

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 961599 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **961599**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D239/42
C07D239/48
C07D251/18
C07D251/44
C07D471/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.10.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.04.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.06.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **06.10.1994 PCT/US1994/011050**
Internationell ansökan - International
application

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

12.10.1993 US 134209 26.08.1994 US 297274

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Du Pont Pharmaceuticals Company, Chestnut Run Plaza, 974 Centre Road, Wilmington, Del. 19805,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • Aldrich, Paul Edward**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 2 • Arvanitis, Argyrios Georgios**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 3 • Cheeseman, Robert Scott**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 4 • Chorvat, Robert John**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 5 • Christos, Thomas Eugene**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 6 • Gilligan, Paul Joseph**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 7 • Grigoriadis, Dimitri Emil**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 8 • Hodge, Carl Nicholas**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 9 • Krenitsky, Paul John**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 10 • Scholfield, Everett Latham**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 11 • Tam, Sang William**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 12 • Wasserman, Zelda Rakowitz**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1N-alkyyli-N-aryylipyrimidiiniamiineja ja niiden johdannaisia

1N-alkyl-N-arylpyrimidinaminer och derivat därav

1N-alkyyli-N-aryylliprimidiiniamiineja ja niiden johdannaisia

Keksinnön taustaa

5 Keksinnön alue

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, niiden yhdistelmiä ja farmaseuttisia koostumuksia ja menetelmiä niiden käyttämiseksi hoidettaessa psykiatrisia häiriötiloja ja neurologisia sairauksia, joita ovat mm. yleisin masennus, tuskaisuuteen liittyvät häiriöt, vammanjälkeinen stressihäiriö, supranukleaarinen halvaus, syömisra-

10 vitsemushäiriöt, ärsytyssuolioireyhtymä, immunosuppressio, Alzheimerin tauti, gastrointestinaaliset sairaudet, anorexia nervosa, lääke- ja alkoholivieroitusoireet, lää-

15 keriippuvuus, tulehdussairaudet ja hedelmällisyysongelmat.

Läheisen alan kuvaus

Kortikotropiinia vapauttava tekijä (viitataan tässä CRF:nä), 41-aminohappopeptidi, on proopiomelanokorttiinista (POMC:sta) johdetun peptidin etuaivolisäkkeestä erittymisen primäärinen fysiologinen säätelijä (J. Rivier et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80: 4851 (1983); W. Vale et al. Science 213: 1394 (1981)). Umpierityksensä lisäksi aivolisäkkeessä CRF:n immunohistokemial-

20 linen lokalisointi on osoittanut, että hormonilla on laaja ekstrasahypotalaminen jakauma keskushermostossa ja se aikaansaa laajan spektrin autonomisia, elektrofysiologisia ja käyttäytymisvaikutuksia, jotka vastaavat neurotransmitterin tai neuromodulaattorin merkitystä aivoissa

25 (W. Vale et al., Rec. Prog. Horm. Res. 39: 245 (1983); G.F. Koob, Persp. Behav. Med. 2: 39 (1985); E.B. De Souza et al., J. Neurosci. 5: 189 (1985)). On myös todisteita, jotka osoittavat, että CRF:llä voi olla merkittävä rooli myös immuunijärjestelmän vasteen täydentämisessä fysiologisia, psykologisia ja immunologisia rasitusta aiheutta-

30

35

via tekijöitä kohtaan (J.E. Blalock, *Physiological Reviews* 69: 1 (1989); J.E. Morley, *Life Sci.* 41: 527 (1987)).

Kliiniset tulokset ovat osoittaneet, että CRF voi olla osallisena psykiatrisissa häiriötiloissa ja neurologisissa sairauksissa, joita ovat mm. masennus, tuskaisuuteen liittyvät häiriöt ja syömishäiriöt. CRF:n merkitys on myös liitetty Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin, Huntingtonin taudin, etenevän supranukleaarisen halvauksen ja liikeratakovettumataudin etiologiaan ja patofysiologiaan, koska ne liittyvät CRF-hermosolujen toimintahäiriöön keskushermostossa (katso selostusta varten E.B. De Souza, *Hosp. Practice* 23: 59 (1988)).

Affektiivisessä häiriötilassa tai yleisimmässä masennuksessa lääkkeettömien yksilöiden CRF:n pitoisuus on lisääntynyt merkittävästi aivoselkäydinnesteessä (CSF:ssä) (C.B. Nemeroff et al., *Science* 226: 1342 (1984); C.M. Banki et al., *Am. J. Psychiatry* 144: 873 (1987); R.D. France et al., *Biol. Psychiatry* 28: 86 (1988); M. Arato et al., *Biol. Psychiatry* 25: 355 (1989)). Lisäksi CRF-reseptorien tiheys on huomattavasti pienentynyt itsemurhauhrien otsakorteksissa, mikä vastaa CRF:n liikaeritystä (C.B. Nemeroff et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 577 (1988)). Lisäksi masentuneissa potilaissa on havaittu heikentynyt adrenokortikotropiinivaste (ACTH-vaste) CRF:lle (laskimonsisäisesti annettuna) (P.W. Gold et al., *Am. J. Psychiatry* 141: 619 (1984); F. Holsboer et al., *Psychoneuroendocrinology* 9: 147 (1984); P.W. Gold et al., *New Eng. J. Med.* 314: 1129 (1986)). Esikliiniset kokeet rotilla ja muilla kädellisillä kuin ihmisillä antavat lisätukea sille oletukselle, että CRF:n liikaeritys voi liittyä ihmisten masennuksessa havaittuihin oireisiin (R.M. Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46: 1047 (1989)). On olemassa alustavia todisteita siitä, että trisykliset masennuksen vastaiset aineet voivat muuttaa CRF-arvoja ja si-

ten säädellä CRF-reseptorien määrää aivoissa (Grigoriadis et al., Neuropsychopharmacology 2: 53 (1989)).

CRF:lla on myös väitetty olevan merkitys tuskaisuuteen liittyvien häiriötilojen etiologiassa. CRF aikaansaa

5 anksiogeenisia vaikutuksia eläimissä ja bentsodiatsepiini/ei-bentsodiatsepiiniansiolyyttien ja CRF:n väliset vuorovaikutukset on osoitettu erilaisissa käyttäytymiskaisuusmalleissa (D.R. Britton et al., Life Sci. 31: 363 (1982); C.W. Berridge ja A.J. Dunn Regul. Peptides 16: 83 (1986)). Alustavat kokeet, joissa käytetään oletettua CRF-reseptoriantagonistia, α -kierteistä lampaan CRF:ä (9-41), erilaisissa käyttäytymisparadigmoissa, osoittavat, että antagonistit aikaansaa "anksiolyyttityyppisiä" vaikutuksia, jotka ovat laadullisesti samanlaisia kuin bentsodiatsepiineilla (C.W. Berridge ja A.J. Dunn, Horm. Behav. 21: 393 (1987), Brain Research Reviews 15: 71 (1990)). Neurokemialliset umpieritys- ja reseptorisitoutumiskokeet ovat kaikki osoittaneet CRF:n ja bentsodiatsepiiniansiolyyttien väliset vuorovaikutukset, mikä antaa lisätodisteen

10 CRF:n liittymisestä näihin häiriötiloihin. Klooridiatsepoksidi heikentää CRF:n "anksiogeenisia" vaikutuksia sekä konfliktikokeessa (K.T. Britton et al., Psychopharmacology 86: 170 (1985); K.T. Britton et al., Psychopharmacology 94: 306 (1988)) että akustisessa säilyttämiskokeessa (N.R. Swerdlow et al., Psychopharmacology 88: 147 (1986)) rotissa. Bentsodiatsepiinireseptoriantagonisti (Ro15-1788, jolla ei yksinään ollut käyttäytymisaktiivisuutta aktiivianekonfliktikokeessa, käänsi CRF:n vaikutukset päinvastaisiksi annosriippuvaisella tavalla, kun taas bentsodiatsepiinikäänteisagonisti (FG7142) lisäsi CRF:n vaikutuksia (K.T. Britton et al., Psychopharmacology 94: 306 (1988)).

15 20 25 30

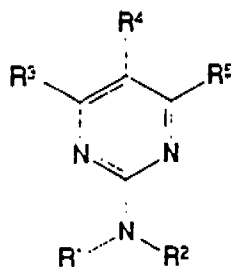
Vaikutusmekanismit ja -kohdat, joiden kautta tavanomaiset ahdistuneisuutta vähentävät lääkkeet ja masennuksen vastaiset aineet toteuttavat terapeuttiset vaikutuksensa, ovat edelleen selvittämättä. On kuitenkin esi-

35

tetty oletamus, että ne liittyvät näissä häiriötiloissa todetun CRF-liikaerityksen estämiseen. Erityisen mielenkiintoista on, että alustavat kokeet, joissa on tutkittu CRF-reseptoriantagonistin (α -kierteisen CRF₉₋₄₁:n) vaikutuksia erilaisiin käyttäytymisparadigmoihin, ovat osoittaneet, että CRF-antagonisti aikaansaa "anksiolyttityypisiä" vaikutuksia, jotka ovat laadultaan samanlaisia kuin bentsodiatsepiineilla (katso selostusta varten G.F. Koob ja K.T. Britton, Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, E.B. De Souza ja C.B. Nemeroff toim., CRC Press, s. 221 (1990)).

Näiden spesifisten solupintareseptoriproteiinien tutkimista varten täytyy identifioida yhdisteet, jotka voivat olla vuorovaikutuksessa CRF-reseptorin kanssa spesifisellä tavalla, jonka määrää karakterisoidun reseptorin farmakologinen profiili. Tämän suhteen on olemassa todisteita siitä, että tämän keksinnön mukaiset suorat CRF-antagonistiyhdisteet ja koostumukset, jotka voivat heikentää fysiologisia vasteita stressiin liittyville häiriötiloille, ovat mahdollisesti terapeuttisesti käyttökelpoisia masennuksen ja tuskaisuuteen liittyvien häiriötilojen hoidossa. Kaikki edellä mainitut viitteet sisällytetään täten viittauksella.

US-patenteissa nrot 4 788 195 ja 4 876 252 esitetään yhdisteiden synteesi, joilla yhdisteillä on yleinen kaava (A):



(A)

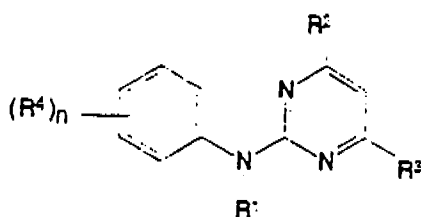
Nämä yhdisteet kuvataan nisäkkäiden astman, allergisten sairauksien, tulehduksen ja sokeritaudin hoidossa käyttökelpoisina.

PCT-hakemuksessa WO 89/01 938 kuvataan yhdisteiden synteesi ja käyttö, joilla yhdisteillä on kaava (B):



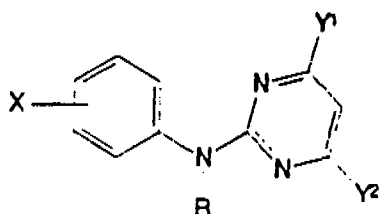
Näitä yhdisteitä voidaan käyttää neurologisten sairauksien hoidossa, koska niillä on hermosoluja uudistava ja parantava ja oppimista ja muistia parantava ja palauttava vaikutus.

US-patentissa nro 4 783 459 kuvataan yhdisteiden käyttö ja synteesi, joilla yhdisteillä on seuraava yleinen kaava (C):



Yhdisteet ovat aktiivisia sienimyrkkyinä, erityisesti kasvien sienisairauksia vastaan.

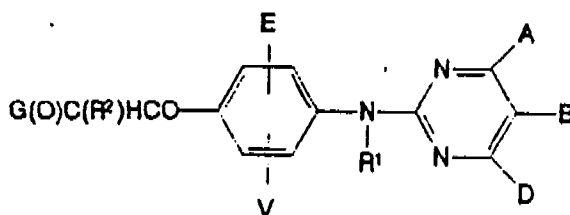
US-patentissa nro 4 992 438 esitetään yhdisteiden käyttö ja synteesi, joilla yhdisteillä on seuraava yleinen kaava:



Näillä yhdisteillä kuvataan olevan käyttökelpoisuutta sienimyrkkyinä, joilla on laajaspektrinen aktiivisuus kasvien patogeenisia sieniä vastaan.

5 EP-patenttihakemuksessa 0 013 143 A2 esitetään yhdisteiden käyttö ja synteesi, joilla yhdisteillä on seuraava yleinen kaava:

10

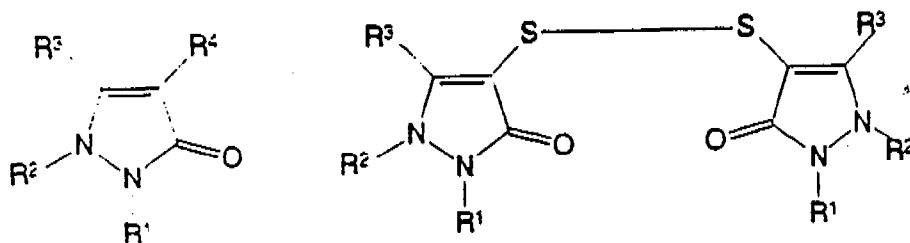


15

Nämä yhdisteet kuvataan ennen orastamista ja sen jälkeen käytettävänä herbisideinä.

US-patentissa nro 5 063 245 esitetään menetelmä CRF-antagonismin aikaansaamiseksi käyttäen yhdisteitä, joilla on yleiset kaavat:

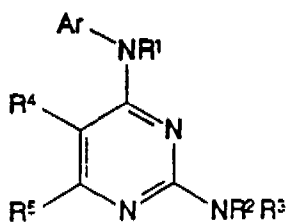
20



25

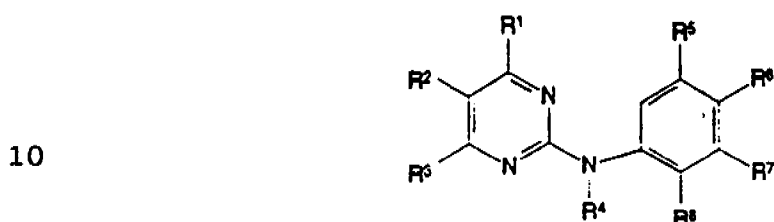
PCT-hakemuksessa WO 91/18 887 esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:

30



jossa R^2 voi olla C_{1-4} -alkyyli ja R^3 voi olla substituoitu fenyyli, jolloin mainitut yhdisteet ovat käyttökelpoisia mahahappoerityksen inhiboinnissa.

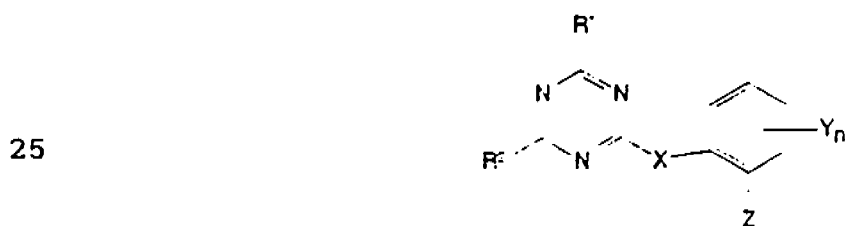
5 EP-patenttihakemuksessa 0 588 762 A1 esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



15 jossa R^4 voi olla C_{1-3} -alkyyli, jolloin mainitut yhdisteet ovat käyttökelpoisia proteiinikinaasi-C-inhibiittoreina ja kasvainten vastaisina aineina. Hakemuksessa esitetään myös yleisesti näiden yhdisteiden käyttö AIDS:n, valtimonkove-

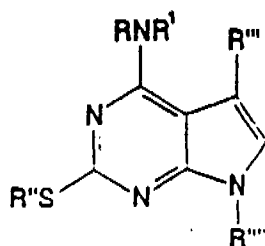
20 tustaudin ja sydän- ja verisuoni- ja keskushermostohäiriöiden hoitoon.

