
85	-CH ₃	>CH-	2-Pyridyyli	267-273 (1/2H ₂ O adukti)
86	-CH ₂ F	>CH-	2-Pyridyyli	272-274 (hajoamisen myötä) (HCl suola · H ₂ O adukti)
87	-CH ₂ F	>CH-	2-Pyrimidinyyli	290-299
88	-H	>CH-	2-Pyrimidinyyli	289-298 (hajoamisen myötä) (HCl suola · H ₂ O adukti)
89	-CH ₃	-N	2-Pyrimidinyyli	>300

Esimerkki 90

6-fluori-1-(4-fluorifenyyli)-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihapon synteesi

5

10



15

40 ml:aan etanolia liuotettiin 0,81 g (0,0042 mol) 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia ja liuokseen lisättiin vähitellen 1,02 g (0,0028 mol) etyyli-7-kloori-6-fluori-1-(4-fluori-

- fenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia lämpötilassa 30°C samalla sekoittaen. Lisäyksen jälkeen seoksen annettiin reagoida samassa lämpötilassa 4 tuntia. Reaktion jälkeen seos jäähdytettiin, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja pestiin etanolilla. Kiteisiin lisättiin 12 ml 6N kloorivetyhapon vesipitoista liuosta, ja seosta
- 5 palautuskuumennettiin 6 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos saatettiin pH-arvoon 8,5 1N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja suoritettiin silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta kloroformi : metanoli = 9,5 : 0,5), jolloin saatiin 0,87 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulverina.

10

Sulamispiste: 272-273°C

NMR (DMSO-d₆, δ): 2,97 (4H, br.s), 3,71 (4H, br.s), 3,80 (3H, s),
6,86 ~ 7,70 (8H, m), 8,17 ~ 8,20 (1H, d, J = 13,6 Hz),
8,70 (1H, s), 15,13 (1H, s)

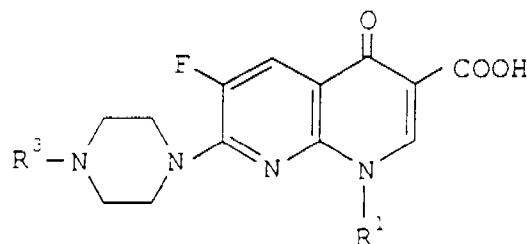
- 15 MS spektri (CI): m/e 493 (M⁺ + 1)

Esimerkit 91-93

Samalla menetelmällä kuin esimerkissä 90, syntetisoitiin taulukossa 24 olevat yhdisteet.

20

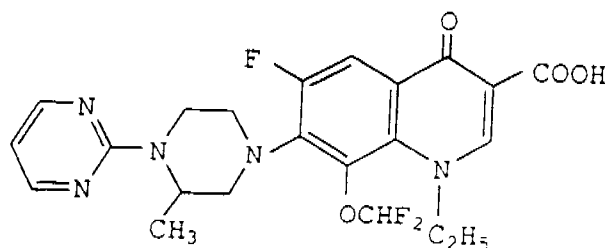
Taulukko 24



Esimerkki	R ¹	R ³	s.p. (°C)
91	Etyyli	2-Metoksifenyyl	218-220
92	Etyyli	2-Pyrimidinyyl	296-298
93	2,4-Difluorifenyyl	2-Pyrimidinyyl	271-272

Esimerkki 94

1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[3-metyyli-4-(2-pyrimidinyyl)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihapon synteesi



60 ml:aan pyridiiniä liuotettiin 3,19 g (0,01 mol) 1-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappoa ja 3,0 g (0,03 mol) 2-metyylipiperatsiinia ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 105-110°C 2 tuntia. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Vettä lisättiin jäännökseen ja saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja etanolilla, ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,23 g 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-(3-metyylipiperatsin-1-yyli)-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappoa vaaleankeltaisena pulverina.

- 20 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia lisättiin 1,6 g (0,004 mol) pulveria, 0,9 g (0,008 mol) 2-klooripyrimidiiniä ja 0,81 g (0,008 mol) trietyyliamiinia, ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 130°C 15 tuntia. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Etanolia lisättiin jäännökseen, ja saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla ja niille tehtiin
- 5 silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 9,5 : 0,5), jolloin saatiin 0,34 g otsikkoyhdistettä vaalenkeltaisena pulverina.

Sulamispiste: 219-221°C

MS spektri (CI): m/e 478 ($M^+ + 1$)

10

Alkuaineanalyysi (%):	kaavalle $C_{22}H_{22}F_3N_5O_4$
Laskettu:	C: 55,35, H: 4,64, N: 14,67
Saatu:	C: 55,41, H: 4,56, N: 14,65

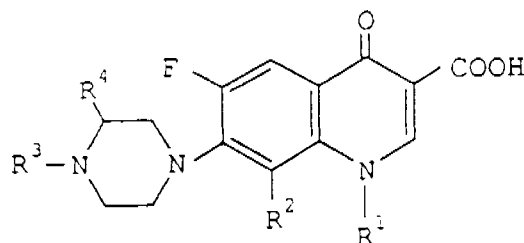
- 15 Esimerkit 95 ja 97

Käyttämällä samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 94, mutta käyttämällä sopivia lähtöaineita, syntetisoitiin taulukon 25 yhdisteet.

20

Taulukko 25

Table 25

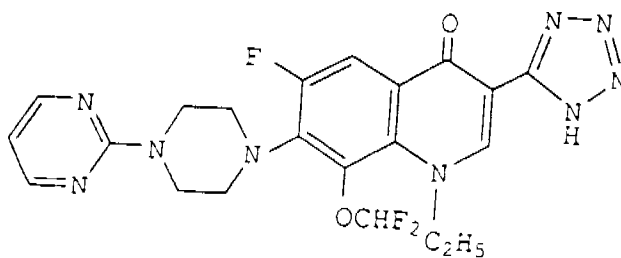


Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	s.p. (°C)
95	t-Butyyli	H	2-Pyrimidinyyli	H	276-278
96	Etyyli	Diluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	H	252-254
(Yhdiste on sama yhdiste kuin esimerkissä 67, mutta valmistettu erilaisella menetelmällä.)					
97	Syklopropyyli	Metoksi	2-Pyrimidinyyli	Metyyli	235-237

Esimerkki 98

1-etyyli-6-fluori-8-diluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-3-(5-tetratso-
5 lyyli)-1,4-dihydro-4-oksokinoliinin synteesi

10



15 Samalla tavalla kuin esimerkissä 1, 4,85 g 3-syano-1-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliinia ja 9,49 g 1-(2-pyrimidinyyli)piperatsiinia, jolloin saatiin 4,2 g 3-syano-1-etyyli-6-fluori-8-diluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliinia vaalenkeltaisena pulverina.

20 Sulamispiste : 286-290°C (hajoamisen myötä).

25 ml:aan ksyleeniä lisättiin 0,5 g (0,0011 mol) 3-syano-1-etyyli-6-fluori-8-diluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-okso-kinoliinia, joka saatiin kuten on esitetty edellä, 0,21 g (0,0033 mol) natriumatsidia ja 1,07 (0,0033 mol) tributyyliitinakloridia ja seosta sekoitettiin palautuskuumentamalla 9 tuntia. Kun seos oli
 5 jäähdytetty huoneen lämpötilaan, 7 ml 1N kloorivetyhapon vesipitoista liuosta lisättiin seokseen ja seosta sekoitettiin. Sitten saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja tolueenilla ja käytettiin silikageelinä kolonnikromatografiassa (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 9 : 1), jolloin saatiin 0,37 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulverina.

10

Sulamispiste: 265-268°C.