EP-patenttihakemuksessa 336 494 A2 esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



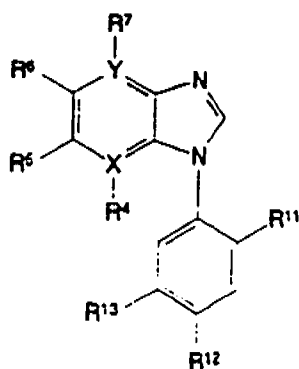
30 jossa X voi olla $N-R^4$ ja R^4 voi olla substituoitu (substituoimaton) alkyyli, jolloin mainitut yhdisteet ovat käyttökelpoisia herbisideinä.

US-patenttissa 3 988 338 esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



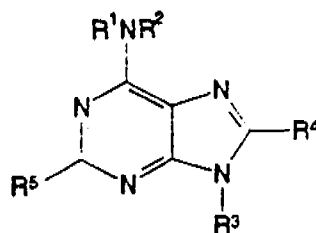
jossa R'''' voi olla mahdollisesti substituoitu fenyyli, jolloin mainituilla yhdisteillä on antisytokiniiniaktiivisuus.

EP-patenttihakemuksessa 0 563 001 A1 esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



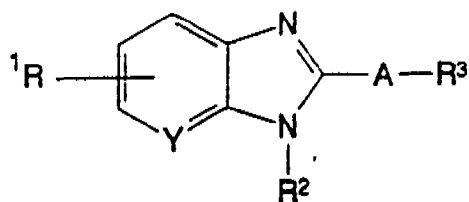
jolloin mainituilla yhdisteillä on vaadittu käyttökelpoisuus psykoosin, masennuksen ja kouristushäiriöiden hoidossa.

EP-patenttihakemuksessa 0 155 911 A1 esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



jossa R^3 voi olla substituoitu fenyyli, jolloin mainitut yhdisteet ovat käyttökelpoisia herbisideinä.

AU-patentissajulkaisussa 8 425 873 A esitetään yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



jossa R^2 voi olla substituoitu fenyyli-ryhmä, jolloin mainitut yhdisteet ovat käyttökelpoisia haavojen vastaisina aineina.

Julkaisussa Eswaran et al, Org. Prep. Proced. Int. 24(1): 71 - 73 (1992) esitetään läheisten 5,7-diatsaindoliinien käyttö synteettisinä välituotteina. Julkaisussa El-Bayouki et al., J. Heterocycl. Chem. 22(3): 853 - 856 (1985) esitetään läheisten 5,7-diatsaisoindatsoliinien käyttö synteettisinä välituotteina.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ja menetelmät tarjoavat metodologian spesifisten suuren affiniteetin omaavien yhdisteiden valmistamiseksi, jotka yhdisteet pystyvät inhiboimaan CRF:n vaikutusta sen reseptoriproteiinissa aivoissa. Nämä yhdisteet olisivat käyttökelpoisia hoidettaessa erilaisia neurodegeneratiivisia, neuropsykiatrisia ja stressiin liittyviä häiriötiloja, kuten ärsytyssuolioireyhtymää, immunosuppressiota, Alzheimerin tautia, gastrointestinaalisia sairauksia, anorexia nervosaa, lääke- ja alkoholivieroitusoireita, lääkeriippuvuutta, tulehdussairauksia ja hedelmällisyysongelmia. Edelleen väitetään, että tämä keksintö voi tarjota yhdisteet ja farmaseuttiset koostumukset, jotka sopivat käytettäväksi tällaisessa menetelmässä. Tämän keksinnön lisäedut ilmenevät alan ammattimiehelle seuraavasta kuvauksesta.

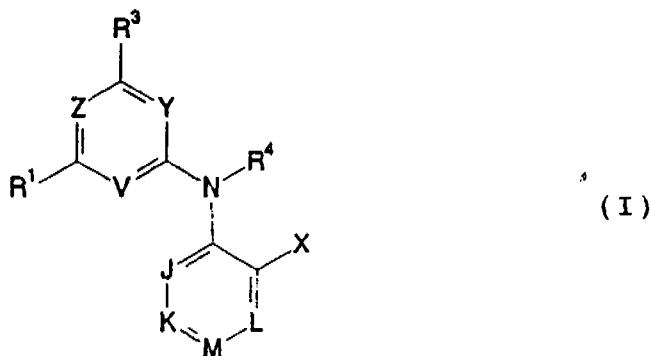
Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee N-alkyyli-N-aryylipyrimidiiniamiinien ja niiden johdannaisten koostumuksia ja käyttö- ja valmistusmenetelmiä. Nämä yhdisteet ovat vuorovai-

5 kutuksessa CRF-reseptorin kanssa ja niillä on antagonis-
tiaktiivisuus CRF-reseptorissa ja niillä on siten jonkin
verran terapeutista vaikutusta psykiatrisiin häiriöti-
loihin ja neurologisiin sairauksiin, joita ovat mm. ylei-
sin masennus, tuskaisuuteen liittyvät häiriöt, vamma-

10 jälkeiset stressi- ja syömishäiriöt, supranukleaarinen
halvaus, ärsytyssuolioireyhtymä, immunosuppressio, Alz-
heimerin tauti, gastrointestinaaliset sairaudet, anorexia
nervosa, lääke- ja alkoholivieroitusoireet, lääkeriippu-
vuus, tulehdussairaudet ja hedelmällisyysongelmat.

15 Tämän keksinnön mukaiset uudet yhdisteet käsittä-
vät yhdisteet, joilla on kaava:



tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai lää-
ke-esiasteen, jossa kaavassa Y on CR^{3a}, N tai CR²⁹;
kun Y on CR^{3a} tai N:

30 R¹ on toisista riippumatta valittu kussakin tapauksessa
ryhmästä, jonka muodostavat C₁₋₄-alkyyli, C₂₋₄-alkenylyli,
C₂₋₄-alkynylyli, halogeeni, C₁₋₂-halogeenialkyyli, NR⁶R⁷, OR⁸
ja S(O)_nR⁸;

35 R³ on C₁₋₄-alkyyli, ariyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₁₋₂-halogeeni-
alkyyli, halogeeni, nitro, NR⁶R⁷, OR⁸, S(O)_nR⁸, C(=O)R⁹, C-

- (=O)NR⁶R⁷, C(=S)NR⁶R⁷, -(CHR¹⁶)_kNR⁶R⁷, (CH₂)_kOR⁸, C(=O)NR¹⁰CH-(R¹¹)CO₂R¹², -C(OH)(R²⁵)(R^{25a}), -(CH₂)_pS(O)_n-alkyyli, -(CHR¹⁶)-R²⁵, -C(CN)(R²⁵)(R¹⁶), edellyttäen, että R²⁵ ei ole -NH:n sisältävä rengas, -C(=O)R²⁵, -CH(CO₂R¹⁶)₂, NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)N-R¹⁰R¹², NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹²; substituoitu C₁₋₄-alkyyli, substituoitu C₂₋₄-alkenyyli, substituoitu C₂₋₄-alkynyyli, substituoitu C₁₋₄-alkoksi, aryyli(substituoitu C₁₋₄-alkyyli), aryyli(substituoitu C₁₋₄-alkoksi), substituoitu C₃₋₆-sykloalkyyli, amino-(substituoitu C₁₋₄-alkyyli), substituoitu C₁₋₄-alkyyli-amino, jolloin R²⁷-substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atsosinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenoksatiinyyli, fenoksatsinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli,

tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; tai 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

5 J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat N, CH ja CX';

M on CR^5 tai N;

V on CR^{1a} tai N;

Z on CR^2 tai N;

10 R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, halogeenimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja syaani;

R^4 on $(CH_2)_mOR^{16}$, C_{1-4} -alkyyli, allyyli, propargyyli, $(CH_2)_mR^{13}$ tai $-(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;

15 X on halogeeni, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halogeenimetyyli, $-(CH_2)_pOR^8$, $-OR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, 20 $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

X' on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, $S(O)_nR^8$, halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ ja $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

30 R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, 35 aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -syklo-

alkoksi, nitro, amino- C_{2-10} -alkyyli, tio- C_{2-10} -alkyyli, SO_n - (R^8) , $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

- 5 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ aryyli, heteroaryyli, aryyli, $-S(O)_z$ -aryyli ja $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani ja $S(O)_z-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$; tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-6} -alkoksi;
- 20 A on CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(NR^{14}R^{15})$, $C(H)(OR^{20})$, $C(H)(C(=O)R^{21})$ tai $N(S(O)_nR^{21})$; R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
- 25 ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyyli; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^6R^7$; aryyli; $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka
- 30 muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani ja $S(O)_z-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$;
- 35 R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, C_{1-4} -alkoksi,

C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla, ja $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

5 R^{10} , R^{16} , R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-4} -alkyyli;

10 R^{11} on C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat: keto, amino, sulphydryyli, hydroksyyli, guanidinyyli, p-hydroksifenyyli, imidatsolyyli, fenyyli, indolyyli, indolinyyli, tai se muodostaa yhdessä viereisen R^{10} :n kanssa ryhmän $(CH_2)_t$;

R^{12} on vety tai sopiva amiinityypen suojaryhmä tai sopiva karboksyylihapon karboksyylin suojaryhmä;

15 R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CN, OR^{19} , SR^{19} ja C_{3-6} -sykloalkyyli;

20 R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja R^{19} ;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$ ja C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi;

25 R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, C_{1-4} -alkoksi, $C(=O)R^{24}$ ja syaani;

R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_wR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

30 R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , $C(=O)R^{31}$ ja C_{2-4} -alkenyyli;

R^{21} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, $NR^{23}R^{24}$ ja hydroksyyli;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3

- 5 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli,
- 10 li, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atsosinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli,
- 15 li, bentsofiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli,
- 20 morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenotiatsinyyli, fenoksa-tiinyyli, fenoksatsinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyrat-
- 25 solidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, 8-karboli-nyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; ja 1-
- 30 tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmälä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H ja R^{25} ;

5 R^{27} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-3} -alkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, C_{2-4} -alkynylyli, C_{2-4} -alkoksi, aryyli, nitro, syaani, halogeeni, aryylioksi ja heterosykli, joka on mahdollisesti liittynyt O:n kautta;

10 R^{31} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja aryyli- C_{1-4} -alkyyli;

k, m ja r on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 4;

15 n on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 2;

p, q ja z on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 3;

t ja w on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 6;

20 edellyttäen, että kun J on CX' ja K ja L merkitsevät kumpikin CH:ta ja M on CR^5 , niin

(A) kun V ja Y merkitsevät N:ä ja Z on CH ja R^1 ja R^3 merkitsevät metyyliä

(1) ja R^4 on metyyli, niin

25 (a) R^5 ei voi olla metyyli, kun X on OH ja X' on H;

(b) R^5 ei voi olla $-NHCH_3$ tai $-N(CH_3)_2$, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_3:a$; ja

(c) R^5 ei voi olla $-N(CH_3)_2$, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_2CH_3:a$;

30 (2) ja R^4 on etyyli, niin

(a) R^5 ei voi olla metyyliamiini, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_3:a$;

(b) R^5 ei voi olla OH, kun X on Br ja X' on OH; ja

35 (c) R^5 ei voi olla $-CH_2OH$ tai $-CH_2N(CH_3)_2$, kun X on $-SCH_3$ ja X' on H;

(B) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CH, R^4 on etyyli, R^5 on isopropyyli, X on Br, X' on H ja

(1) R^1 on CH_3 , niin

(a) R^3 ei voi olla OH, piperatsin-1-yyli, $-CH_2$ -piperidin-1-yyli, $-CH_2$ -(N-4-metyylipiperatsin-1-yyli), $-C(O)NH$ -fenyyli, $-CO_2H$, $-CH_2O$ -(4-pyridyyli), $-C(O)NH_2$, 2-indolyyli, $-CH_2O$ -(4-karboksifenyyli), $-N(CH_2CH_3)$ -(2-bromi-4-isopropyy-lifenyyli);

(2) R^1 on $-CH_2CH_2CH_3$, niin R^3 ei voi olla $-CH_2CH_2CH_3$;

10 (C) kun V, Y ja Z merkitsevät N:ä, R^4 on etyyli ja

(1) R^5 on isopropyyli, X on bromi ja X' on H, niin

(a) R^3 ei voi olla OH tai $-OCH_2CN$, kun R^1 on CH_3 ; ja

(b) R^3 ei voi olla $-N(CH_3)_2$, kun R^1 on $-N(CH_3)_2$;

(2) R^5 on $-OCH_3$, X on $-OCH_3$ ja X' on H, niin R^3 ja R^1
15 eivät voi kumpikin merkitä klooria;

edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta ja M on CR^5 , niin

(D) ainakin yhden radikaaleista V, Y ja Z täytyy olla N;

(E) kun V on CR^{1a} , Z ja Y eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

20 (F) kun Y on CR^{3a} , Z ja V eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

(G) kun Z on CR^2 , V:n ja Y:n täytyy molempien merkitä N:ä;

(H) Z voi olla N vain, kun sekä V että Y on N tai kun V on CR^{1a} ja Y on CR^{3a} ;

(I) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CR^2 ja R^2 on H tai
25 C_{1-3} -alkyyli ja R^4 on C_{1-3} -alkyyli, R^3 ei voi olla 2-pyridi-
nyyli, indolyyli, indolinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyy-
li, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-
pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dime-
tyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-
30 tienyyli, 2-fenotiatsinyyli tai 4-pyratsinyyli;

(J) kun V ja Y merkitsevät N:ä; Z on CR^2 ; R^2 on H tai C_{1-3} -
alkyyli; R^4 on C_{1-4} -alkyyli; R^5 , X ja/tai X' merkitsevät
OH:a, halogeenia, CF_3 :a, C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkoksia, C_{1-4} -
alkyyllitioa, syaania, amina, karbamoyyliä tai C_{1-4} -alkano-
35 yyliä; ja R^1 on C_{1-4} -alkyyli, niin R^3 ei voi olla $-NH$ -(subs-

tituoitu fenyyli) tai -N-(C₁₋₄-alkyyli)(substituoitu fenyyli);

ja jolloin, kun Y on CR²⁹:

5 J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵ ja R²⁷ ovat edellä määritellyt ja R^{25a} voi olla edellä määritellyn lisäksi myös C₁₋₄-alkyyli, mutta

V on N:

10 R¹ on C₁₋₂-alkyyli, C₂₋₄-alkenyyli, C₂₋₄-alkynyyli, C₂₋₄-alkoksi, halogeeni, amino, metyyliamino, dimetyyliamino, aminometyyli tai N-metyyliaminometyyli;

R² on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, C₁₋₃-alkyyli, nitro, amino ja -CO₂R¹⁰;

15 R⁴ muodostaa yhdessä R²⁹:n kanssa 5-jäsenisen renkaan ja on -C(R²⁸)= tai -N=, kun R²⁹ on -C(R³⁰)= tai -N=, tai -CH(R²⁸)-, kun R²⁹ on -CH(R³⁰)-;

20 X on Cl, Br, I, S(O)_nR⁸, OR⁸, halogeenimetyyli, -(CHR¹⁶)_pOR⁸, syaani, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C(=O)R⁸, C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₁₀-alkenyyli, C₂₋₁₀-alkynyyli, C₁₋₁₀-alkoksi, aryyli-C₁₋₁₀-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, aryyli-C₁₋₁₀-alkoksi, nitro, tio-C₁₋₁₀-alkyyli, -C(=NOR¹⁶)-C₁₋₄-alkyyli, -C(=NOR¹⁶)H tai C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, jolloin R¹⁸-substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