MS spetri (CI): m/e 488 ($M^+ + 1$)

Alkuaineanalyysi (%): kaavalle $C_{21}H_{20}F_3N_9O_2 \cdot 1/2H_2O$

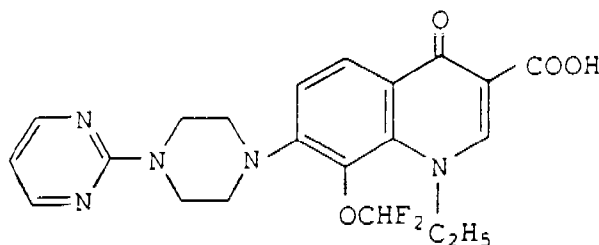
15 Laskettu: C: 50,81, H: 4,06, N: 25,39

Saatu: C: 50,96, H: 4,16, N: 25,58

Esimerkki 99

20 1-etyyli-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihapon synteesi

25



30

Suoritettiin sama reaktio kuin esimerkissä 1, mutta käytettiin 1-etyyli-7-fluori-8-diluorimetoksi-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihappoa ja 1-(2-pyrimidinyyli)piperatsiinia, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena pulverina.

5 Sulamispiste: $>300^{\circ}\text{C}$

MS spetri (CI): m/e 446 ($M^{+} + 1$)

Alkuaineanalyysi (%): kaavalle $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$

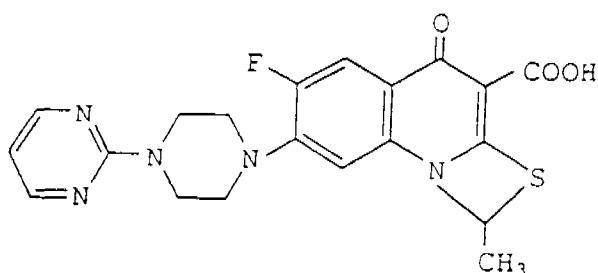
Laskettu: C: 56,63, H: 4,75, N: 15,72

10 Saatu: C: 56,70, H: 4,62, N: 15,34

Esimerkki 100

6-fluori-1-metyyli-4-okso-7-[4-(2-pyrimidinyyli)-piperatsin-1-yyli]-1H,4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylihapon synteesi

15



25

16 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia lisättiin 2,0 g (0,0064 mol) etyyli-6,7-difluori-1-metyyli-4-okso-1H,4H-[1,3]-tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksyylaattia, 3,0 g (0,0129 mol) 1-(2-pyrimidinyyli)piperatsiini-dikloorivetyä ja 3,9 g (0,0256 mol) 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undekeenia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 päivää.

30 Reaktioseos lisättiin veteen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,8 g etyyli 6-fluori-1-metyyli-4-okso-7-[4-(2-pyrimidinyyli-

li)piperatsin-1-yyli]-1H,4H-[1,3]tiatseto[3,2-a]kinoliini-3-karboksylaattia vaaleankeltaisena pulverina.

- 0,8 g:aan (0,0018 mol) pulveria listtään 5 ml metanolia, 1 ml dioksaania, 1 ml vettä ja
 5 7 ml 1N natriumhydroksidin liuosta, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 päivää. Reaktioseos asetettiin pH-arvoon 7,2 lisäämällä laimea etikkahapon vesiliuos ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja tehtiin silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 20 : 1), jolloin saatiin 0,22 g osikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulverina.

10

Sulamispiste: 266-268°C (hajoamisen myötä)

MS spektri (CI): m/e 428 ($M^+ + 1$)

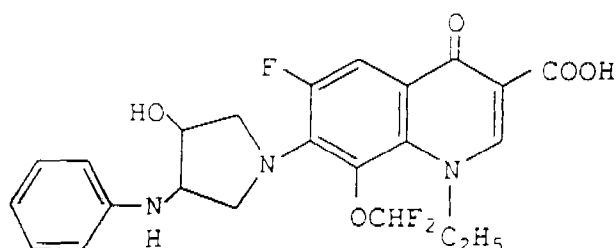
Alkuaineanalyysi (%): kaavalle $C_{20}H_{18}FN_5O_3S \cdot 1/2H_2O$

- 15 Laskettu: C: 55,04, H: 4,39, N: 16,05
 Saatu: C: 54,85, H: 4,19, N: 15,92

Esimerkki 101

- 20 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[(4-hydroksi-3-fenyyliamino)pyrrolidin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksylihapon synteesi

25



30

- 20 ml:aan pyridiiniä lisättiin 0,9 g (0,0028 mol) 1-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa, 1,52 g (0,0071 mol) (4-hydroksi-3-fenyylimino)pyrrolidiinin kloorivetyä ja 1,6 g (0,0142 mol) trietyyleenidiamiinia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, jatkettiin sekoittamista lämpötilassa 105-110°C 3 tuntia. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Vettä lisättiin jäännökseen ja saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja ajettiin silikageelikolonnikromatografialla (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 9,5 : 0,5), jolloin saatiin 0,71 g otsikkoyhdistettä lievästi kellertävänä valkoisena pulverina.

10

Sulamispiste: 233-235°C

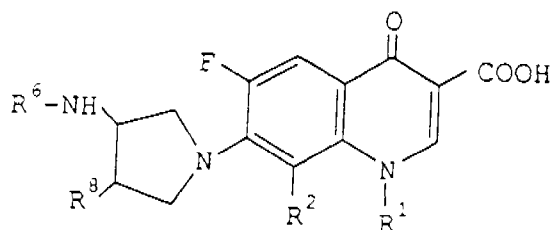
MS spetri (CI): m/e 478 ($M^+ + 1$)

Alkuaineanalyysi (%): kaavalle $C_{23}H_{22}F_3N_3O_5$

- | | | |
|----|-----------|----------------------------|
| 15 | Laskettu: | C: 57,86, H: 4,64, N: 8,80 |
| | Saatu: | C 57,83, H: 4,59, N: 8,80 |

Esimerkit 102 ja 103

- 20 Samalla menetelmällä kuin esimerkissä 101, mutta käyttämällä tarkoituksenmukaisia lähtöaineita, syntetisoitiin taulukossa 26 olevat yhdisteet.

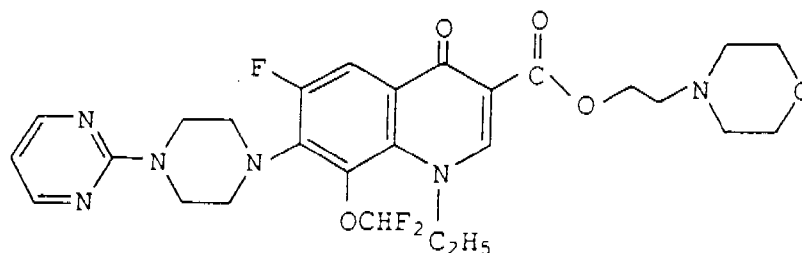
Taulukko 26

Esimerkki	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁸	s.p. (°C)
102	Etyyli	Difluorimetoksi	2-Pyrimidinyyli	H	223-225
103	Etyyli	Difluorimetoksi	Fenyyl	Metoksi	209-211

Esimerkki 104

2-morfoliinoetyyli-1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-
 5 yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyilaatin synteesi

10



15 3 l:aan metyyleenikloridia lisättiin 58,94 g (0,127 mol) 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetok-
 si-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylilhap-
 poa, 25,05 g (0,191 mol) 4-(2-hydroksietyyli)morfoliinia, 23,3 g (0,191 mol) 4-dimetyy-
 liaminopyridiiniä ja 48,8 g (0,254 mol) 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyli)karboksi-
 imidin kloorivetyä ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 päivää. Sitten liuotin
 20 poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin 1N kloorive-
 tyhapon vesipitoisella liuoksella, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin poistettiin
 alennetussa paineessa ja jäännökselle suoritettiin silikageelikolonnikromatografia
 (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli : 28 % vesipitoinen ammoniakki

= 40 : 9 : 1), jolloin saatiin 50,25 g otsikkoyhdistettä lievästi kellertävänä valkoisena pulverina.

Sulamispiste: 162-164°C

5 MS spetri (CI): m/e 577 ($M^+ + 1$)

Alkuaineanalyysi (%): kaavalle $C_{27}H_{31}F_3N_6O_5 \cdot 1/2H_2O$

Laskettu: C: 55,38, H: 5,34, N: 14,35

Saatu: C 55,06, H: 5,20, N: 14,26

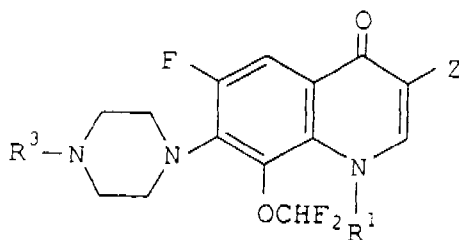
10

Esimerkit 105-108

Samalla menetelmällä kuin esimerkissä 104, mutta käyttämällä tarkoituksenmukaisia lähtöaineita, syntetisoitiin taulukossa 27 olevat yhdisteet.

15

Taulukko 27



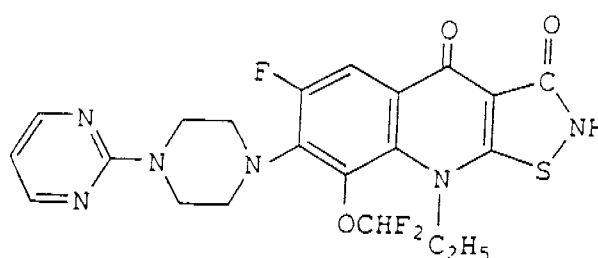
Esimerkki	R ¹	R ³	Z	s.p. (°C)
105	Etyyli	2-Pyrimidinyyli	Etoksikarbonyyli	138-141
106	Etyyli	2-Pyrimidinyyli	2-Piperidiinoetoksikarbonyyli	140-143
107	Etyyli	2-Pyrimidinyyli	2-(4-metyylipiperidiino)etoksikarbonyyli	186-188
108	Metyyli	2-Metoksifenyli	2-Morfoliinoetoksikarbonyyli	192-193

Esimerkki 109

9-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-2,3,4,9-tetrahydroisotiatsolo-[5,4-b]kinoliini-3,4-dioni

5

10



15

Suoritetaan sama reaktio kuin esimerkissä 1, mutta käytetään 500 ml (1,44 mmol) 9-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-2,3,4,9-tetrahydroisotiatsolo[5,4-b]kinoliini-3,4-dionia ja 1,9 g (11,5 mmol) 1-(2-pyrimidinyyli)piperatsiinia, jolloin saatiin 10 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulverna.

20

Sulamispiste: 259-262°C

MS spetri (CI): m/e 493 ($M^+ + 1$)

Alkuaineanalyysi (%): kaavalle $C_{21}H_{19}F_3N_6O_3S \cdot 1/2H_2O$

25

Laskettu: C: 50,30, H: 3,82, N: 16,75

Saatu: C: 50,56, H: 3,51, N: 17,03

Esimerkki 110HIV:n vastainen vaikutus

- 5 Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden HIV:n vastaista vaikutusta tutkittiin menetelmällä Pauwel, et al, [Pauwel R., et al, J. Virological Methods (1988), 20, 309-321].

Eksponentiaalisesti kasvavia MT-4 soluja sentrifugoitiin ja pelletit jälleensuspensioitiin
 10 RPMI-1640 väliaineeseen, joka sisälsi 10 % sikiön seerumia (seerumiväliaine). Solususpension osia joko istutettiin HIV:llä tai niitä ei tartutettu. Seerumiväliainetta lisättiin lisää suspensioihin, jotka sitten pestiin ja sentrifugoitiin. Tuloksena saadut pelletit suspensioitiin sitten seerumiväliaineeseen konsentraatioon 4×10^5 soluja/ml. Testiyhdisteen valmisteita (seerumiväliaineessa) poistettiin asteittain ja 100 μ l kutakin
 15 liuosta asetettiin 96 reiän muovimikrotitterilevyn eri reikiin. 100 μ l kutakin solususpensiota (tartutettua ja ei-tartutettua) lisättiin sitten reikiin niin, että kunkin testiyhdisteen kukin laimennus testattiin sekä tarttuneita että ei-tarttuneita soluja vastaan. Sokkoja (ei lisätty mitään soluja) valmistettiin myös. Valmisteita viljeltiin sitten seisottamalla levyä lämpötilassa 37°C 5 päivää 5 %:n hiilidioksidikaasun läsnäollessa.

20

Tämän jälkeen eläviä soluja tutkittiin CPE-inhiboivaa vaikutusta ajatellen sinisen formatsaanin spektrofotometrianalyysillä, jota valmisteisiin lisätyn MTT:n [3-(4,5-dimetyyliatsooli-2-yyli)-2,5-difenyli-tetratsoliumbromidi] pelkistys tuottaa.

- 25 CPE inhiboiva vaikutus määriteltiin olevan 100 % ei-tarttuneissa soluissa, joihin testiyhdisteitä ei ollut lisätty, kun taas CPE inhiboiva vaikutus määriteltiin olevan 0 % tarttuneissa soluissa, joihin testiyhdisteitä ei ollut lisätty. Yhdisteen vaikuttava konsentraatti (EC_{50}), jossa 50 %:n CPE inhibointi havaittiin HIV-tarttuneissa soluissa määriteltiin. Tuotettiin toinen indeksi, joka koski yhdisteiden solun solumyrkyllisyysvaikutusta,
 30 laskemalla konsentraatio (CC_{50}), jossa testiyhdisteet aiheuttivat ei-tarttuneiden solujen 50 %:n kasvun inhiboinnin.

Lopuksi määriteltiin selektiivinen indeksi (S.I.) laskemalla CC_{50}/EC_{50} -arvo, jotta saataisiin HIV:n vastaisen vaikutuksen indeksi. Tulokset on esitetty taulukossa 28.

- 5 Valmisteiden analyysi eri vaiheissa osoitti, että solut ja valmisteet jäivät olennaisen mykoplasma-vapaiksi.

Taulukko 28

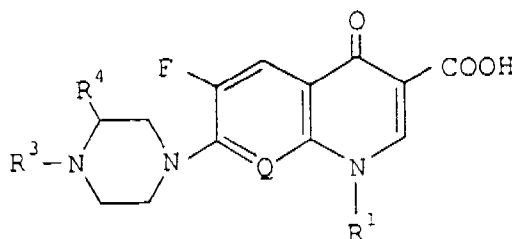
Esimerkin yhdiste	EC_{50} $\mu\text{g/ml}$	S.I.
1	0,015	400
2	0,3	100
6	0,02	34
7	0,22	113
8	0,1	500
17	0,5	250
18	0,07	121
19	0,07	57
21	0,037	16
23	0,021	309
24	0,07	257
29	0,05	22
37	0,23	> 109
38	0,07	79
46	0,06	155
53	0,3	> 83
63	0,01	1000
67 (96)	0,08	> 500
70	0,5	20
85	1,0	17
87	0,074	> 512
92	0,8	31
94	0,5	21
95	0,4	> 62
99	1,0	> 25
100	0,4	9

Kuten voidaan nähdä edellä olevasta taulukosta, keksinnön mukaisen yhdisteet ovat tehokkaita hyvin pieninä annoksina, ja niillä on myös äärimmäisen korkea selektiivinen indeksi.