25 X' on vety, Cl, Br, I, S(O)_nR⁸, -(CHR¹⁶)_pOR⁸, halogeenimetyyli, syaani, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C(=O)R⁸, C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₁₀-alkenyyli, C₂₋₁₀-alkynyyli, C₁₋₁₀-alkoksi, aryyli-C₁₋₁₀-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, aryyli-C₂₋₁₀-alkoksi, nitro, tio-C₂₋₁₀-alkyyli, -C(=NOR¹⁶)-C₁₋₄-alkyyli, -C(=NOR¹⁶)H tai C(=O)NR⁸R¹⁵,
30 jolloin R¹⁸-substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

R⁵ on halogeeni, -C(=NOR¹⁶)-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₃-halogeenialkyyli, C₁₋₆-alkoksi, (CHR¹⁶)_pOR⁸, (CHR¹⁶)_pS(O)_nR⁸, (CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₂₋₁₀-alkenyyli, C₂₋₁₀-alkynyyli, aryyli-C₂₋₁₀-alkyyli, aryyli-C₁₋₁₀-alkoksi, syaani,

C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{1-10} -alkyyli, tio- C_{1-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^8R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

- 5 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, heteroaryyli, aryyli, $-S(O)_z$ -aryyli ja $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)₂, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli)
- 10 ja syaani; tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta,
- 20 jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-6} -alkoksi;

- R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$, C_{3-10} -sykloalkyyli, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli; heteroaryyli, $-NR^{16}$, $-N(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)₂, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli)
- 25 ja syaani;
- 30 R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenyli ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

- 5 R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} ja $NR^{23}R^{24}$;

R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} ja $C(=O)R^{31}$;

- 10 R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{26} on vety tai halogeeni;

- 15 R^{28} on C_{1-2} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, C_{2-4} -alkynyli, vety, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni tai C_{2-4} -alkyyliamino;

R^{29} muodostaa yhdessä R^4 :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja on:

$-CH(R^{30})-$, kun R^4 on $-CH(R^{28})-$,

$-C(R^{30})=$ tai $-N=$, kun R^4 on $-C(R^{28})=$ tai $-N=$;

- 20 R^{30} on vety, syaani, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni, C_{1-2} -alkenyyli, nitro, amido, karboksi tai amino;

R^{31} on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli tai aryyli- C_{1-4} -alkyyli; edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on CH, R^3 on CH_3 , R^{28} on H, R^5 on isopropyli, 25 X on Br, X' on H ja R^1 on CH_3 , niin, R^{30} ei voi olla H, $-CO_2H$ tai $-CH_2NH_2$;

ja edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on N ja

- 30 (A) R^{29} on $-C(R^{30})=$, niin toinen radikaaleista R^{28} ja R^{30} on vety;

(B) R^{29} on N; niin R^3 ei ole halogeeni, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2 -alkyyli, alkyyli, asyyli, alkoksi, OH tai $-(CH_2)_mO$ -alkyyli;

- 35 (C) R^{29} on N; niin R^{28} ei ole metyyli, jos X tai X' merkitsee bromia tai metyyliä ja R^5 on nitro; tai

(D) R^{29} on N ja R^1 on CH_3 ja R^3 on amino; niin R^5 ei ole halogeeni tai metyyli.

Tämän keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

5 Y on CR^{3a} tai N;

R^3 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, halogeeni, nitro, NR^6R^7 , OR^8 , SR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $C(=S)NR^6R^7$, $-(CH_2)_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$, $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$, edellyttäen, että R^{25}

10 ei ole $-NH-:n$ sisältävä rengas, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2R^{16})_2$, $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$, substituoitu C_{1-4} -alkyyli, substituoitu C_{2-4} -alkenyyli, substituoitu C_{2-4} -alkynyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, substituoitu C_{1-4} -alkoksi, aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkoksi), substituoitu

15 C_{3-6} -sykloalkyyli, amino(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), substituoitu C_{1-4} -alkyyliamino, jolloin R^{27} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli, indolinyyli, indolyyli, pyratsoyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, furanyyli,

20 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli tai 5-metyyli-2-tienyyli, atsetidinyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatso-lyyli, 4H-kinolitsinyyli, atosinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli,

25 kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridi-

30 nyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatso-lyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratso-lyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli,

35 kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyy-

li, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; tai 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CH ja CX';

M on CR^5 ;

10 R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, metyyli ja syaani;

X on halogeeni, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halogeenimetyyli, $-(CH_2)_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyylili, C_{2-10} -alkynyylili, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

20 X' on vety, halogeeni, $S(O)_nR^8$, halogeenimetyyli, $(CH_2)_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyylili, C_{2-10} -alkynyylili, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

25 R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenyylili, C_{2-10} -alkynyylili, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{2-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{2-10} -alkyyli, tio- C_{2-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

30

- R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{1-6} -alkoksi, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ aryyli, aryyli, heteroaryyli, $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani, tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi ja C_{1-6} -alkoksi;
- R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyyli; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^6R^7$; aryyli; $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, karboksi ja $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$;
- R^{10} on vety;
- R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat OR^{19} , SR^{19} ja C_{3-6} -sykloalkyyli;
- R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli;
- R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi ja C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi;

R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

5 R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, 10 imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperido- 15 nyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, bentsofuranyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli 20 (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyransyyl, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, 25 pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 30 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H, fenyyli, pyratsolyyli, 35 li, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-

- pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dime-
 tyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-
 tienyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolido-
 nyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-
 5 karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, bentsofu-
 ranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli,
 kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsa-
 nyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentso-
 furanyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli,
 10 isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli,
 isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydro-
 isokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperat-
 sinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyy-
 li, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimi-
 15 dinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinat-
 solinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -
 karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatso-
 lyyli, tiofenyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinoli-
 nyyli ja 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa
 20 voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu
 joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
 t on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
 väliltä 1 - 3; ja
 w on 1 - 3.
- 25 Tämän keksinnön mukaisia muita edullisia yhdistei-
 tä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa
 Y on CR^{29} ;
 Z on CR^2 ;
 R^1 on metyyli, amino, kloori tai metyyliamino;
 30 R^2 on vety;
 R^3 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, halogeeni, nitro, NR^6R^7 , OR^8 ,
 SR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$,
 $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, $-C(=O)R^{25}$,
 $-CH(CO_2R^{16})_2$; substituoitu C_{1-4} -alkyyli, substituoitu C_{2-4} -
 35 alkenyyli, substituoitu C_{2-4} -alkynyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli,

substituoitu C_{1-4} -alkoksi, aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkyyli),
 aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkoksi), substituoitu C_{3-6} -sykloal-
 kyyli, amino(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), substituoitu C_{1-4} -
 alkyyliamino, tai se on N-liittynyt piperidinyyli, pipe-
 5 ratsinyyli, morfolino, tiomorfolino, imidatsolyyli, 2-
 pyridinyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, jolloin R^{27} -
 substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältä-
 vässä substituentissa;

J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin ta-
 10 pauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CH ja CX' ;

M on CR^5 ;

R^4 muodostaa yhdessä R^{29} :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja
 on $-CH=$;

X on Br, I, $S(O)_2R^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, R^{18} -substituoitu alkyyli
 15 tai amino- C_{1-2} -alkyyli;

X' on vety, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, R^{18} -substituoitu
 alkyyli tai amino- C_{1-2} -alkyyli;

R^5 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
 ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -al-
 20 kyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-NR^{14}R^{15}$,
 $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $C(=O)R^8$ ja
 $C(=O)NR^8R^{15}$;

R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauk-
 sessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -
 25 sykloalkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-6} -alkyyli,
 $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, heteroaryyli, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)hetero-
 aaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät
 on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on
 valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -
 30 alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-2}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-2}$ -alkyyli) ja
 $N-(C_{1-2}$ -alkyyli) $_2$, tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän
 $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 2
 R^{17} :llä, tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin
 kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun
 35 heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 2 ryhmällä, jotka

on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-3} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-3} -alkoksi;

A on CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$ tai $S(O)_n$;

R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa

5 ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyyli; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^6R^7$; aryyli; $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka

10 muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-2}-alkyyli)$, $NH-(C_{1-2}-alkyyli)$, $N-(C_{1-2}-alkyyli)_2$, R^9 on hydroksi, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi tai C_{3-6} -sykloalkyyli, joka on substituoitu 0 - 2 R^{18} :lla;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin ta-

15 pauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 2 R^{18} :lla;

R^{16} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa

20 ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni ja $NR^{23}R^{24}$;

R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni ja $NR^{23}R^{24}$;

25 R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{23} ja R^{24} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3

30 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-

35

- pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperido-
nyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli,
bentsofuranyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli,
kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indoli-
nyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, iso-
kromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli,
bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, mor-
folinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, ok-
satsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidi-
nyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyy-
li, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidi-
nyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinoli-
nyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli,
tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsi-
nyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokino-
linyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3
ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat
keto ja C_{1-4} -alkyyli;
 R^{25a} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
ryhmästä, jonka muodostavat H ja C_{1-4} -alkyyli;
 R^{29} muodostaa yhdessä R^4 :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja
on $-C(R^{30})=$;
 R^{30} on vety, syaani, C_{1-2} -alkyyli tai halogeeni;
k on 1 - 3;
p on 0 - 2;
q ja r ovat 2; ja
t ja w on valittu toisista riippumatta kussakin tapauk-
sessa väliltä 1 - 2.

- Tämän keksinnön mukaisia edullisempia yhdisteitä
ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa kun Y on CR^{3a}
tai N:
 R^1 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -halogeenial-
kyyli, NR^6R^7 ja OR^8 ;

- R^3 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{1-2} -halogeenialkyyli, NR^6R^7 , OR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $(CH_2)_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$, $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$, edellyttäen, että R^{25} ei ole $-NH-$:n sisältävä rengas, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, $-C(=O)-R^{25}$, $-CH(CO_2R^{16})_2$, 2-pyridinyyli, indolinyyli, indolyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 1H-indatsolyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4H-kinolitsinyyli, bentsofuranyyli, karbatsolyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, B-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, metyyli ja syaani;
- X on Cl, Br, I, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{16}$ tai $(CHR^{16})NR^{14}R^{15}$;
 X' on vety, Cl, Br, I, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{16}$ tai $-(CHR^{16})NR^{14}R^{15}$;
- R^5 on halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ tai C_{3-6} -sykloalkyyli;

R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, $(CHR^{16})_pOR^8$, C_{1-6} -alkoksi ja $-(CH_2)_kR^{13}$, tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu $-CH_2OCH_3$:lla;

A on CH_2 , O, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(OR^{20})$, NR^{25} tai $C(=O)$;

R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, $_{3-6}$ -sykloalkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$, $-NR^6R^7$, $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$ ja $-(CH_2)_kR^{25}$,

R^9 on C_{1-4} -alkyyli;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja C_{4-6} -sykloalkyylialkyyli;

R^{16} on vety;

R^{19} on C_{1-3} -alkyyli;

R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli ja C_{2-3} -alkenyyli;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat OR^{24} , $-S(O)_nR^{19}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3

R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isoindolinyyli, isoindo-

- lyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H, fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimeetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atosinyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- k on 1 - 3;

p ja q ovat 0 - 2; ja
r on 1 - 2.

Tämän keksinnön mukaisia edullisempia muita yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa kun Y on CR²⁹:

R¹ on metyyli;

R³ on C₁₋₂-alkyyli, NR⁶R⁷, OR⁸, SR⁸, C₁₋₂-alkyyli tai aryyli, joka on substituoitu R²⁷:llä, halogeenilla tai se on N-liittynyt piperidinyyli, piperatsinyyli, morfolino, tiomorfolino, imidatsolyyli, tai se on 2-pyridinyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, jolloin R²⁷-substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

X on Br, I, S(O)_nR⁸, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵ tai alkyyli, joka on substituoitu R⁵:llä;

X' on vety, Br, I, S(O)_nR⁸, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵ tai alkyyli, joka on substituoitu R⁵:llä;

R⁵ on halogeeni, C₁₋₂-alkyyli, C₁₋₂-alkoksi tai -NR¹⁴R¹⁵;

R⁶ ja R⁷ on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C₁₋₂-alkyyli, tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen tyypen kanssa piperidiinin, piperatsiinin, morfoliinin tai tiomorfoliinin;

R⁸ on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₂-alkyyli ja aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 2 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C₁₋₂-alkyyli, C₁₋₂-alkoksi, NHC(=O)-(C₁₋₂-alkyyli), NH-(C₁₋₂-alkyyli) ja N(C₁₋₂-alkyyli)₂;

R¹⁴ ja R¹⁵ on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C₁₋₂-alkyyli; ja

R³⁰ on vety tai syaani.

Seuraavat yhdisteet ovat erityisen edullisia:

N-(2,4-dimetoksifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromifenyyli)-N-allyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiini-amiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-(2-bromifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiini-amiini;

N-(2-bromi-4-metyyllifenyyli)-N-metyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

10 N-(2,4-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dibromifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-etyyllifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

15 N-(2-bromi-4-tert-butyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-tert-butyylifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

20 N-(2-bromi-4-trifluorimetyyllifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-trifluorimetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

25 N-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

30 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-allyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-allyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

- N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-propyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 5 N-(2-bromi-4-sykloheksyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 10 N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4-formyylipiperatsino)-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-allyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 15 N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-trifluorimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-metoksietyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 20 N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(2-tiofeno)-2-pyrimidiiniamiini;
- 25 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-syaanimetyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-syklopropyylime-tyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-propargyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 30 N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-tiomorfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-jodi-4-metoksietyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-metoksimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-metoksietyyli-fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-(2-jodi-4-metoksimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyylitio-4-metoksifenyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

10 N-(2-dimetyyliamino-4-metoksimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyylitio-4-metoksimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyylitio-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

15 N-(2-dimetyyliamino)-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dimetyylitio-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

20 N-(2-metyylitio-4-metyylitiometyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,6-dibromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,6-dibromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-tiomorfolino-2-pyrimidiiniamiini;

25 N-(2,4-dijodifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dijodifenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

30 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(N-metyyli-2-hydroksietyyliamino)-2-pyrimidiiniamiini;

35 N-(2,6-dimetoksi-4-metyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(4-jodifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiini-amiini;

N-(2-jodifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiini-amiini;

5 N-(2-trifluorimetyyllifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

4,6-dimetyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-metyyliamino)pyridiini;

4,6-dimetyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)pyridiini;

10 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-2,4-dime-
toksi-6-pyrimidiiniamiini;

2,6-dimetyyli-4-(N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-amino)pyridiini;

15 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(4-morfolinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(morfolinyylimetyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(1-piperidinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

20 Metyyli-2-((2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti;

2-((2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)etyyliamino)-N-sykloheksyyli-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksiamidi;

25 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(4-metyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

30 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-etyyli-N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-metyyli-6-(4-tiomorfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-etyyli-N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

35

- N-etyyli-N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-4-metyyli-6-(1-piperidinylyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;
1-(2-bromi-4-isopropylylifenylyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
- 5 1-(2-bromi-4-isopropylylifenylyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
1-(2-bromi-4-isopropylylifenylyli)-3-syaani-4-fenylyli-6-metyyli-7-atsaindoli;
1-(2-bromi-4-isopropylylifenylyli)-4-fenylyli-6-metyyli-7-
- 10 atsaindoli;
1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenylyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenylyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
- 15 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-N,N-dimetyyliamino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4,6-dime-
- 20 toksi-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-imidatsolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenylyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 25 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenylyli)-N-etyyli-4-N,N-dimetyyliamino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-(2,4,6-trimetoksifenylyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 30 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-N,N-dimetyyliamino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-tiotsoolidino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-bentsyylioksi-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-fenyylioksi-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-{4-(etyylipiperitsinoaatti)}-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