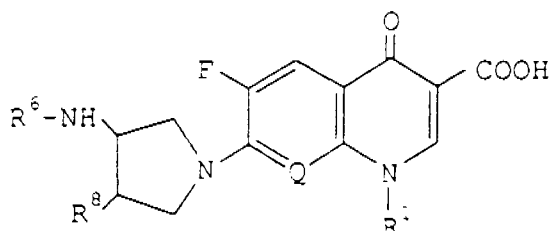
- 5 Sitä vastoin, tekniikan tason yhdisteillä (esitetty seuraavissa taulukoissa 29 ja 30), ja joiden tiedetään olevan bakteerinvastaisia, kaikilla oli 100 µg/ml:n ylimäärässä EC₅₀, kun ne testattiin kuten edellä. Siten tunnetut yhdisteet ovat ainakin 100 kertaa vähemmän tehokkaita kuin esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet HIV:n vastaisina aineina.

10

Taulukko 29



Yleinen nimi	Q	R ¹	R ³	R ⁴
Enoxacin	=N-	Etyyli	H	H
Ciprofloxacin	=CH-	Syklopropyyli	H	H
Norfloxacin	=CH-	Etyyli	H	H
Ofloxacin	=C-O-CH ₂ -CH(CH ₃)-		Metyyli	H
DR-3355	=C-CH ₂ -CH(CH ₃)- (s)		Metyyli	H
Lomefloxacin	=CF-	Etyyli	H	Metyyli
Fleroxacin	=CF-	2-Fluorietyyli	Metyyli	H
Difloxacin	=CH-	4-Fluorifenyyli	Metyyli	H

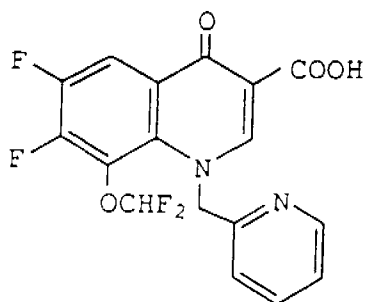
Taulukko 30

Yleinen nimi	R ¹	Q	R ⁶	R ⁸
Tosufloxacin	2,4-difluorifenyyli	=N-	H	H

Viite-esimerkki 1

- 5 6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1-(2-pyridyylimetyyli)-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihapon synteesi

10



15

- 37 ml:aan tolueenia lisättiin 30 g (0,124 mol) 2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoehappoa ja 35 ml tionyylikloridia ja 0,5 ml N,N-dimetyyliformamidia lisättiin siihen. Seosta palautuskuumennettiin 4 tuntia. Reaktion jälkeen tolueeni ja tionyylikloridin ylimäärä poistettiin alennetussa paineessa ja saatiin 2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyylikloridia.
- 20

Erikseen, 15,5 g (0,135 mol) magnesiumetoksidia ja 20,9 g (0,130 mol) dietyylimalonaattia palautuskuumennettiin 100 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania 2,5 tuntia samalla sekoittaen, jolloin saatiin dietyylietoksimagnesiummalonaatin tetrahydrofuraanisuspensio. Suspensioon lisättiin pisara kerrallaan edellä olevan kloridihapon liuosta
 5 liuotettuna 20 ml:aan tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa sekoittamalla ja seosta sekoitettiin vielä huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin 100 ml 1N kloorivetyhappoa ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. Seos erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja saatiin 51,8 g dietyyli 2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyy-
 10 limalonaattia vaalean punaisena liuoksena.

MS spektri (CI): m/e 385 ($M^+ + 1$)
 m/e 339 ($M^+ - OC_2H_5$)

15 Seuraavaksi saatu neste sekoitettiin 200 ml:aan dioksaania, ja 23,6 g (0,124 mol) p-tolueenisulfonihappo monohydraattia lisättiin siihen. Seosta palautuskuumennettiin 8,5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa, jäännökseen lisättiin vettä ja 10,41 g (0,124 mol) natriumvetykarbonaattia ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerrostuma pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten
 20 väkevöitiin alennetussa paineessa ja saatiin 32,0 g etyyli 2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyyliasetaattia keltaisena liuoksena.

MS spektri (CI): m/e 313 ($M^+ + 1$)
 m/e 225 ($M^+ - CH_2COOC_2H_5$)

25

4,85 g:aan (0,0155 mol) etyyli 2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyyliasetaattia, joka saatiin, kuten on esitetty edellä, lisättiin 11 ml etikka-anhydridiä ja 3,2 mol trietyyliortoformaattia ja seosta palautuskuumennettiin 2 tuntia. Sitten ylimäärä etikka-anhydridiä ja trietyyliortoformaattia poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin
 30 150 ml:aan dikloorimetaania ja liuokseen lisättiin pisara kerrallaan 2,01 g (0,0186 mol) 2-aminometyyliipyridiiniä jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin samalla

jäähdyttäen jäällä 1 tunti. Reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa, ja jäännökselle tehtiin silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: tolueeni : etyyli-
 liasetaatti = 9 : 1) ja saatiin 6,56 g etyyli 2-(2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyyli)-
 3-(2-pyridyylimetyyliamino)-akrylaattia kullanuskeana nesteenä. Suoritettiin jälleenki-
 5 teyttäminen käyttämällä n-heksaania ja saatiin 3,6 g valkoisia kiteitä.

MS spektri (CI): m/e 431 ($M^+ + 1$)

50 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia liuotettiin 5,6 g (0,013 mol) etyyli 2-(2,4,5-
 10 trifluori-3-difluorimetoksibentsoyyli)-3-(2-pyridyylimetyyliamino)akrylaattia ja 2,2 g
 (0,026 mol) natriumvetykarbonaattia lisättiin siihen. Seosta sekoitettiin 120°C:ssa 30
 minuuttia. Sitten reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan vettä, ja saostuneet kiteet kerättiin
 suodattamalla. Kerätyt kiteet pestiin vedellä ja etanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin
 2,6 g etyyli 6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1-(2-pyridyylimetyyli)-1,4-dihydro-4-
 15 oksikinoliini-3-karboksylaattia keltaisina kiteinä.

MS spetri (CI): m/e 411 ($M^+ + 1$)

Seuraavaksi 1,7 g (0,0041 mol) esteriyhdistettä suspensoitiin liuokseen, joka sisälsi
 20 4,2 ml etikkahappoa, 1,5 ml vettä ja 0,48 ml väkevää rikkihappoa ja suspensiota
 palautuskuumennettiin 2 tuntia sekoittaen. Kun suspensio oli jäähdytetty huoneen
 lämpötilaan, siihen lisättiin vettä ja liukenemattomat aineet kerättiin suodattamalla.
 Kerätyt liukenemattomat aineet pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,1 g 6,7-
 difluori-8-difluorimetoksi-1-(2-pyridyylimetyyli)-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbok-
 25 syylihappoa valkoisina kiteinä.

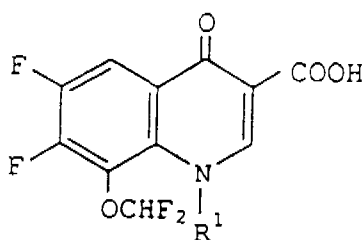
Sulamispiste: 207-213°C (hajoamisen myötä)

MS spektri (CI): m/e 383 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkit 2-9

Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 syntetisoitiin yhdisteet, jotka on esitetty taulukossa 31.

5

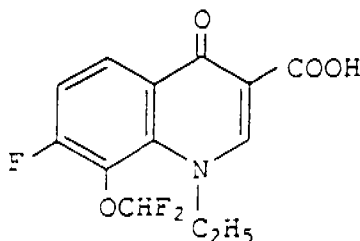
Taulukko 31

Viite-esimerkki	R ¹	Fysikaaliset ominaisuudet		
		MS spektri (CI)	s.p.	Muoto
2	H	m/e 292 (M ⁺ +1) 247 (M ⁺ -CO ₂)	275-277°C	Valkoinen kide
3	-CH ₂ CH ₂ OH	m/e 336 (M ⁺ +1) 29 (M ⁺ -CO ₂)	176-177°C	Valkoinen pulveri
4	-CH ₂ CH=CH ₂	m/e 332 (M ⁺ +1) 288 (M ⁺ -CO ₂)	149-151°C	Valkoinen kide
5	-CH ₂ C≡CH	m/e 330 (M ⁺ +1) 285 (M ⁺ -CO ₂)	168-169°C	Valkoinen kide
6	-CH ₂ CH ₂ -N 	m/e 405 (M ⁺ +1)	161-167°C	Kellertävä pulveri
7	-CH ₂ CH ₂ -N 	m/e 363 (M ⁺ +1)	186-188°C	Valkoinen pulveri
8	-CH ₂ CH ₂ -O-CO-CH ₃	m/e 378 (M ⁺ +1) 333 (M ⁺ -CO ₂)	115,5-116,5°C	Valkoinen pulveri
9	-CH ₂ -CO-O-CH ₃	m/e 364 (M ⁺ +1)	187-189°C	Kellertävä pulveri

Viite-esimerkki 10

1-etyyli-7-fluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylimahapon
synteesi

5



10

290 ml:aan etikkahappoa liuotettiin 26,4 g (0,168 mol) 2-fluori-6-nitrofenolia ja 17,2 g
(0,168 mol) etikka-anhydridiä ja 3,0 g 5 % palladiumhiiltä lisättiin siihen. Vetykaasua
kuljetettiin seoksen läpi sekoittamalla huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktion jälkeen
seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jäännös uutettiin etyy-
15 liasetaatilla. Etyyliasetattikerrostuma pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natrium-
sulfaatilla. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silika-
geelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: asetaatti : tolueeni = 1 : 2),
jolloin saatiin 25,9 g 2-asetyyliamino-6-fluorifenolia ruiskeina kiteinä.

20 MS spektri (CI): m/e 170 ($M^+ + 1$)
 m/e 127 ($M^+ + 1 - COCH_3$)

100 ml:aan N,N-dimetyyliforamidia lisättiin 25,9 g (0,153 mol) 2-asetyyliamino-6-
fluorifenolia, joka saatiin kuten on esitetty edellä ja 25,4 g (0,184 mol) kaliumkar-
25 bonaattia ja 33,1 g (0,383 mol) klooridifluorimetaania lisättiin siihen. Seosta sekoitettiin
autoklaavissa 100°C:ssa 5 tuntia. Reaktion jälkeen reaktioseos kaadettiin 1 l:aan vettä
ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattikerrostuma pestiin vedellä ja kuivattiin
vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja
jäännökselle tehtiin silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin etyyliasetatin
30 ja tolueenin seosta 1 : 3), jolloin saatiin 30,4 g 3-fluori-2-difluorimetoksiaset-
anilidia kevyen ruskehtavina kiteinä.

MS spektri (CI): m/e 220 ($M^+ + 1$)

- 180 ml:aan etyylialkoholia liuotettiin 30,3 g (0,138 mol) 3-fluori-2-difluorimetoksisasetanilidia, joka saatiin kuten on esitetty edellä ja 50,3 ml väkevää
- 5 kloorivetyhappoa lisättiin siihen. Seosta palautuskuumennettiin 3 tuntia. Reaktion jälkeen etyylialkoholi ja väkevä kloorivetyhappo poistettiin alennetussa paineessa, ja 200 ml vettä lisättiin jäännökseen. Seos neutralisoitiin kaliumkarbonaatilla ja sitten uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedettömällä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa
- 10 ja jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla (eluenttina käytettiin kloroformia) ja saatiin 22,4 g 3-fluori-2-difluorimetoksianiliinia punaisena nesteenä.

- Seosta, joka sisälsi 22,4 g (0,127 mol) 3-fluori-2-difluorimetoksianiliinia, joka saatiin kuten on kuvattu edellä ja 27,4 g (0,127 mol) dietyyli etoksimetyleenimalonaattia,
- 15 kuumennettiin 120°C:ssa 5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, n-heksaania lisättiin siihen ja seos suodatettiin. Tuotteet kerättiin suodattamalla, pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 37,5 g N-(2,2-dietoksikarbonyylivinyyli)-3-fluori-2-difluorimetoksianiliinia valkoisena pulverina.

- 20 Seos, joka sisälsi 10,0 g (0,029 mol) N-(2,2-dietoksikarbonyylivinyyli)-3-fluori-2-difluorimetoksianiliinia, joka saatiin kuten on kuvattu edellä ja 70 mol difenyylietteriä palautusvirtautettiin kuumentamalla 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja n-heksaania lisättiin siihen. Saostuneet kiteet kerättiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,25 g etyyli 7-fluori-8-difluorimetoksi-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaattia
- 25 valkoisena pulverina.

Sulamispiste: 218-219°C

MS spektri (CI): m/e 302 ($M^+ + 1$)

- 30 96 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia lisättiin 3,0 g (0,01 mol) etyyli 7-fluori-8-difluorimetoksi-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaattia, kuten edellä esitetty, ja 6,9 g (0,05 mol)

kaliumkarbonaattia ja 12,5 g (0,08 mol) etyylijodidia lisättiin siihen. Seosta sekoitettiin lämpötilassa 100°C 14 tuntia. Reaktion mentyä loppuun liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja vettä lisättiin jäännökseen. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja ajettiin silikageelikelonnikromatografialla (eluentina käytettiin seosta kloroformi :
 5 metanoli = 95 : 5), jolloin saatiin 1,1 g etyyli 1-etyyli-7-fluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaattia valkoisina kiteinä.

Sulamispiste: 214,5 - 215,5 °C

MS spektri (CI): m/e 329 ($M^+ + 1$)

10

Seuraavaksi 1,1 g (0,0033 mol) esteriyhdistettä suspendoitiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 9 ml etikkahappoa, 6,6 ml vettä ja 1,2 ml väkevää rikkihappoa ja suspensiota palautusvirtautettiin kuumentamalla 2 tuntia samalla sekoittaen. Tämän jälkeen suspensio jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, vettä lisättiin siihen ja liukenemattomat
 15 aineet koottiin suodattamalla. Liukenemattomat aineet, jotka koottiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,85 g 1-etyyli-7-fluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappoa valkoisina kiteinä.

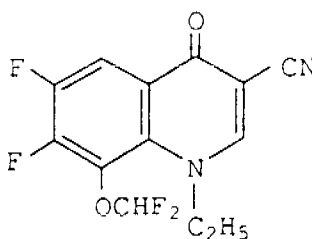
Sulamispiste: 169-170°C

20 MS spektri (CI): m/e 302 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 11

3-syano-1-etyyli-6,7-difluori-8-difluori-metoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliinin synteesi.

25



30

36,0 g:aan (0,15 mol) 2,4,5-trifluori-3-diluorimetoksibentsoehappoa lisättiin 45 ml tolueenia, 15 ml tionyylikloridia ja 0,2 ml N,N-dimetyyliformamidia ja seosta palautusvirtautettiin kuumentamalla 4 tuntia. Reaktion jälkeen tolueeni ja ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyylikloridia.