5 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-{4-(piperitsiinihappo)}-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{3-(malon-2-yyli-dietyyli-esteri)}-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

10 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-(1-syaani-1-fenyyli-metyyli)-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-1-metyylietyyli-4-morfolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

15 N-(2-jodi-4-dimetyylihydroksimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiini-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiini-amiini, S-dioksidi;

20 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiini-amiini, S-oksidi;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-bentsyylioksi-1,3,5-triatsin-2-amiini;

25 N-(2-jodi-4-dimetyylihydroksimetyyli)-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-allyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiini-amiini;

N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-kloori-6-metyyli-2-pyrimidiini-amiini;

30 N-{2-metyylitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4(S)-(N-metyyli-2'-pyrrolidinometoksi)-6-metyyli-2-pyrimidiini-amiini;

N-{2,6-dibromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-tiomorfolino-6-metyyli-2-pyrimidiini-amiini;

- N-{2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-{2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 5 N-{2-metyyllisulfonyyli-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-tiatsolidino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-jodi-4-metoksimetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 10 N-(4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-metyylietyyli)-1,5-bentsotiatsepiini;
- N-{2-metyyllisulfonyyli-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 15 N-{2-etyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-etyyllitio-4-metoksi-iminoetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-metyyllitio-4-metoksi-iminoetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 20 N-(2-metyyllisulfonyyli-4-metoksi-iminoetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(4-bromi-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 25 N-(4-etyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-(1-metyylietyyli)-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(4-etyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-{2-metyyllitio-4-(N-asetyyli-N-metyylliamino)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 30 N-(4-etoksikarbonyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(4-metoksi-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

- N-(4-syaani-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(4-asetyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 5 N-(4-propionyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-{4-(1-metoksietyyli)-2-metyylitiofenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-{4-(N-metyyliamino)-2-metyylitiofenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 10 N-{4-(N,N-dimetyyliamino)-2-metyylitiofenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-formyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 15 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-hydroksietoksimetyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-6-hydroksi-4-metoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(3-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 20 N-(2,3-dibromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2,6-dibromi-4-(etoksi)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 25 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
- 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
- 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyli)-3-syaani-6-metyyli-4-fenyli-7-atsaindoli;
- 30 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyli)-6-metyyli-4-fenyli-7-atsaindoli;
- 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

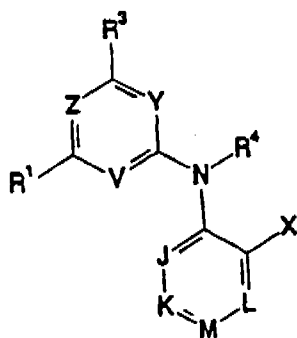
- 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;
- 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-6-kloori-3-syaani-4-metyyli-7-atsaindoli;
- 5 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-6-kloori-4-metyyli-7-atsaindoli;
- 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-4-kloori-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindoli;
- 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-4-kloori-6-metyyli-7-atsaindoli;
- 10 N-(2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(3-bromi-5-metyylipyridin-2-yyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 15 N-(6-metoksipyridin-3-yyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{N-(2-furyylimetyyli)-N-metyyliamino}karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini;
- 20 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-[(4,4-etyleenidioksipiperidino)karbonyyli]-6-metyylipyrimidiiniamiini;
- 25 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(4-okso-piperidino)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini;
- N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(4-okso-piperidino)metyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini, vetykloridisuola;
- 30 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(imidatsol-1-yyli)metyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini;
- N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{3-(metoksifenyyli)metoksिमetyyli}-6-metyylipyrimidiiniamiini;
- N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(2-tiatsolyyli)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini;
- 35

- N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(2-imidatsolyyli)karbonyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(5-indolylikarbonyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 5 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(4-fluorifenyyli)karbonyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-karboksi-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-asetyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 10 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(hydroksi-3-pyridyylimetyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{4-(metoksifenyyli)-3-pyridylihdroksimetyyli}-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 15 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(3-pyratsolyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini, vetykloridisuola;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(1-aminoetyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 20 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{2-(4-tetratsolyyli)-1-metyylietyyli}-6-metyyllipyrimidiiniamiini;
 2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}amino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyyllipyrimidiini;
 25 2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-N-etyyliamino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyyllipyrimidiini;
 2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-N-etyyliamino)-6-metyyllipyrimidiini-4-morfolinokarbonyyli;
 9-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-2-metyyli-6-morfolinopuriini;
 30 9-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-2-metyyli-6-morfolino-8-atsapuriini;
 1-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-2-metyyli-6-morfolino-5,7-diatsaindatsoli; ja

2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-N-etyyliamino)-4-(morfolinometyyli)-6-metyylipyrimidiini.

Edellä kuvatuilla yhdisteillä ja niiden vastaavilla suoloilla on antagonistinen aktiivisuus kortikotropiinia vapauttavan tekijän reseptoria kohtaan ja niitä voidaan käyttää hoidettaessa nisäkkäiden affektiivisia häiriötiloja, tuskaisuutta, masennusta, ärsytyssuolioireyhtymää, immunosuppressiota, Alzheimerin tautia, gastrointestinaalisia sairauksia, anorexia nervosaa, lääke- ja alkoholivieroitusoireita, lääkeriippuvuutta, tulehdussairauksia tai hedelmällisyysongelmia.

Tähän keksintöön sisältyy edelleen menetelmä affektiivisten häiriötilojen, tuskaisuuden, masennuksen, ärsytyssuolioireyhtymän, immunosuppression, Alzheimerin taudin, gastrointestinaalisten sairauksien, anorexia nervosan, lääke- ja alkoholivieroitusoireiden, lääkeriippuvuuden, tulehdussairauksien tai hedelmällisyysongelmien hoitamiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevassa nisäkkäässä, jossa menetelmässä nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä, jolla on kaava (I):



(I)

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai lääkeesiastetta, jossa kaavassa Y on CR^{3a}, N tai CR²⁹; kun Y on CR^{3a} tai N:

R^1 on toisista riippumatta valittu kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, NR^6R^7 , OR^8 ja $S(O)_nR^8$;

R^3 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{1-2} -halogeeni-

5 alkyyli, halogeeni, nitro, NR^6R^7 , OR^8 , $S(O)_nR^8$, $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $C(=S)NR^6R^7$, $-(CHR^{16})_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$, $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, $-(CHR^{16})-$
 R^{25} , $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$, edellyttäen, että R^{25} ei ole $-NH-:n$

10 sisältävä rengas, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2R^{16})_2$, $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})-$
 $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$; substituoitu C_{1-4} -alkyyli, substitu-

oituu C_{2-4} -alkenylyli, substituoitu C_{2-4} -alkynylyli, substitu-
 oitu C_{1-4} -alkoksi, aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), aryyli-
 (substituoitu C_{1-4} -alkoksi), substituoitu C_{3-6} -sykloalkyyli,
 amino-(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), substituoitu C_{1-4} -alkyyli-

15 amino, jolloin R^{27} -substituutiota voi esiintyä missä tahan-
 sa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli, imidatsolyyli,
 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-
 pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyy-

20 li-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-
 tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-py-
 ratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-
 pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli,

3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kino-
 litsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atsosi-
 25 nyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli,
 karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli, kinnolinyyli, deka-

hydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indoli-
 30 nyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, iso-
 kromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli,
 bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfo-

linyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksat-
 solidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyy-
 35 li, fenatsinyyli, fenoksatiinyyli, fenoksatsinyyli, fta-
 latsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli,

purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli,

- pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; tai 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- 5 J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat N, CH ja CX';
M on CR^5 tai N;
V on CR^{1a} tai N;
Z on CR^2 tai N;
- 10 R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, halogeenimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja syaani;
 R^4 on $(CH_2)_mOR^{16}$, C_{1-4} -alkyyli, allyyli, propargyyli, $(CH_2)_mR^{13}$ tai $-(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;
- 15 X on halogeeni, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halogeenimetyyli, $-(CH_2)_pOR^8$, $-OR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli,
- 20 $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;
X' on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, $S(O)_nR^8$, halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli,
- 25 $-C(=NOR^{16})H$ ja $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi
- 30

esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

5 R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenylyli, C_{2-10} -alkynylyli, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{2-10} -alkyyli, tio- C_{2-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituenttiä voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

10 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, heteroaryyli, aryyli, $-S(O)_2$ -aryyli ja $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli) $_2$, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli), syaani ja $S(O)_2-(C_{1-6}$ -alkyyli); tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-6} -alkoksi;

A on CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(NR^{14}R^{15})$, $C(H)(OR^{20})$, $C(H)(C(=O)R^{21})$ tai $N(S(O)_nR^{21})$;

30 R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyyli; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^6R^7$; aryyli; $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka

muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani ja $S(O)_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$;

- 5 R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla, ja $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
- 10 R^{10} , R^{16} , R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-4} -alkyyli;
- R^{11} on C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat: keto, amino, sulfhydriyli, hydroksyyli, guanidinyyli, p-hydroksifenyyli, imidatsolyyli, fenyyli, indolyli, indolinyli, tai se muodostaa yhdessä viereisen R^{10} :n kanssa ryhmän $(CH_2)_t$;
- 15 R^{12} on vety tai sopiva amiinityypen suojaryhmä tai sopiva karboksyylihapon karboksyylin suojaryhmä;
- 20 R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CN, OR^{19} , SR^{19} ja C_{3-6} -sykloalkyyli;
- R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja R^{19} ;
- 25 R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$ ja C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi;
- 30 R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, C_{1-4} -alkoksi, $C(=O)R^{24}$ ja syaani;
- R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_wR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
- 35

R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , $C(=O)R^{31}$ ja C_{2-4} -alkenylyli; R^{21} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, $NR^{23}R^{24}$ ja hydroksyyli;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä,

on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolylyli, imidatsolylyli, 2-metyyli-3-pyridinylyli, 4-metyyli-3-pyridinylyli, furanylyli, 5-metyyli-2-furanylyli, 2,5-dimetyyli-3-furanylyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinylyli, 4-pyratsinylyli, atsetidinylyli, 1H-indatsolylyli, 2-pyrrolidonylyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinylyli, 2H-pyrrolylyli, 3H-indolylyli, 4-piperidonylyli, 4aH-karbatsolylyli, 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinylyli, akridinylyli, atsosinylyli, atsepinylyli, bentsofuranylyli, bentsotiofenyyli, karbatsolylyli, kromanylyli, kromenylyli, kinnolinylyli, dekahydrokinolinylyli, furatsanylyli, indolinylyli, indolitsinylyli, indolylyli, isobentsofuranylyli, isokromanylyli, isoindolinylyli, isoindolylyli, isokinolinylyli, bentsimidatsolylyli, isotiatsolylyli, isoksatsolylyli, morfolinylyli, naftyridinylyli, oktahydroisokinolinylyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, fenantridinylyli, fenantrolinylyli, fenatsinylyli, fenotiatsinylyli, fenoksatiinylyli, fenoksatsinylyli, ftalatsinylyli, piperatsinylyli, piperidinylyli, pteridinylyli, purinylyli, pyranyyli, pyratsolidinylyli, pyridatsinylyli, pyridyyli, pyrimidinylyli, pyrrolidinylyli, pyrrolinylyli, pyrrolylyli, kinatsolinylyli, kinolinylyli, kinoksalinylyli, kinuklidinylyli, 8-karbolinylyli, tetrahydrofuranylyli, tetratsolylyli, tiantrenyyli, tiatsolylyli, tiofenyyli, triatsinylyli, ksantenyyli; ja 1-tetrahydrokinolinylyli tai 2-tetrahydroisokinolinylyli, joista kumpi tahansa voi olla

substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H ja R^{25} ;

R^{27} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-3} -alkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, C_{2-4} -alkynylyli, C_{2-4} -alkoksi, aryyli, nitro, syaani, halogeeni, aryylioksi ja heterosykli, joka on mahdollisesti liittynyt O:n kautta;

R^{31} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja aryyli- C_{1-4} -alkyyli;

k, m ja r on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 4;

n on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 2;

p, q ja z on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 3;

t ja w on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 6;

edellyttäen, että kun J on CX' ja K ja L merkitsevät kumpikin CH:ta ja M on CR^5 , niin

(A) kun V ja Y merkitsevät N:ä ja Z on CH ja R^1 ja R^3 merkitsevät metyyliä

(1) ja R^4 on metyyli, niin

(a) R^5 ei voi olla metyyli, kun X on OH ja X' on H;

(b) R^5 ei voi olla $-NHCH_3$ tai $-N(CH_3)_2$, kun X ja X'

merkitsevät $-OCH_3$:a; ja

(c) R^5 ei voi olla $-N(CH_3)_2$, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_2CH_3$:a;

(2) ja R^4 on etyyli, niin

(a) R^5 ei voi olla metyyliamiini, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_3$:a;

(b) R^5 ei voi olla OH, kun X on Br ja X' on OH; ja

(c) R^5 ei voi olla $-\text{CH}_2\text{OH}$ tai $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, kun X on $-\text{SCH}_3$ ja X' on H;

(B) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CH, R^4 on etyyli, R^5 on isopropyyli, X on Br, X' on H ja

5 (1) R^1 on CH_3 , niin

(a) R^3 ei voi olla OH, piperatsin-1-yyli, $-\text{CH}_2$ -piperidin-1-yyli, $-\text{CH}_2$ -(N-4-metyylipiperatsin-1-yyli), $-\text{C}(\text{O})$ -NH-fenyyli, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{O}$ -(4-pyridyyli), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 2-indolyyli, $-\text{CH}_2\text{O}$ -(4-karboksifenyyli), $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -(2-bromi-4-isopropyylifenyyli);

10

(2) R^1 on $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, niin R^3 ei voi olla $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(C) kun V, Y ja Z merkitsevät N:ä, R^4 on etyyli ja

(1) R^5 on isopropyyli, X on bromi ja X' on H, niin

(a) R^3 ei voi olla OH tai $-\text{OCH}_2\text{CN}$, kun R^1 on CH_3 ; ja

15

(b) R^3 ei voi olla $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, kun R^1 on $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

(2) R^5 on $-\text{OCH}_3$, X on $-\text{OCH}_3$ ja X' on H, niin R^3 ja R^1

eivät voi kumpikin merkitä klooria;

edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta ja M on CR^5 , niin

20

(D) ainakin yhden radikaaleista V, Y ja Z täytyy olla N;

(E) kun V on CR^{1a} , Z ja Y eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

(F) kun Y on CR^{3a} , Z ja V eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

(G) kun Z on CR^2 , V:n ja Y:n täytyy molempien merkitä N:ä;

(H) Z voi olla N vain, kun sekä V että Y on N tai kun V on

25

CR^{1a} ja Y on CR^{3a} ;

(I) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CR^2 ja R^2 on H tai

C_{1-3} -alkyyli ja R^4 on C_{1-3} -alkyyli, R^3 ei voi olla 2-pyridi-

nyyli, indolyyli, indolinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyy-

li, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-

30

pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dime-

tyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-

tienyyli, 2-fenotiatsinyyli tai 4-pyratsinyyli;

(J) kun V ja Y merkitsevät N:ä; Z on CR^2 ; R^2 on H tai C_{1-3} -

alkyyli; R^4 on C_{1-4} -alkyyli; R^5 , X ja/tai X' merkitsevät

35

OH:a, halogeenia, CF_3 :a, C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkoksia, C_{1-4} -

alkyyliä, syaania, amina, karbamoyyliä tai C_{1-4} -alkano-
yyliä; ja R^1 on C_{1-4} -alkyyli, niin R^3 ei voi olla -NH-(sub-
stituoitu fenyyli) tai -N-(C_{1-4} -alkyyli)(substituoitu fenyy-
li);

5 ja jolloin, kun Y on CR^{29} :

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} ,
 R^{13} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} ja R^{27} ovat edellä määri-
tellyt ja R^{25a} voi olla edellä määritellyn lisäksi myös C_{1-4} -
alkyyli, mutta

10 V on N:

R^1 on C_{1-2} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, C_{2-4} -alkynyyli, C_{2-4} -alkok-
si, halogeeni, amino, metyyliamino, dimetyyliamino, amino-
metyyli tai N-metyyliaminometyyli;

R^2 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
15 ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-3} -alkyyli,
nitro, amino ja $-CO_2R^{10}$;

R^4 muodostaa yhdessä R^{29} :n kanssa 5-jäsenisen renkaan ja on
-C(R^{28})= tai -N=, kun R^{29} on -C(R^{30})= tai -N=, tai -CH(R^{28})-,
kun R^{29} on -CH(R^{30})-;

20 X on Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$,
syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyy-
li, C_{2-10} -alkynyyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -
sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli,
-C(=NOR¹⁶)- C_{1-4} -alkyyli, -C(=NOR¹⁶)H tai $C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin
25 R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisäl-
tävässä substituentissa;

X' on vety, Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, halogeenimetyy-
li, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alke-
nyyli, C_{2-10} -alkynyyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli,
30 C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{2-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{2-10} -al-
kyyli, -C(=NOR¹⁶)- C_{1-4} -alkyyli, -C(=NOR¹⁶)H tai $C(=O)NR^8R^{15}$,
jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiil-
tä sisältävässä substituentissa;

R^5 on halogeeni, -C(=NOR¹⁶)- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -
35 halogeenialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$,

(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₂₋₁₀-alkenyyli, C₂₋₁₀-alkyyli, aryyli-C₂₋₁₀-alkyyli, aryyli-C₁₋₁₀-alkoksi, syaani, C₃₋₆-sykloalkoksi, nitro, amino-C₁₋₁₀-alkyyli, tio-C₁₋₁₀-alkyyli, SO_n(R⁸), C(=O)R⁸, -C(=NOR¹⁶)H tai -C(=O)NR⁸R¹⁵, jolloin
 5 R¹⁸-substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

R⁶ ja R⁷ on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₁₀-sykloalkyyli, -(CH₂)_kR¹³, C₄₋₁₂-sykloalkyylialkyyli, C₁₋₆-alkoksi, -(C₁₋₆-alkyyli)aryyli, heteroaryyli, aryyli, -S(O)₂-aryyli ja -(C₁₋₆-alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, ami-
 10 no, NHC(=O)-(C₁₋₆-alkyyli), NH-(C₁₋₆-alkyyli), N-(C₁₋₆-alkyyli)₂, nitro, karboksi, CO₂-(C₁₋₆-alkyyli) ja syaani; tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän -(CH₂)_qA(CH₂)_r-, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R¹⁷:llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen
 20 kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C₁₋₆-alkyyli, hydroksi ja C₁₋₆-alkoksi;

R⁸ on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₆-alkyyli, -C₄₋₁₂-sykloalkyylialkyyli, (CH₂)_tR²², C₃₋₁₀-sykloalkyyli, -(C₁₋₆-alkyyli)-aryyli; heteroaryyli, -NR¹⁶, -N(CH₂)_nNR⁶R⁷; -(CH₂)_kR²⁵, -(C₁₋₆-alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, amino, NHC(=O)-(C₁₋₆-alkyyli), NH-(C₁₋₆-alkyyli), N-(C₁₋₆-alkyyli)₂, nitro, karboksi, CO₂-(C₁₋₆-alkyyli) ja syaani;
 30 R⁹ on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R¹⁰, hydroksi, C₁₋₄-alkoksi,

C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenylyli ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

5 R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t R^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} ja $NR^{23}R^{24}$;

10 R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} ja $C(=O)R^{31}$;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_n R^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

15 R^{26} on vety tai halogeeni;

R^{28} on C_{1-2} -alkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, C_{2-4} -alkynylyli, vety, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni tai C_{2-4} -alkyyliamino;

R^{29} muodostaa yhdessä R^4 :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja on:

20 $-CH(R^{30})-$, kun R^4 on $-CH(R^{28})-$,

$-C(R^{30})=$ tai $-N=$, kun R^4 on $-C(R^{28})=$ tai $-N=$;

R^{30} on vety, syaani, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni, C_{1-2} -alkenylyli, nitro, amido, karboksi tai amino;

R^{31} on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli tai aryyli- C_{1-4} -alkyyli;

25 edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on CH, R^3 on CH_3 , R^{28} on H, R^5 on isopropyyli, X on Br, X' on H ja R^1 on CH_3 , niin, R^{30} ei voi olla H, $-CO_2H$ tai $-CH_2NH_2$;

ja edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on N ja

30 (A) R^{29} on $-C(R^{30})=$, niin toinen radikaaleista R^{28} ja R^{30} on vety;

(B) R^{29} on N; niin R^3 ei ole halogeeni, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2 -alkyyli, alkyyli, asyyli, alkoksi, OH tai $-(CH_2)_m O$ -alkyyli;

35

(B) R^{29} on N; niin R^3 ei ole halogeeni, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2 -alkyyli, alkyyli, asyyli, alkoksi, OH tai $-(CH_2)_mO$ -alkyyli;

(C) R^{29} on N; niin R^{28} ei ole metyyli, jos X tai X' merkitsee bromia tai metyyliä ja R^5 on nitro; tai

(D) R^{29} on N ja R^1 on CH_3 ja R^3 on amino; niin R^5 ei ole halogeeni tai metyyli.

Tähän keksintöön sisältyvät edelleen farmaseuttiset koostumukset, jotka käsittävät farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan ja terapeuttisesti tehokkaan määrän mitä tahansa edellä kuvatuista yhdisteistä.

Tämän keksinnön tarjoamat yhdisteet (ja erityisesti tämän keksinnön mukaiset leimatut yhdisteet) ovat myös käyttökelpoisia standardeina ja reagensseina määrittäessä mahdollisen farmaseuttisen aineen kykyä sitoutua CRF-reseptoriin. Nämä tarjottaisiin kaupallisissa kiteissä, jotka käsittävät tämän keksinnön tarjoaman yhdisteen.

Edullisten toteutusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Tässä keksinnössä on havaittu, että tarjotut yhdisteet ovat käyttökelpoisia kortikotropiinia vapauttavan tekijän (Corticotropin Releasing Factor) antagonistina ja affektiivisten häiriötilojen, tuskaisuuden tai masennuksen hoitoon.

Tämä keksintö tarjoaa myös menetelmät affektiivisen häiriötilan, tuskaisuuden tai masennuksen hoitamiseksi antamalla sovitulle potilaalle terapeuttisesti tehokas määrä edellä kuvattua kaavan (I) mukaista yhdistettä. Terapeuttisesti tehokkaalla määrällä tarkoitetaan tämän keksinnön mukaisen yhdisteen määrää, joka on tehokas CRF:n poikkeavien arvojen antagonisoimisessa tai affektiivisen häiriötilan, tuskaisuuden tai masennuksen oireiden hoitamisessa potilaassa.

Tässä kuvatuissa yhdisteissä voi olla asymmetriakeskuksia. Kaikki kiraaliset diastereomeeriset ja rasee-

miset muodot sisältyvät tähän keksintöön. Tässä kuvatuissa yhdisteissä voi myös olla läsnä monia olefiinien geometrisiä isomeerejä, C=N-kaksoissidoksia ja niiden kaltaisia, ja kaikkien tällaisten stabiilien isomeerien katsotaan kuuluvaksi tähän keksintöön. On selvää, että tietyt tämän keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisesti substituoidun hiiliatomin ja ne voidaan eristää optisesti aktiivisina tai raseemisina muotoina. Alalla tiedetään hyvin, kuinka optisesti aktiivisia muotoja valmistetaan, kuten raseemisten muotojen resoluutiolla tai synteessillä optisesti aktiivisista lähtöaineista. Ymmärretään myös, että tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden cis- ja transgeometriset isomeerit kuvataan ja voidaan eristää isomeerien seoksena tai erotettuina isomeerisinä muotoina. Kaikki rakenteen kiraaliset, diastereomeeriset ja raseemiset muotot ja kaikki geometriset isomeeriset muodot otetaan lukuun, ellei spesifistä stereokemialla tai isomeerimuotoa ole erityisesti ilmoitettu.

Kun mikä tahansa muuttuja (esimerkiksi $R^1 - R^{10}$, m, n, A, w, Z, jne.) esiintyy useammin kuin kerran missä tahansa rakenneosassa tai kaavassa (I) tai missä tahansa muussa kaavassa tässä, sen määritelmä kussakin tapauksessa on riippumaton sen määritelmästä jossakin toisessa tapauksessa. Siten esimerkiksi ryhmässä $-NR^8R^9$ kukin substituentista voidaan valita toisista riippumatta mahdollisten määritelyjen R^8 - ja R^9 -ryhmien luettelosta. Myös substituenttien ja/tai muuttujien yhdistelmät ovat sallittuja vain, jos tällaisilla yhdistelmillä aikaansaadaan stabiileja yhdisteitä.

Tässä käytettynä "alkyylin" tarkoitetaan käsittävän sekä haarautuneet että haarautumattomat tyydyttyneet alifaattiset hiilivetyryhmät, joissa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja. "Alkenyylin" tarkoitetaan käsittävän hiilivetyketjut, jotka ovat joko haarautumattomassa tai haarautuneessa konfiguraatiossa ja joissa on yksi tai useampia

tyydyttymättömiä hiili-hiilisisidoksia, joita voi esiintyä ketjun missä tahansa stabiilissa kohdassa, kuten etenyylin, propenyylin ja niiden kaltaiset. "Alkynyylin" tarkoitetaan käsittävän hiilivetyketjut, jotka ovat joko haarautumattomassa tai haarautuneessa konfiguraatiossa ja joissa on yksi tai useampia hiili-hiilikolmoissidoksia, joita voi esiintyä ketjun missä tahansa stabiilissa kohdassa, kuten etynyylin, propynyylin ja niiden kaltaiset. "Halogeenialkyylin" tarkoitetaan käsittävän sekä haarautuneet että haarautumattomat tyydyttyneet alifaattiset hiilivetyryhmät, joissa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja ja jotka on substituoitu 1 tai useammalla halogeeneilla; "alkoksi" tarkoittaa alkyyli ryhmää, jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja kiinnittyneinä happisillan kautta; "sykloalkyylin" tarkoitetaan käsittävän tyydyttyneet rengasryhmät, joita ovat mono-, bi- tai polysykliset rengassysteemit, kuten syklopropyylin, syklobutyylin, syklopentyylin, sykloheksyylin ja niin edelleen. "Halo" tai "halogeeni" tässä käytettynä viittaa fluoriin, klooriin, bromiin ja jodiin.

Tässä käytettyinä "aryylin" tai "aromaattisen ryhmän" tarkoitetaan merkitsevän fenyyliä, bifenyyliä tai naftyyliä.

Termin "heteroaryyli" tarkoitetaan käsittävän substituoimattomat, monosubstituoidut tai disubstituoidut 5-, 6- tai 10-jäseniset mono- tai bisykliset aromaattiset renkaat, jotka voivat mahdollisesti sisältää 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S, ja joiden odotetaan olevan aktiivisia. Heteroaryyli ryhmän määritelmään sisältyvät näihin kuitenkin rajoittumatta seuraavat: 2- tai 3- tai 4-pyridyyli-; 2- tai 3-furyyli-; 2- tai 3-bentsofuranyyli-; 2- tai 3-tiofenyyli-; 2- tai 3-bentso[b]tiofenyyli-; 2- tai 3- tai 4-kinolinyyli-; 1- tai 3- tai 4-isokinolinyyli-; 2- tai 3-pyrrolyyli-; 1- tai 2- tai 3-indolyyli-; 2- tai 4- tai 5-oksatsolyyli-; 2-bentsoksatsolyyli-; 2- tai 4- tai 5-imidatsolyyli-; 1- tai

2-bentsimidatsolyyli-; 2- tai 4- tai 5-tiatsolyyli-; 2-bentsotiatsolyyli-; 3- tai 4- tai 5-isoksatsolyyli-; 3- tai 4- tai 5-pyratsolyyli-; 3- tai 4- tai 5-isotiatsolyyli-; 3- tai 4-pyridatsinyyli-; 2- tai 4- tai 5-pyrimidi-
 5 nyyli-; 2-pyratsinyyli-; 2-triatsinyyli-; 3- tai 4-kinno-
 linyyli-; 1-ftalatsinyyli-; 2- tai 4-kinatsolinyyli-; tai
 2-kinoksalinyylirengas. Erityisen edullisia ovat 2-, 3-
 tai 4-pyridyyli; 2- tai 3-furyyli; 2- tai 3-tiofenyyli;
 2-, 3- tai 4-kinolinyyli; tai 1-, 3- tai 4-isokinolinyyli.

10 Tässä käytettynä "karbosyklin" tai "karbosyklisen
 ryhmän" tarkoitetaan merkitsevän mitä tahansa stabiilia
 3 - 7-jäsenistä monosyklistä tai bisyklistä tai 7 - 14-jä-
 senistä bisyklistä tai trisyklistä tai enintään 26-jäse-
 nistä polysyklistä hiilirengasta, joista mikä tahansa voi
 15 olla tyydyttynyt, osittain tyydyttymätön tai aromaattinen.
 Esimerkkejä tällaisista karbosykleistä ovat näihin kuiten-
 kaan rajoittumatta syklopropyyli, syklopentyyli, syklohek-
 syyli, fenyyli, bifenyyli, naftyyli, indanyyli, adaman-
 tyyli tai tetrahydronaftyyli (tetraliini).

20 Tässä käytettynä termin "heterosykli" tarkoitetaan
 merkitsevän stabiiliä 5 - 7-jäsenistä monosyklistä tai
 bisyklistä tai 7 - 10-jäsenistä bisyklistä heterosyklistä
 rengasta, joka on joko tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja
 joka koostuu hiiliatomeista ja 1 - 4 heteroatomista, jotka
 25 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodos-
 tavat N, O ja S, ja jossa typpi- ja rikkiheteroatomit voi-
 vat mahdollisesti olla hapettuneita ja typpi voi mahdolli-
 sesti olla kvaternisoitunut ja joka käsittää minkä tahansa
 bisyklisen ryhmän, jossa mikä tahansa edellä määritellyis-
 30 tä heterosyklisistä renkaista on fuusioitunut bentseeni-
 renkaaseen. Heterosyklinen rengas voi olla kiinnittynyt
 sivuryhmäänsä mistä tahansa heteroatomista tai hiiliato-
 mista, jolla aikaansaadaan stabiili rakenne. Tässä kuvat-
 tujen heterosyklisten renkaiden hiili- tai typpi- tai
 35 olla substituoitu, jos muodostuva yhdiste on stabiili.