75 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania lisättiin 15,2 g (0,158 mol) 3-dimetyyliaminoakrylonitriiliä ja 16,7 g (0,165 mol) trietyyliamiinia lisättiin siihen. Seokseen lisättiin vähitellen pisara kerrallaan huoneen lämpötilassa edellä olevaa happokloridiliuosta, 15 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Kun pisara kerrallaan tapahtuva lisäys oli valmis, seosta palautusvirtautettiin kuumentamalla yksi tunti, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sitten suodatettiin. Suodokseen lisättiin 9,7 ml trietyyliamiinia ja 14,7 g (0,18 mol) kloorivedyn etyyliamiinia ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa 2 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös ajettiin kolonnikromatografialla (eluentina käytettiin seosta: etyyliasetaatti : tolueeni = 3 : 7), jolloin saatiin 39,3 g 2-(2,4,5-trifluori-3-difluorimetoksibentsoyyli)-3-etyyliaminokrylonitriiliä punaisena liuoksena. Tuote liuotettiin 700 ml:aan vedetöntä dietyylieetterin ja tetrahydrofuraanin sekoitettua liuosta, ja 4,9 g (0,123 mol) 60 %:sta natriumhydridi-mineraaliöljyä lisättiin vähitellen siihen samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yksi tunti. Lisättiin 120 ml 1N kloorivetyhappoa reaktioseokseen ja sekoitettiin seosta voimakkaasti, koko reaktioseos tuli happamaksi. Saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja sitten pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 17,2 g 3-syano-1-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-1,4-dihydro-4-oksokinoliinia valkoisena pulverina.

25

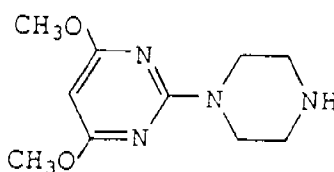
Sulamispiste: 194-195°C

MS spektri (CI): m/e 301 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 12

1-(4,6-(dimetoksi-2-pyrimidinyyli)piperatsiinin synteesi

5



10

100 ml:aan asetonitriliä lisättiin 10 g (0,0567 mol) 1-bentsyylopiperatsiinia ja 11,7 g
 15 (0,085 mol) kaliumkarbonaattia ja 14,8 g (0,068 mol) 4,6-dimetoksi-2-metyylisulfonyli-
 pyrimidiiniä lisättiin siihen. Seosta palautusvirtautettiin kumentamalla 5 tuntia. Seos
 jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja sitten suodatettiin. Suodos väkevöitiin alennetussa
 paineessa ja jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla (eluentina käytettiin
 seosta: etyyliasetaatti : tolueeni = 1 : 9), jolloin saatiin 17,6 g 4-(4,6-dimetoksi-2-
 20 pyrimidinyyli)-1-bentsyylopiperatsiinia värittömänä liuoksena.

MS spektri (CI):m/e 315 ($M^+ + 1$)

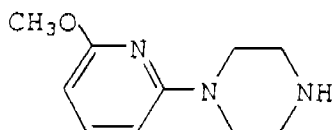
110 ml:aan etanolia liuotettiin 3,9 g (0,0125 mol) 4-(4,6-dimetoksi-2-pyrimidinyyli)-1-
 25 bentsyylopiperatsiinia, kuten on esitetty edellä, ja 2,5 g 5 % palladiumhiiltä lisättiin
 sitten. Seoksen palautuskuumentamisen aikana vetykaasua annettiin kulkea 6 tuntia.
 Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja sitten suodatettiin. Suodos väkevöitiin
 alennetussa paineessa ja jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla (eluentina
 käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 9 : 1), jolloin saatiin 1,38 g 1-(4,6-dimetoksi-
 30 2-pyrimidinyyli)-piperatsiinia vaaleanpunaisina kiteinä.

MS spektri (CI): m/e 225 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 13

5 1-(6-metoksi-2-pyridyyli)piperatsiinin synteesi

10



15

Tiivistetyssä putkessa 8,6 g piperatsiinin ja 2,9 g (0,02 mol) 2-kloori-6-metoksy-pyridiinin annettiin reagoida 150°C:ssa 4 tuntia. Reaktion jälkeen reaktioseokselle tehtiin silikageelikulonnikromatografia (eluentina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli : 28 % vesipitoinen ammoniakki = 40 : 9 : 1), jolloin saatiin 2,4 g 1-(6-metoksi-2-pyrimidinyyli)-piperatsiinia vaaleankeltaisena nesteenä.

20

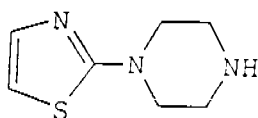
MS spektri (CI): m/e 194 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 14

25

1-(2-tiatsolyyli)piperatsiinin synteesi

30



50 ml:aan asetonitriiliä liuotettiin 5,0 g (0,0305 mol) 2-bromotiatsolia ja 13,3 g (0,153 mol) piperatsiinia, 8,4 g (0,061 mol) kaliumkarbonaattia ja kaliumjodidin katalyyttimäärä lisättiin siihen. Seosta palautuskuumennettiin 5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sitten suodatettiin. Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silikageelikolonnikromatografia (eluentina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli : 28 % vesipitoinen ammoniakki = 40 : 9 : 1), jolloin saatiin 3,62 g 1(2-tiatsolyyli)-piperatsiinia värittöminänä nesteenä.

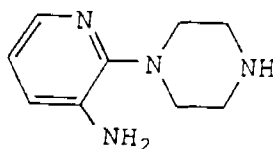
MS spektri (CI): m/e 170 ($M^+ + 1$)

10

Viite-esimerkki 15

1-(3-amino-2-pyridyyli)piperatsiinin synteesi

15



20

30 ml:aan metanolia liuotettiin 3,13 g (0,015 mol) 1-(3-nitro-2-pyridyyli)piperatsiinia ja 2 g 5 % palladiumhiiltä lisättiin siihen. Sekoitettaessa seosta huoneen lämpötilassa, vetykaasua annettiin kulkea läpi yhden tunnin. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2,56 g 1-(3-amino-1-pyridyyli)piperatsiinia vaaleankeltaisena nesteenä.

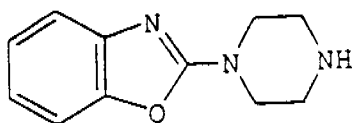
MS spektri (CI): m/e 179 ($M^+ + 1$)

30

Viite-esimerkki 16

1-(2-bentsoksatsolyyli)piperatsiinin synteesi

5



10

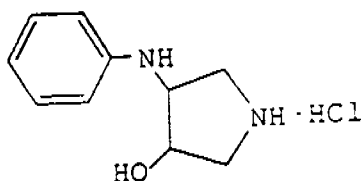
200 ml:aan asetonitriiliä lisättiin 33,6 g (0,39 mol) piperatsiinia ja 10,0 g (0,065 mol) 2-klooribentsoksatsolia ja 9,0 g (0,065 mol) kaliumkarbonaattia ja kaliumjodidin katalyyttinen määrä lisättiin siihen. Seosta palautuskuumennettiin 11 tuntia sekoittamalla. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin alennettussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 9 : 1), jolloin saatiin 7,54 g 1-(2-bentsoksatsolyyli)piperatsiinia valkoisina kiteinä.

20

MS spektri (CI): m/e 204 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 17

25 3-hydroksi-4-fenyyliminopyrrolidiinin hydrokloridin synteesi



30

- (1) 20 ml:aan etyylialkoholia liuotettiin 5 g (0,027 mol) 1-t-butoksikarbonyyli-3-epoksyppyrrolidiinia ja 12,6 g (0,135 mol) aniliinia lisättiin siihen. Seosta palautuskuumennettiin 20 tuntia. Sen jälkeen seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silikageelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: etyyliasetaatti : tolueeni = 1 : 4), jolloin saatiin 4,85 g 1-t-butoksikarbonyyli-3-hydroksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinia kellertävän ruskeina kiteinä.

MS spektri (EI): m/e 278 (M^+)
m/e 57 ($C_4H_9^+$)

10

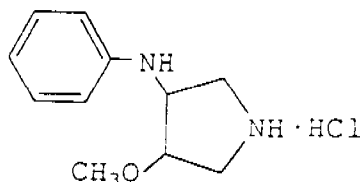
- (2) 100 ml:aan metanolia liuotettiin 2,4 g (0,0086 mol) 1-t-butoksikarbonyyli-3-hydroksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinia, kuten on esitetty edellä ja 30 ml 6 N kloorivetyhappoa lisättiin siihen. Tämän jälkeen seosta palautuskuumennettiin 2,5 tuntia, liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös pestiin etanolilla ja eetterillä, jolloin saatiin 1,52 g 2-hydroksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinivetykloridia vaaleanruskeana pulverina.