Esimerkkejä tällaisista heterosykleistä ovat näihin kuitenkin rajoittumatta pyridyyli, pyrimidinyyli, furanyyli, tienyyli, pyrrolyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, tetratsolyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, indolyyli, 5 indolenyyli, kinolinyyli, isokinolinyyli tai bentsimidatsolyyli, piperidinyyli, 4-piperidonyyli, pyrrolidinyyli, 2-pyrrolidonyyli, pyrrolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetrahydroisokinolinyyli, dekahydrokinolinyyli tai oktahydroisokinolinyyli, atsosinyyli, triatsinyyli, 10 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, tiofenyyli, tiantrenyyli, furanyyli, pyranyyli, isobentsofuranyyli, kromenyyli, ksantenyyli, fenoksatiinyyli, 2H-pyrrolyyli, pyrroli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsoli, pyridinyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, pyridatsinyyli, indolitsinyyli, isoindoli, 15 3H-indolyyli, indolyyli, 1H-indatsolyyli, purinyyli, 4H-kinolitsinyyli, isokinolinyyli, kinolinyyli, ftalatsinyyli, naftyridinyyli, kinoksalinyyli, kinatsolinyyli, kinnolinyyli, pteridinyyli, 4aH-karbatsolyyli, karbatsolyyli, 6-karbolinyyli, 20 fenantridinyyli, akridinyyli, perimidinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenotiatsinyyli, furatsanyyli, fenoksatsinyyli, isokromanyyli, kromanyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli, 25 indolinyyli, isoindolinyyli, kinuklidinyyli, morfolinyyli tai oksatsolidinyyli. Mukaan luetaan myös fuusioituneen renkaan omaavat ja spiroyhdisteet, jotka sisältävät esimerkiksi edellä mainittuja heterosyklejä.

Termi "substituoitu" tässä käytettynä tarkoittaa, 30 että yksi tai useampi ilmoitetun ryhmän vedyistä on korvattu valinnalla ilmoitetusta ryhmästä, edellyttäen, että atomin normaalivalenssi ei ylity ja että substituoinnilla aikaansaadaan stabiili yhdiste. Kun substituentti on keto (so. =O), niin kaksi ryhmän atomiin kiinnittynyttä vetyä 35 on korvautunut.

"Stabiililla yhdisteellä" tai "stabiililla rakenteella" tarkoitetaan tässä yhdistettä, joka on riittävän luja kestääkseen erottamisen reaktioseoksesta tietyllä puhtausasteella ja formuloinnin tehokkaaksi terapeuttiseksi aineeksi.

Tässä käytettynä termi "sopiva aminohapon suojaryhmä" tarkoittaa mitä tahansa orgaanisen synteesin alalla amiini- tai karboksyylihapporyhmien suojaamiseen tunnettua ryhmää. Tällaisia amiinin suojaryhmiä ovat mm. ryhmät, jotka on lueteltu julkaisuissa Greene ja Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1991) ja "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), joiden esitys sisällytetään täten viittauksella. Mitä tahansa alalla tunnettua amiinin suojaryhmää voidaan käyttää. Esimerkkejä amiinin suojaryhmistä ovat näihin kuitenkään rajoittumatta seuraavat: 1) asyylytyypit, kuten formyylit, trifluoriasetyyli, ftalyyli ja p-tolueenisulfonyyli; 2) aromaattiset karbamaattityypit, kuten bentsyylioksikarbonyyli (Cbz) ja substituoidut bentsyylioksikarbonyylit, 1-(p-bifenyyli)-1-metyylietoksikarbonyyli ja 9-fluorenyylimetyylioksikarbonyyli (Fmoc); 3) alifaattiset karbamaattityypit, kuten tert-butylioksikarbonyyli (Boc), etoksikarbonyyli, di-isopropyylimetoksikarbonyyli ja allylioksikarbonyyli; 4) sykliset alkyylisuojausryhmät, kuten syklopentylioksikarbonyyli ja adamantyylioksikarbonyyli; 5) alkyylityypit, kuten trifenyylimetyyli ja bentsyyli; 6) trialkyylisilaani, kuten trimetyylisilaani; ja 7) tiolipitoiset tyypit, kuten fenyylietioksikarbonyyli ja diti-asukkinoyyli.

Termi "aminohappo" tässä käytettynä tarkoittaa orgaanista yhdistettä, joka sisältää sekä emäksisen aminoryhmän että happaman karboksyyli-ryhmän. Tämä termi käsittää luonnolliset aminohapot, modifioidut ja epätavalliset aminohapot sekä aminohapot, joiden tiedetään esiintyvän

biologisesti vapaassa tai yhdistyneessä muodossa, mutta joita tavallisesti ei esiinny proteiineissa. Tämä termi käsittää modifioituneet ja epätavalliset aminohapot, kuten aminohapot, jotka on esitetty esimerkiksi julkaisussa Roberts ja Vellaccio (1983), *The Peptides*, 5: 342 - 429, jonka esitys sisällytetään täten viittauksella. Modifioituja tai epätavallisia aminohappoja, joita voidaan käyttää toteutettaessa tätä keksintöä käytännössä, ovat näihin kuitenkin rajoittumatta D-aminohapot, hydroksyyllisyseriini, 4-hydroksipropiini, N-Cbz-suojattu aminohappo, ornitiini, 2,4-diaminovoihappo, homoarginiini, norleusiini, N-metyyliaminovoihappo, naftyylialaniini, fenyyliglysiini, β -fenyyliproliini, tert-leusiini, 4-aminosykloheksyylialaniini, N-metyylinorleusiini, 3,4-dehydroproliini, N,N-dimetyyliaminoglysiini, N-metyyliaminoglysiini, 4-aminopiperidiini-4-karboksyylihappo, 6-aminokapronihappo, trans-4-(aminometyyli)sykloheksaanikarboksyylihappo, 2-, 3- ja 4-(aminometyyli)bentsoehappo, 1-aminosyklopentaanikarboksyylihappo, 1-aminosyklopropanikarboksyylihappo ja 2-bentsyyli-5-aminopentaanihappo.

Termi "aminohappotähde" tässä käytettynä tarkoittaa sitä (tässä määritellyn) aminohapon osaa, joka on läsnä peptidissä.

Termi "peptidi" tässä käytettynä tarkoittaa yhdistettä, joka koostuu kahdesta tai useimmasta (tässä määritellyistä) aminohapoista, jotka ovat liittyneet peptidisidoksella. Termi "peptidi" käsittää myös yhdisteet, jotka sisältävät sekä peptidi- että ei-peptidiaineosia, kuten pseudopeptidin tai peptidiä jäljittelevät ryhmät tai muut ei-aminohappoaineosat. Tällaiseen yhdisteeseen, joka sisältää sekä peptidi- että ei-peptidiaineosia, voidaan myös viitata "peptidianalogina".

Termi "peptidisidos" tarkoittaa kovalenttista amidisidosta, joka on muodostunut yhden aminohapon karboksyyli-ryhmän ja toisen aminohapon aminoryhmän välisen ve-

simolekyylin irtoamisella.

Tässä käytettynä "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" viittaavat esitettyjen yhdisteiden johdannaisiin, jolloin kaavan (I) mukaista alkuperäistä yhdistettä on
 5 modifioitu siten, että on valmistettu kaavan (I) mukaisen yhdisteen happo- tai emässuoloja. Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat näihin kuitenkin rajoittumatta emäksisten ryhmien, kuten amiinien, mineraali- tai orgaaniset happosuolat; happamien ryhmien, ku-
 10 ten karboksyylihappojen, alkali- tai orgaaniset suolat; ja niiden kaltaiset.

"Lääke-esiasteiden" katsotaan olevan mitä tahansa kovalenttisesti sitoutuneita kantajia, jotka vapauttavat kaavan (I) mukaista aktiivista alkuperäistä lääkettä in
 15 vivo, kun tällainen lääke-esiaste annetaan nisäkäskohteelle. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden lääke-esiasteet valmistetaan modifioimalla yhdisteissä läsnä olevia funktionaalisia ryhmiä siten, että modifikaatiot lohkeavat joko tavanomaisella käsittelyllä tai in vivo alkuperäi-
 20 siksi yhdisteiksi. Lääke-esiasteet käsittävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa hydroksi-, amiini- tai sulfhydryyliryhmät ovat sitoutuneet mihin tahansa ryhmään, joka nisäkäskohteelle annettuna lohkeaa, jolloin muodostuu vapaa hydroksyyli-, amino- tai vastaavasti sulfhydryyliryh-
 25 mä. Esimerkkejä lääke-esiasteista ovat näihin kuitenkin rajoittumatta kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alkoholi- ja amiinifunktionaalisuuksien asetaatti-, formaatti- ja bentsoaattijohdannaiset; ja niiden kaltaiset.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti
 30 hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa saattamalla näiden yhdisteiden vapaat happo- tai emäsmuodot reagoimaan stokiometrisen määrän kanssa sopivaa emästä tai happoa vedessä tai orgaanisessa liuottimessa tai näiden kahden seoksessa; yleensä ei-vesipitoiset väliaineet, kuten eetteri,
 35 etyyliasetaatti, etanoli, isopropanoli tai asetonit-

riili, ovat edullisia. Luetteloita sopivista suoloista löytyy julkaisusta Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. painos, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), s. 1418, jonka esitys sisällytetään täten viittauksella.

5 Synteesi

Tämän keksinnön mukaiset uudet substituoidut 2-pyridiiniamiinit, substituoidut triatsiinit, substituoidut pyridiinit ja substituoidut aniliinit voidaan valmistaa jollakin jäljempänä esitetyistä yleisistä kaavioista
10 (kaavio 1 - 23).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z on CR^2 ja J on CX' ja K ja L merkitsevät kumpikin $CH:a$, voidaan valmistaa kuten kaaviossa 1 on esitetty. 2-hydroksi-4,6-dialkyyliipyrimidiini (II) muutettiin vastaavaksi johdannaiseksi (III) käyttäen sopivaa poistuvaa ryhmää 2-ase-
15 massa, kuten näihin kuitenkin rajoittumatta $Cl:a$, $Br:a$, $SO_2CH_3:a$, $OSO_2CH_3:a$ tai $OSO_2C_6H_4-CH_3:a$ tai $SCH_3:a$, ja käsittelemällä fosforioksikloridilla ($POCl_3$), fosforioksibromidilla ($POBr_3$), metaanisulfonyylikloridilla ($MsCl$), p-tolueenisulfonyylikloridilla ($TsCl$) tai natriumtiometoksidilla,
20 minkä jälkeen mahdollisesti suoritettiin hapetus vetyperoksidilla, kloorikaasulla tai vastaavasti orgaanisella perhapolla, kuten m-klooriperbentsoehapolla.

te.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa V ja Y merkitsevät N:ä ja Z, J, K ja L merkitsevät kaikki CH:a, voidaan valmistaa kuten kaaviossa 2 on esitetty. Substituoitu aniliini (VI) muutettiin vastaavaksi guanidiniumsuolaksi (VII) käsittelemällä sopivalla reagenssilla, kuten syanamidilla.

Kaavio 2

10

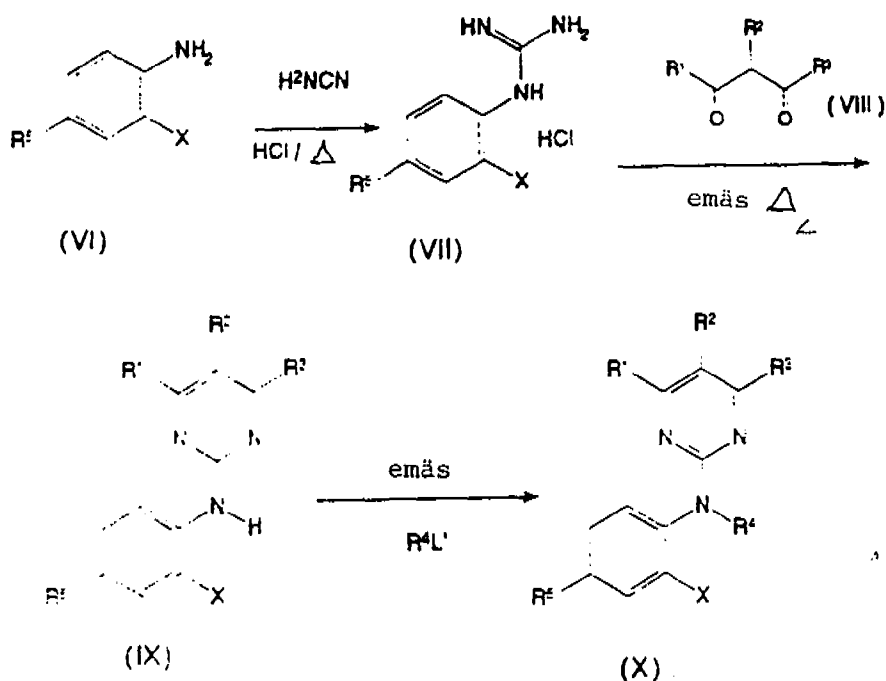
15

20

25

30

35

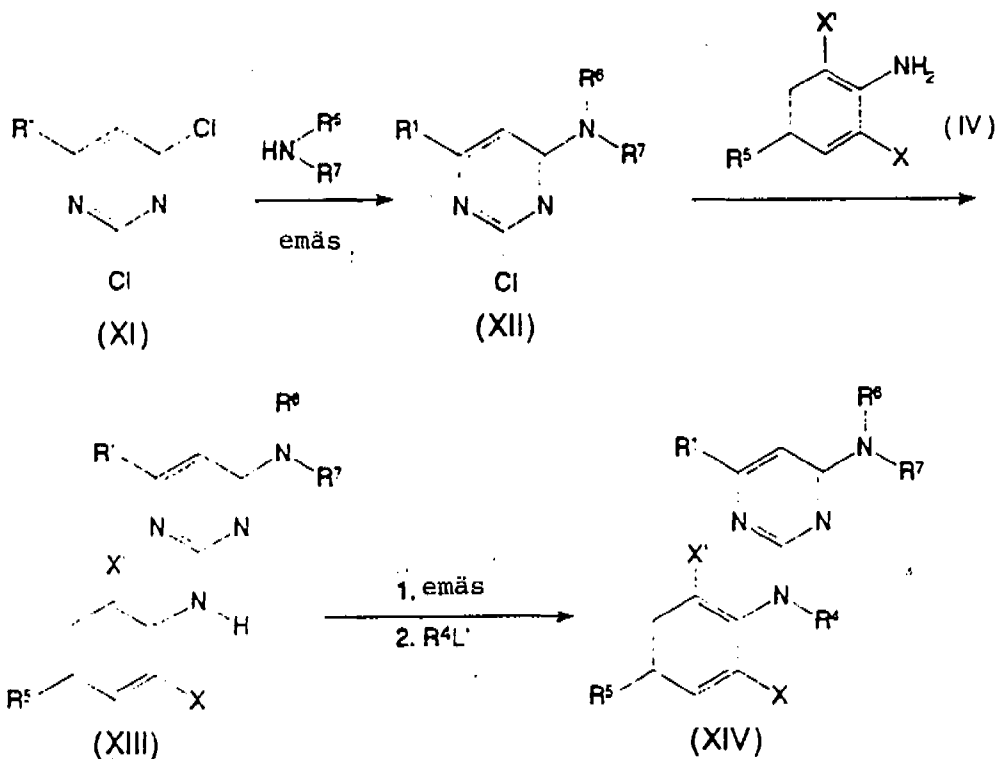


Guanidiniumsuola (VII) saatettiin reagoimaan β -diketonin (VIII) kanssa niin, että läsnä oli emäs, kuten kaliumkarbonaatti (K_2CO_3), N,N-dimetyyliformamidissa (DMF) tai alkoholipitoisessa liuottimessa vastaavan alkoksidin läsnäollessa, jolloin saatiin vastaava pyrimidiini (IX). Seuraavaksi tämä alkyloitiin, jolloin saatiin yhdiste (X), kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X' on vety, samanlaisilla olosuhteilla kuin kaaviossa 1 on kuvattu.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa V ja Y merkitsevät N:ä ja Z, J, K ja L merkitsevät kaikki CH:a ja R^3