MS spektri (CI): m/e 179 ($M^+ + 1$)

20 Viite-esimerkki 18

3-metoksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinin vetykloridin synteesi

25



30

10 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania lisättiin 0,34 g (0,0085 mol) 60 % natriumhydridi-mineraaliöljyä, ja samalla seosta sekoitettiin lämpötilassa 45-50°C, 1,21 g (0,0085 mol) metyylijodidia lisättiin siihen. Seokseen lisättiin pisara kerrallaan liuosta, joka sisälsi 2,37 g 1-t-butoksikarbonyyli-3-hydroksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinia, joka
 5 saatiin viite-esimerkissä 17 (1), liuotettuna 10 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja seosta edelleensekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Sen jälkeen seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silikageelikolonnokromatografia (eluenttina käytettiin seosta: metyyliasetaatti : tolueeni = 1 : 4), jolloin saatiin 1,98 g 1-t-butoksikarbonyyli-3-metoksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinia valkoisina kiteinä.
 10

MS spektri (CI): m/e 292 (M^+)

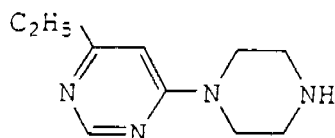
100 ml:aan metanolia liuotettiin 1,98 g (0,0068 mol) 1-t-butoksikarbonyyli-3-metoksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinia, saatu kuten on esitetty edellä, ja 23,5 ml 6 N kloorivetyhappoa lisättiin siihen. Seos jätettiin seisomaan huoneen lämpötilaan yön yli. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös pestiin etanolilla, jolloin saatiin 1,71 g 3-metoksi-4-fenyyliaminopyrrolidiinivetykloridia valkoisena pulverina.
 15

20 MS spektri (CI): m/e 193 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 19

1-(6-etyyli-4-pyrimidinyyli)piperatsiinin synteesi

25



30

12,4 g:aan (0,1 mol) 6-etyyli-4-hydroksipyrimidiiniä lisättiin 50 ml 1,2-dikloorietaania ja 18,4 g (0,12 mol) fosforioksikloridia lisättiin siihen. Seosta palautusvirtautettiin kuumentamalla 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen vettä lisättiin reaktioseokseen ja seos uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 10,38 g 4-kloori-6-etyylipyrimidiiniä punertavana liuoksena.

Seuraavaksi liuokseen sekoitettiin 100 ml asetonitriliä ja liuokseen lisättiin 11,5 g (0,073 mol) 1-etoksikarbonyylipiperatsiinia, 20,2 g (0,146 mol) kaliumkarbonaattia ja kaliumjodidin katalyyttinen määrä. Seosta palautuskuumennettiin 10 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin sitten. Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin kolonnigeelikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 4 : 1), jolloin saatiin 20,69 g 1-(6-etyyli-4-pyrimidinyyli)-4-etoksikarbonyylipiperatsiinia oranssina liuoksena.

15

MS spektri (CI): m/e 265 ($M^+ + 1$)

20,69 g:aan (0,78 mol) 1-(6-etyyli-4-pyrimidinyyli)-4-etoksikarbonyylipiperatsiinia, saatu kuten on esitetty edellä, lisättiin 200 ml 6 N vetykloridihappoa ja seosta palautuskuumennettiin 18 tuntia. Reaktioseos asetettiin pH-arvoon 10 tai enemmän lisäämällä natriumhydroksidia ja uutettiin dietyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännökselle tehtiin silikageeligeelikolonnikromatografia (eluenttina käytettiin seosta: kloroformi : metanoli = 4 : 1), jolloin saatiin 1-(6-etyyli-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia värittömänä liuoksena.

25

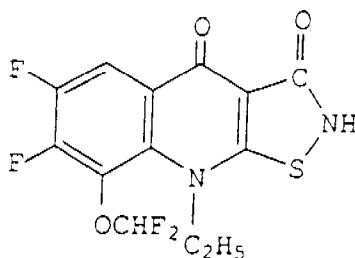
MS spektri (CI): m/e 193 ($M^+ + 1$)

Viite-esimerkki 20

9-etyyli-6,7-difluori-8-difluorimetoksi-2,3,4,9-tetrahydroisotiatsolo[5,4-b]kinoliini-3,4-dionin synteesi

5

10



Japanilaisen alueellisen patenttijulkaisun n:o 209367/1991 menetelmän viite-esimerkissä

23 esitetyn mukaisesti suoritettiin reaktio, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleanpunaisena pulverina.

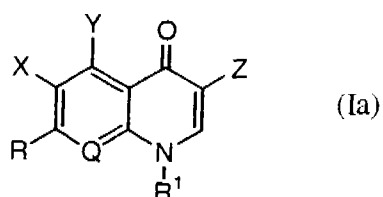
Sulamispiste: 211-213°C

MS-spektri (CI): m/e 349 ($M^+ + 1$)

20

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen kaavan (Ia) mukaisen aryyyliryhmällä tai heteroaromaattisella ryhmällä substituoidun aminokinolonijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai esterin valmistamiseksi



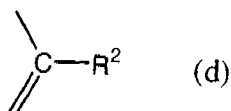
- 10 t u n n e t t u siitä, että

X on vetyatomi tai halogeeniatomi;

Y on vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkyyliryhmä, aminoryhmä, mono- tai di-alempi alkyylisubstituoitu aminoryhmä tai diaryylialkyylisubstituoitu aminoryhmä;

Z on karboksiryhmä tai 5-tetratsolyyliryhmä;

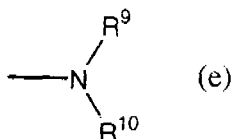
- 15 Q on kaavan (d) mukainen ryhmä



20

missä R² on alempi alkoksiryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai alempi alkyyliryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla;

- 25 R¹ on vetyatomi, substituoimaton tai substituoitu alempi alkyyliryhmä, mainitun alemman alkyyliryhmän substituentti voi olla halogeeni, hydroksi, karboksi, alkanoyylioksi, sykloalkyyli tai kaavan (e) mukainen aminoryhmä:



30

missä R^9 ja R^{10} kukin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, tai R^9 ja R^{10} ovat yhdistyneet toisiinsa ja muodostavat typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tyydyttyneen heteromonosyklisen ryhmän, jossa on 3-7 jäsentä, joka ryhmä valinnaisesti vielä sisältää vähintään yhden heteroatomin, joka on valittu N:n, O:n ja S:n

5 joukosta, aryyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 :lla, joka määritellään myöhemmin; 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, joka on valittu N:n, O:n tai S:n joukosta, ja joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään myöhemmin, yhdistynyt heteroaromaattinen ryhmä, joka koostuu bentseenirenkaas-

10 ta, joka on yhdistynyt yllä mainitun heteromonosyklisen ryhmän kanssa, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään myöhemmin;

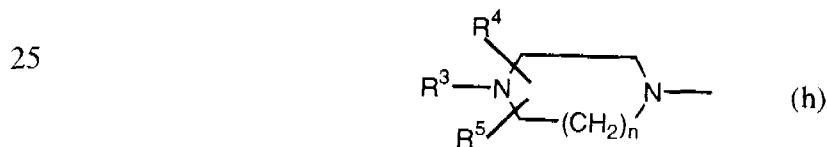
alempi alkenyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla; alempi alkynyyli-

ryhmä; aminoryhmä; mono- tai di- alempi alkyylisubstituoitu aminoryhmä; sykloalkyyli-