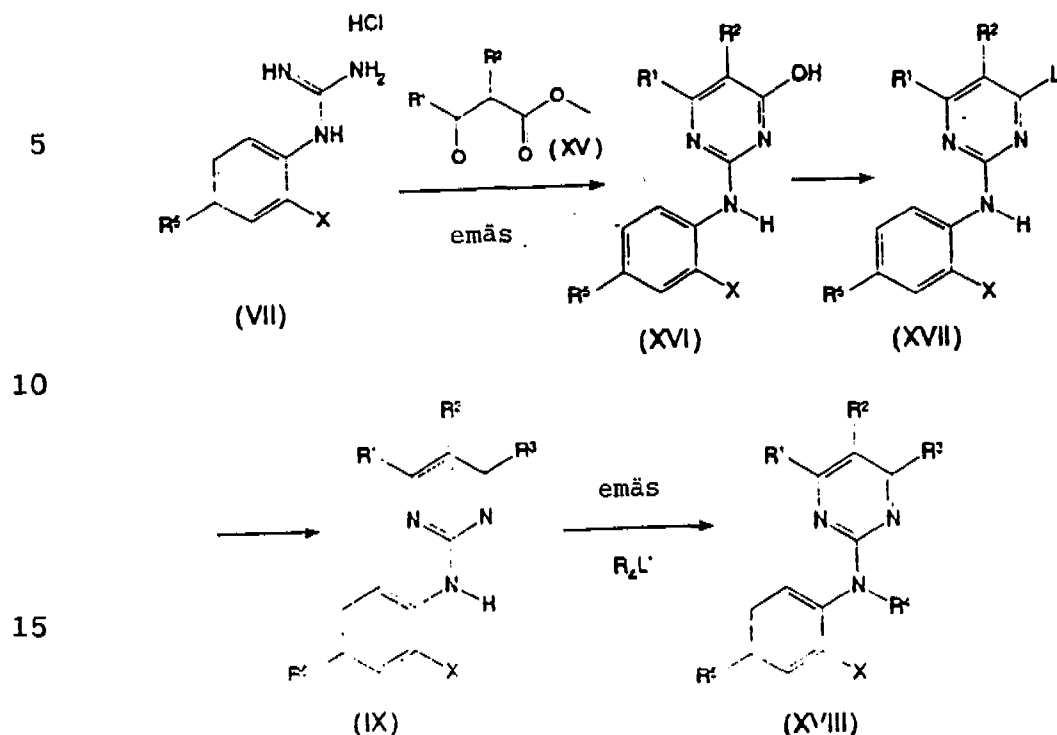
on NR^6R^7 , voidaan valmistaa kuten kaaviossa 3 on esitetty. 2,4-dikloori-6-alkyyli-2-pyrimidiiniä (XI) käsiteltiin primäärisellä tai sekundäärisellä amiinilla niin, että läsnä oli ei-nukleofiilinen emäs, kuten trialkyyliamiini, jolloin saatiin selektiivisesti vastaava 4-substituoitu aminoaddukti (XII).

Kaavio 3



Tämä taas saatettiin reagoimaan substituoidun aniliinin (IV) kanssa samanlaisissa olosuhteissa kuin kaaviossa 1 on kuvattu, jolloin saatiin vastaava sekundäärinen pyrimidiiniamiini (XIII). Tämä alkyloitiin kaavioissa 1 ja 2 kuvatuissa olosuhteissa.

Kaavio 4



20 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa J, K ja L merkitsevät CH:a ja Z on CR² ja V ja Y merkitsevät N:ä, voidaan myös valmistaa kaaviossa 4 esitetyllä tavalla. Guanidiniumsuola (XII) saatettiin reagoimaan β-ketoesterin (XV) kanssa niin, että läsnä oli emäs, kuten alkoksidi, vastaavassa alkoholipitoisessa liuottimessa, jolloin

25 saatiin addukti (XVI). Yhdisteen (XVI) hydroksiryhmää käsiteltiin joko fosforioksikloridilla, fosforioksibromidilla, metaanisulfonyylikloridilla, p-tolueenisulfonyylikloridilla tai trifluorimetaanisulfonihappoanhydridillä, jolloin saatiin yhdiste (XVII), jossa L on poistuva ryhmä ja se on vastaavasti Cl, Br, I, OMs, OTs tai OTf. Yhdis-

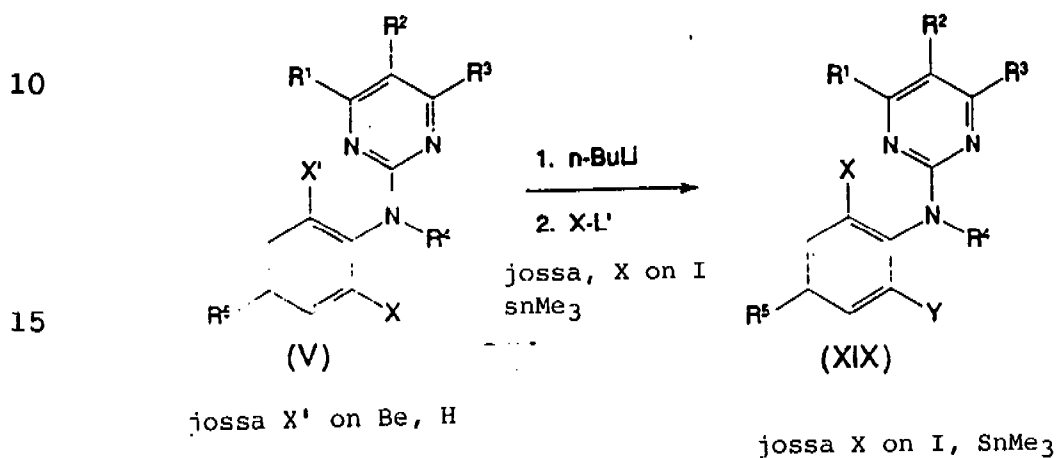
30 teen (XVII) L-ryhmä korvattiin nukleofiilillä, kuten NR⁶R⁷:llä, OR⁶:lla, SR⁶:lla, CN:lla, organolitiumilla, organomagnesiumilla, organonatriumilla, organokaliumilla, alkyylikupraatilla tai yleensä metalliorgaanisella reagenssilla vastaavaksi adduktiksi (IX), joka edelleen alkyloi-

35

tiin tavanomaisissa olosuhteissa, jolloin muodostui yhdiste (XVIII).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joiden fenyyllirenkään 2-asema on substituoitu, voitiin valmistaa kuten
5 kaaviossa 5 on esitetty.

Kaavio 5

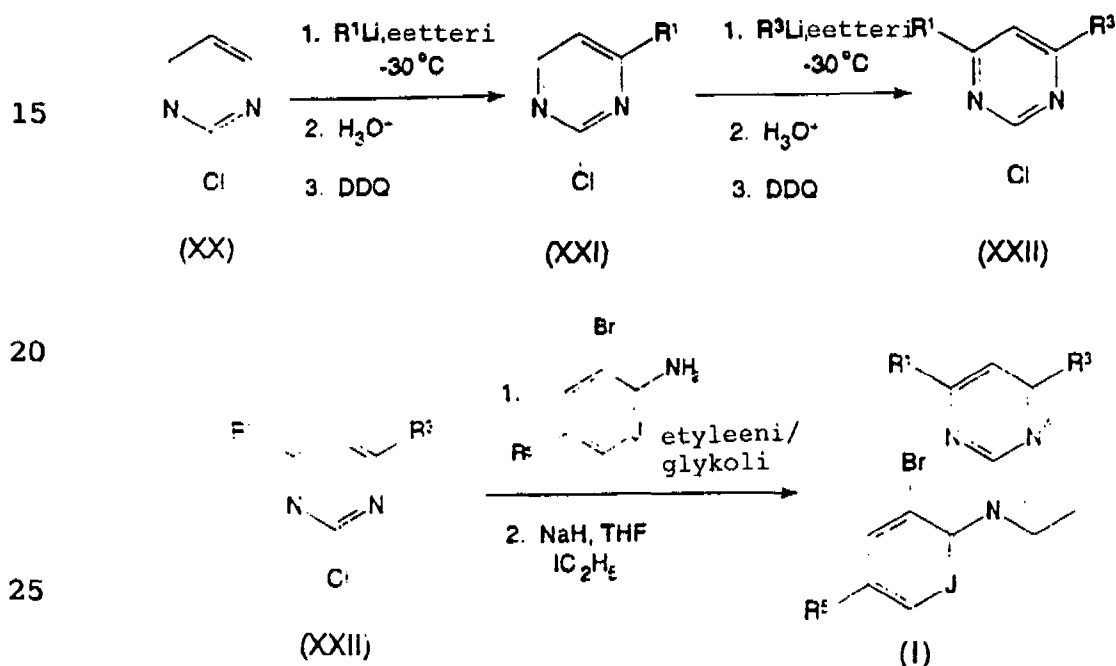


20 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X on muu kuin bromi, voidaan valmistaa kaaviossa 5 esitettyjen välituotteiden avulla. Saattamalla 2-halogeeniyhdiste (V), jossa X on bromi tai vety, reagoimaan metalointiaineen, kuten näihin kuitenkin rajoittumatta n-BuLi:n tai t-BuLi:n, kanssa
25 aproottisessa liuottimessa, edullisesti eetterissä tai tetrahydrofuraanissa, saatiin vastaava 2-litiovälituote (X = Li, ei eristetty), joka saatettiin edelleen reagoimaan elektrofiilin, kuten jodin tai trimetyyllitinakloridin ((CH₃)₃SnCl), kanssa, jolloin saatiin vastaava 2-substituoitu tuote (XIX). Nämä välituotteet voidaan edelleen saattaa reagoimaan käyttäen alan ammattimiehen hyvin tuntemia palladiumkatalysoituja kytkentäreaktioita keksinnön mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi.

35 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, J on N tai CH ja R⁴ on etyyli,

voidaan valmistaa kuten kaaviossa 6 on kuvattu. Alkyyli-
litiumin peräkkäisellä additiolla/uudelleenhapetuksella 2-
klooripyrimidiiniin voidaan saada välituote (XXII), jossa
R¹ ja R³ voivat olla toisistaan riippumattomia. Kloorin
5 korvauksella sopivalla typpinukleofiilillä, kuten aniliini-
nilla, samanlaisissa olosuhteissa kuin kaaviossa 1 ja sen
jälkeen liittämällä R⁴-ryhmä alkyyloimalla kaavioiden 1 tai
2 analogisella menetelmällä voidaan saada keksinnön mukai-
sia yhdisteitä.

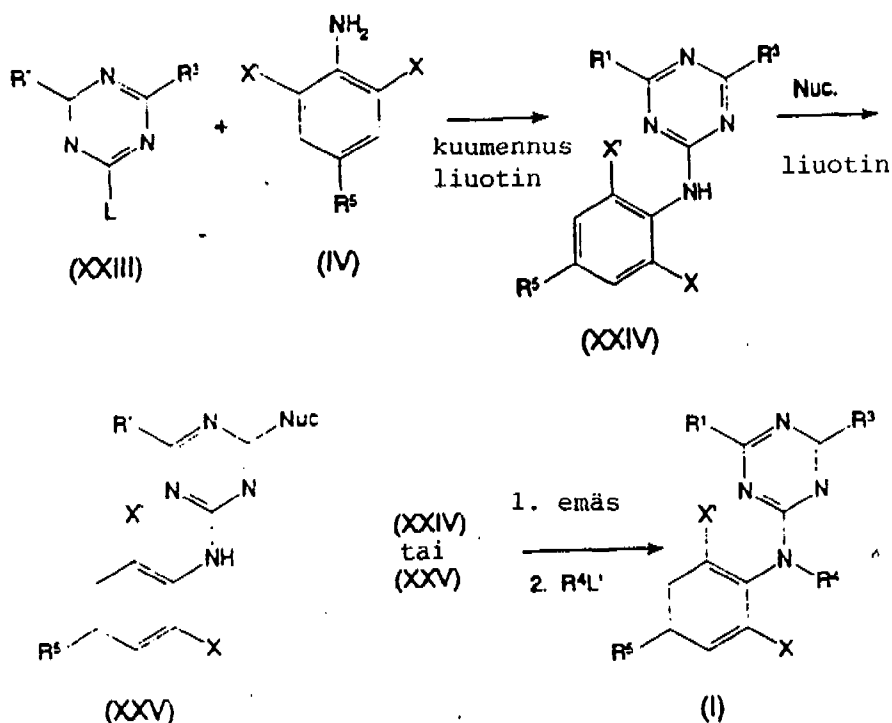
Kaavio 6



Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z on N, voi-
30 daan valmistaa kaaviossa 7 esitetyn menetelmän mukaises-
ti. Tunnettu triatsiini (XXIII), jonka synteesi on selos-
tettu julkaisussa J. Amer. Chem. Soc. 77: 2447 (1956),
voidaan saattaa reagoimaan substituoidun aniliinin (IV)
kanssa kaavion 1 kanssa analogisella tavalla. Samoin 2,4-
35 dikloori-6-metyyllitriatsiini, joka voidaan valmistaa US-

patenttijulkaisussa 3 947 374 esitetyllä menetelmällä, voidaan liittää substituoituun aniliiniin (IV), jolloin saadaan yhdiste (XXIV), jossa R^3 on kloori. Nukleofiilinen additio proottisissa tai aproottisissa liuottimissa sallii erilaiset substituentit tässä asemassa (XXV). Sekundäärisen amiinin alkyloinnilla, kuten aikaisemmin on kuvattu, saadaan kaavan (I) mukaisia triatsiiniyhdisteitä.

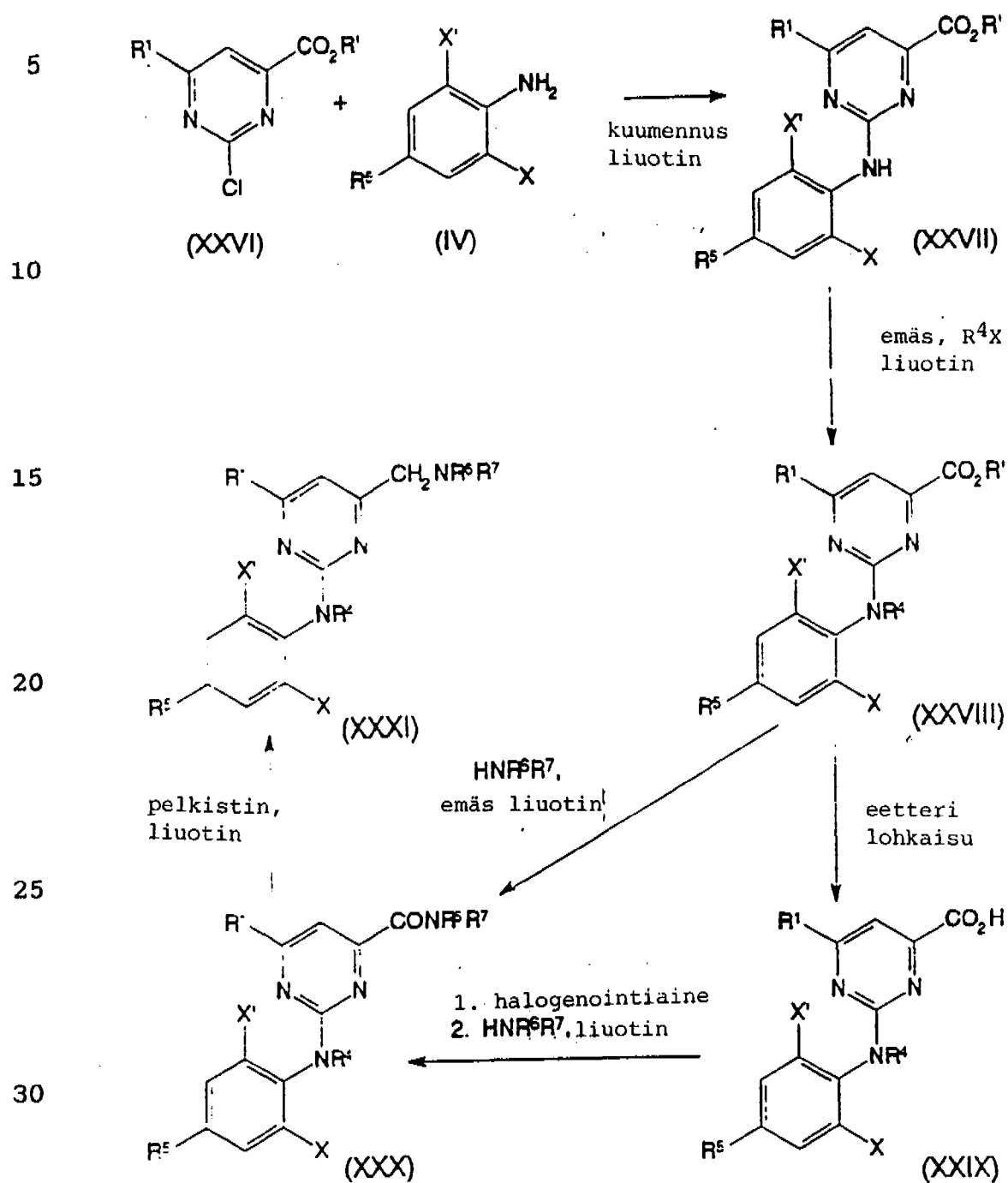
Kaavio 7



Yhdisteet, joissa R^3 on karboksijohdettu, syntetisoidaan kaavion 8 mukaisesti. Kaavan (XXVI) mukainen pyrimidiiniesteri, joka valmistetaan julkaisussa Budesinsky ja Roubinek, Collection, Czech. Chem. Comm. 26: 2871 - 2885 (1961) esitetyllä kirjallisuuden menetelmällä, saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa inertin liuottimen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (XXVII) mukainen välituote. Inerttejä liuottimia ovat mm. alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, dialkyyliette-