15 ryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla; aryyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu jäljempänä määritellyllä ryhmällä R^0 ; 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, joka on valittu N:n, O:n tai S:n joukosta, ja joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään myöhemmin; tai yhdistynyt heteroaromaattinen ryhmä, joka koostuu bentseenirenkaasta,

20 joka on yhdistynyt yllä mainitun heteromonosyklisen ryhmän kanssa, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään myöhemmin;

R on kaavan (h) mukainen ryhmä:



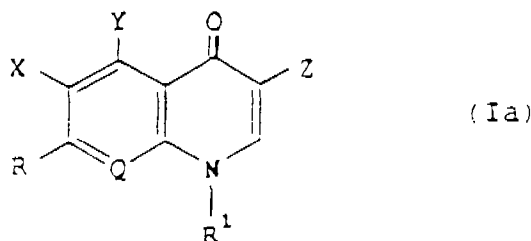
missä R^3 on aryyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään jäljempänä, 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosyklinen ryhmä,

30 jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, joka on valittu N:n, O:n ja S:n joukosta, ja joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään myöhemmin; tai

yhdistynyt heteroaromaattinen ryhmä, joka koostuu bentseenirenkaasta, joka on yhdistynyt yllä mainitun heteromonosyklisen ryhmän kanssa, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 , joka määritellään myöhemmin;

- 5 R^4 ja R^5 kukin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja n on 1 tai 2;
ja R^0 on ryhmä, joka on valittu halogeenin, nitron, hydroksin, alemman alkyylin, halogeenisubstituoidun alemman alkyylin, alemman alkoksin, amino- ja mono- tai di-
alemmman alkyylisubstituoidun aminoryhmän joukosta,
- 10 EDELLYTTÄEN, että R^1 ei ole fenyyli-ryhmä, kun R^0 on substituoitu tai substituoimaton aminoryhmä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu Q on kaavan (d) mukainen ryhmä, ja R^2 on alempi alkoksiryhmä valinnaisesti substituoitu
15 ainakin yhdellä halogeeniatomilla.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on metoksi-ryhmä valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä fluoriatomilla.
- 20 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on difluorimetoksi-ryhmä.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (Ia) mukainen yhdiste on:

25



30

jossa X, Y, Z, Q, R ja R^1 ovat samanlaisia kuin edellä määritellyt.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu Q on kaavan (d) mukainen ryhmä, ja R^2 on alempi alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu ainakin yhdellä halogeeniatomilla.

5 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on metoksi-ryhmä, joka voi olla substituoitu ainakin yhdellä fluoriatomilla.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on difluori-metoksiryhmä.

10

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu yhdiste on kaavan (Ia) mukainen ja Q on kaavan (d) mukainen ryhmä, jossa R^2 on vetyatomi, halogeeniatomi tai alempi alkyyliryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu ainakin yhdellä atomilla.

15

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, Q on kaavan (d) mukainen ryhmä, jossa R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan $-O-CH_2-CH(A')$ - mukainen ryhmä, jossa A' on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu ainakin yhdellä halogeeniatomilla.

20

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A' on mono-fluorimetyyliryhmä.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on
25 typpiatomi.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on kaavan (h) mukainen ryhmä ja R^3 on joko 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromono-syklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi typpiatomia valinnaisesti substituoitu ryhmällä
30 R^0 , tai yhdistynyt ryhmä, joka muodostuu mainitusta 5- tai 6-jäsenisestä aromaattisesta

heteromonosykklisestä ryhmästä yhdistyneenä bentseenirenkaaseen, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 .

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on
5 kaavan (h) mukainen ryhmä ja R^3 on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosykli-
nen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroamia, joka on valittu N:n, O:n ja S:n joukosta
ja valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^0 .

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on
10 kaavan (i) mukainen ryhmä ja R^6 on joko 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromono-
syklinen ryhmä, joka sisältää yksi tai kaksi typpiä valinnaisesti substituoitu ryhmällä
 R^0 , tai yhdistynyt ryhmä, joka muodostuu mainitusta 5- tai 6-jäsenisestä aromaattisesta
heteromonosykklisestä ryhmästä yhdistyneenä bentseenirenkaaseen, joka valinnaisesti on
substituoitu ryhmällä R^0 .

15

16. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on
kaavan (h) mukainen ryhmä.

17. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on
20 kaavan (h) mukainen ryhmä ja R^3 on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosyklinen
ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroamia, joka on valittu N:n, O:n ja S:n joukosta.

18. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on
kaavan (h) mukainen ryhmä ja R^3 on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosykli-
25 nen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi heteroamia, joka on valittu N:n, O:n ja S:n joukosta.

19. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu R on
kaavan (h) mukainen ryhmä ja R^3 on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heteromonosykli-
nen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi typpiä.

30

20. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on pyridyyliryhmä, pyratsinyyliryhmä tai pyrimidinyyliryhmä, ja on valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä substituentilla R^0 .

5 21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on 4-(2-pyrimidinyyli-piperatsin-1-yyli)ryhmä.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on kaavan (h) mukainen ryhmä ja R^3 on fenyyliryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu ainakin
10 yhdellä substituentilla R^0 .

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainitut yhdisteet ovat kaavojen (Ia) tai (Ib) mukaiset ja R^1 on vetyatomi; aminoryhmä; aminoryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä tai kahdella alkyyliryhmällä; syklopropyyliryhmä; alempi alkyyliryhmä; tai alempi alkyyliryhmä, jossa on substituentit valittu
15 seuraavista:

halogeeni, hydroksi-, alemmat alkanoyylioksi-, mono- tai di-alemmat alkyylisubstituoidut amino-, pyridyyli- ja morfoliinoryhmät.

20 24. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on fluoriatomi ja Y on vetyatomi.

25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z on karboksyyli-ryhmä.

25

26. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste on valittu seuraavista:

1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,

30 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappo,

- 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(4-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 1-syklopropyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 5 6-fluori-8-difluorimetoksi-1-metyyli-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 6-fluori-8-difluorimetoksi-1-metyyli-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 1-(2-asetoksietyyli)-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-
- 10 1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylihappo,
- 15 9-fluori-3-fluorimetyyli-10-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-2,3-dihydro-7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]bentsoksatsiini-6-karboksylihappo,
- 2-morfoliinoetyyli 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)-piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti,
- etyyli 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-
- 20 yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti,
- 2-piperidiinoetyyli 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)-piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti,
- 2-(4-metyylipiperidiino)etyyli 1-etyyli-6-fluori-8-difluorimetoksi-7-[4-(2-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-
- 25 karboksylaatti ja
- 2-morfoliinoetyyli 6-fluori-8-difluorimetoksi-1-metyyli-7-[4-(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli]-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksylaatti.

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
932412	C07D 401/12, 401/14, 413/12, 417/12, 215/56, 471/04, 498/04, 498/06, 513/04, 513/06
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:	
C07D 401/12, 401/14, 413/12, 417/12, 215/56, 471/04, 498/04, 498/06, 513/04, 513/06	
	☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto	
	☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	US-A-4 292 317, Laboratorie Roger Bellon, A61K 31/495	1, 5, 9, 16, 22, 23, 25, 27
X	US-A-4 868 299, Mediolanum Farmaceutici Srl, C07D 513/04	1, 5, 13, 14, 16-20, 22, 25, 27
X	EP-A-350733, Bayer AG, C07D 401/04	1-3, 5-7, 9-12, 15, 23-25, 27
Y	EP-A-470252, Daiichi Pharmaceutical CO, C07D 215/56	1 - 30
Y	EP-A-422485, Bayer AG, C07D 215/56	1 - 30

□ jatkuu kääntöpuolella

15.10.99

Enlla Santaló