- rit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti dioksaani), dialkyyliformamidit (edullisesti N,N-dimetyyliformamidi), dialkyyliasetamidit (edullisesti N,N-dimetyyliasetamidi), sykliset amidit
- 5 (edullisesti N-metyylipyrrolidinoni), dialkyylisulfoksidit (edullisesti dimetyylisulfoksidi), hiilivedyt, joissa on 5 - 10 hiiltä, tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Kaavan (XXVII) mukaisia yhdisteitä käsitellään emäksellä ja kaavan R^4X mukaisella yhdisteellä, jossa X on
- 10 halogeeni (edullisesti Cl, Br tai I), inertissä liuottimessa. Tällaisia emäksiä ovat mm. tertiäärinen amiini, alkalimetallihydridi (edullisesti natriumhydridi), aromaattinen amiini (edullisesti pyridiini) tai alkalimetallikarbonaatti tai -alkoksidi.

Kaavio 8



Inertin liuottimen valinnan täytyy olla yhteensopiva emäksen valinnan kanssa (katso J. March, *Advanced Organic Chemistry* (New York: J. Wiley and Sons, 1985), s. 364 - 366, 412; H.O. House, *Modern Synthetic Reactions* (New York: W.A. Benjamin Inc., 1972, s. 510 - 536)). Liuottimia ovat mm. alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, alemmat alkaaninitriilit (edullisesti asetonitriili), dialkyylieetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti tetrahydrofuraani tai dioksaani), dialkyyliformamidit (edullisesti N,N-dimetyyliformamidi), sykliset amidit (edullisesti N-metyylipyrrolidinoni), dialkyylisulfoksidit (edullisesti dimetyylisulfoksidi), hiilivedyt, joissa on 5 - 10 hiiltä, tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Kaavan (XXVIII) mukaiset esterit voidaan muuttaa kaavan (XXIX) mukaisiksi hapoiksi happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä (vrt. J. March, *Advanced Organic Chemistry* (New York: J. Wiley and Sons, 1985), s. 334 - 338) tai käsittelemällä alkalimetallisuolalla (edullisesti LiI:lla tai NaCN:lla) inertin liuottimen läsnä ollessa lämpötiloissa, jotka vaihtelevat 50 °C:sta 200 °C:seen (edullisesti 100 - 180 °C) (vrt. McMurray, J.E. *Organic Reactions*, Dauben, W.G. et al., toim. J. Wiley and Sons, New York (1976), Vol. 24, s. 187 - 224). Inerttejä liuottimia ovat mm. dialkyyliformamidit (edullisesti N,N-dimetyyliformamidi), dialkyyliaasetamidit (edullisesti N,N-dimetyyliaasetamidi), sykliset amidit (edullisesti N-metyylipyrrolidinoni) ja dialkyylisulfoksidit (edullisesti dimetyylisulfoksidi) tai aromaattiset amiinit (edullisesti pyridiini). Kaavan (XXIX) mukaisia happoja voidaan käsitellä halogenointiaineella, jolloin saadaan happohalogenidi, joka voidaan eristää tai olla eristämättä ja joka sitten saatetaan reagoimaan kaavan HNR^6R^7 mukaisen amiinin kanssa inertin liuottimen kanssa tai sitä ilman, emäksen kanssa tai sitä ilman, kuten kirjallisuudessa on esitetty

(J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley and Sons, New York (1985), s. 370 - 373, 389), jolloin saadaan kaavan (XXX) mukaisia amideja. Halogenointiaineita ovat mm. tionyylikloridi (SOCl_2), oksalyylikloridi ($(\text{COCl})_2$), fosforitrikloridi (PCl_3), fosforipentakloridi (PCl_5) tai fosforioksikloridi (POCl_3). Inerttejä liuottimia ovat mm. alemmat halogeenihiilivedyt, joissa on 1 - 6 hiiltä ja 2 - 6 halogeenia (edullisesti dikloorimetaani tai dikloorietaani), dialkyylietterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti dioksaani), tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Emäksiä ovat mm. trialkyyliamiinit tai aromaattiset amiinit (edullisesti pyridiini). Vaihtoehtoisesti kaavan (XXVIII) mukaiset esterit voidaan saattaa reagoimaan kaavan HNR^6R^7 mukaisen amiinin kanssa inertin liuottimen kanssa tai sitä ilman, emäksen kanssa tai sitä ilman, kuten kirjallisuudessa on esitetty (vrt. J. March, Advanced Organic Chemistry (New York; J. Wiley and Sons, 1985), s. 370 - 389), jolloin muodostuu kaavan (XXX) mukaisia amideja. Liuottimia ovat mm. alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, alemmat alkaaninitriilit (edullisesti asetonitriili), dialkyylietterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti tetrahydrofuraani tai dioksaani), dialkyyliformamidit (edullisesti N,N-dimetyyliformamidi), dialkyyliasetamidit (edullisesti N,N-dimetyyliasetamidi), sykliset amidit (edullisesti N-metyylipyrrolidinoni), dialkyylisulfoksidit (edullisesti dimetyylisulfoksidi), hiilivedyt, joissa on 5 - 10 hiiltä, tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Tällaisia emäksiä ovat mm. tertiäärinen amiini, alkalimetallihydridi (edullisesti natriumhydridi), aromaattinen amiini (edullisesti pyridiini) tai alkalimetallikarbonaatti tai -alkoksidi. Kaavan (XXX) mukaisia amideja voidaan käsitellä pelkistimellä inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan (XXXI) mukaisia amiineja. Tällaisia

pelkistimiä ovat näihin kuitenkin rajoittumatta alkali-
 metallialumiinihydrit, edullisesti litiumalumiinihydri-
 di, alkalimetalliboorihydrit (edullisesti litiumboori-
 hydrit), alkalimetallitrialkokksialumiinihydrit (kuten
 5 litiumtri-t-butokksialumiinihydrit), dialkyyli-
 alumiinihydrit (kuten di-isobutyylialumiinihydrit), boraani,
 dialkyyliboraanit (kuten di-isoamyyliboraani), alkalime-
 tallitrialkyyliboorihydrit (kuten litiumtrietyyliboori-
 hydrit). Inerttejä liuottimia ovat mm. alemmat alkyyl-
 10 alkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, eetteriliuottimet (ku-
 ten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani), aromaattiset
 tai ei-aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä.
 Reaktiolämpötilat pelkistystä varten vaihtelevat
 -78 °C:sta 200 °C:seen, edullisesti noin 50 °C:sta
 15 120 °C:seen. Alan ammattimies tuntee pelkistimen ja liu-
 ottimen valinnan, kuten edellä mainitussa March-viittees-
 sä (s. 1 093 - 1 110) on esitetty.

Kaaviossa 9 kuvataan synteesi ja kemialliset modi-
 fikaatiot kaavan (XXXIII) mukaisten yhdisteiden muodosta-
 20 miseksi. Kaavan (XXVIII) mukaiset esterit tai kaavan
 (XXIX) mukaisia happoja voidaan käsitellä pelkistimellä
 inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan (XXXII)
 mukaisia alkoholeja. Tällaisia pelkistimiä ovat näihin
 kuitenkin rajoittumatta alkalimetallialumiinihydrit,
 25 edullisesti litiumalumiinihydrit, alkalimetalliboorihyd-
 rit (edullisesti litiumboorihydrit), alkalimetallitri-
 alkokksialumiinihydrit (kuten litiumtri-t-butokksialumi-
 nihydrit), dialkyyli-
 alumiinihydrit (kuten di-isobutyyl-
 alumiinihydrit), boraani, dialkyyliboraanit (kuten di-
 30 isoamyyliboraani), alkalimetallitrialkyyliboorihydrit
 (kuten litiumtrietyyliboorihydrit). Inerttejä liuottimia
 ovat mm. alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiil-
 tä, eetteriliuottimet (kuten dietyylieetteri tai tetra-
 hydrofuraani), aromaattiset tai ei-aromaattiset hiilive-
 35 dyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Reaktiolämpötilat pelkis-

tystä varten vaihtelevat $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $200\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, edullisesti noin $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $120\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen. Alan ammattimies tuntee pelkistimen ja liuottimen valinnan, kuten edellä mainitussa March-viitteessä (s. 1 093 - 1 110) on esitetty.

5 Kaavan (XXXII) mukaiset alkoholit voidaan muuttaa kaavan (XXXIII) mukaisiksi eettereiksi käsittelemällä emäksellä ja kaavan R^6X mukaisella yhdisteellä, jossa X on halogeeni. Emäksiä, joita voidaan käyttää tätä reaktiota varten, ovat näihin kuitenkin rajoittumatta alkalimetallihydri-

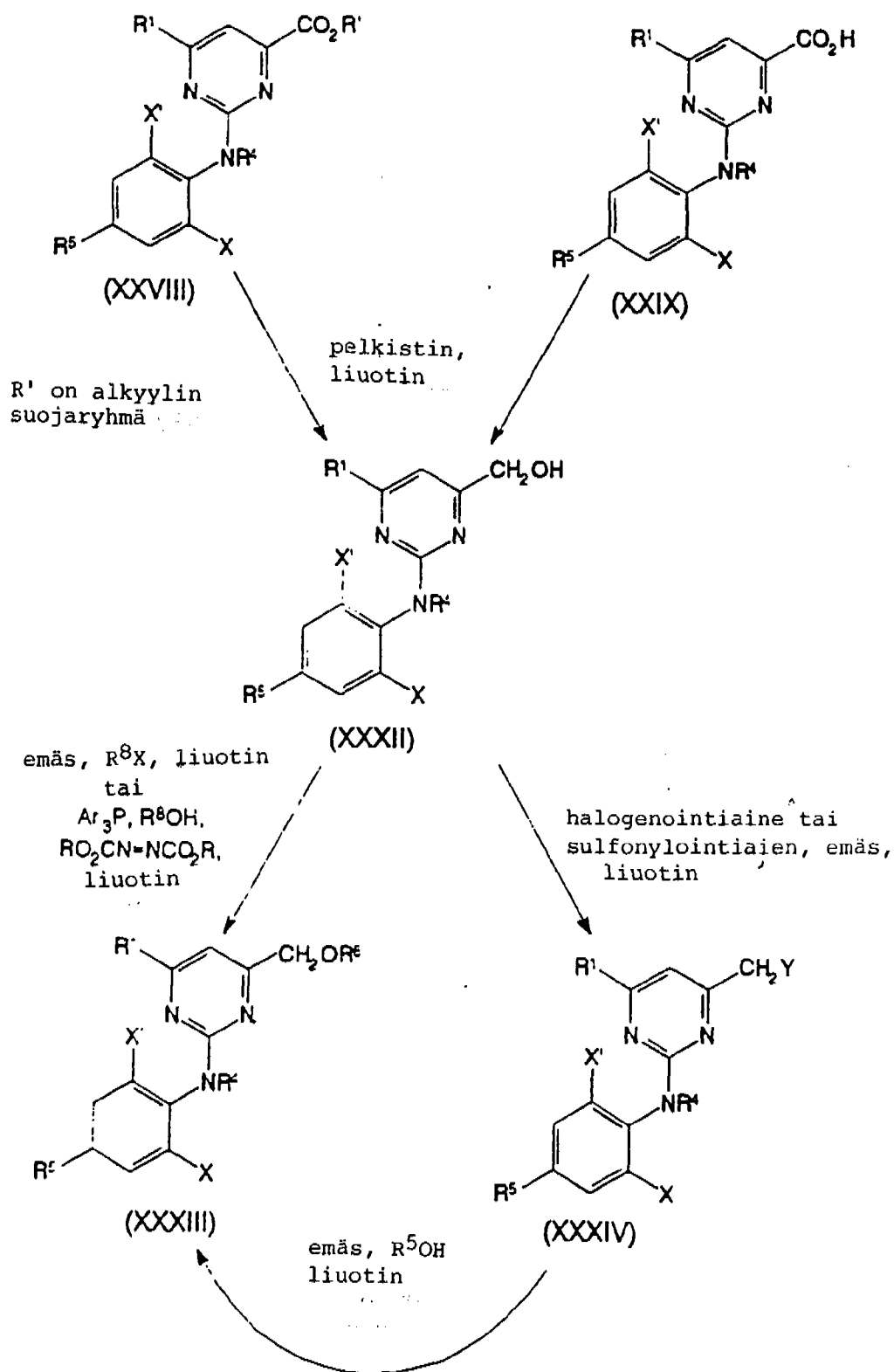
10 dit, edullisesti natriumhydridi, alkalimetallikarbonaattit, edullisesti kaliumkarbonaatti, alkalimetallidialkyyliamidit, edullisesti litiumdi-isopropyyliamidi, alkalimetallibis(trialkyyylisilyyli)amidit, edullisesti natriumbis(trimetyylisilyyli)amidi, alkyylialkalimetalliyhdisteet (kuten butyyllilitium), alkalimetallialkoksidit (kuten natriumetoksidi), alkyylimaa-alkalimetallihalogenidit (kuten metyylimagnesiumbromidi), trialkyyliamiinit (kuten trietyyliamiini tai di-isopropyylietyyliamiini), polysykliset diamiinit (kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani tai

15 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undekeeni) tai kvaternääriset ammoniumsuolat (kuten Triton B). Inertin liuottimen valinnan täytyy sopia yhteen emäksen valinnan kanssa (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985), s. 255 - 446; H.O. House, Modern Synthetic Reac-

20 tions (New York: W.A. Benjamin Inc., 1972, s. 546 - 553)).

25

Kaavio 9



Liuottimia ovat mm. alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, dialkyylieetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, edullisesti tetrahydrofuraani tai dioksaani, dialkyyliformamidit, edullisesti N,N-dimetyyliformamidi, dialkyyliaasetamidit, edullisesti N,N-dimetyyliaasetamidi, sykliset amidit, edullisesti N-metyylipyrrolidinoni, hiilivedyt, joissa on 5 - 10 hiiltä tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä.

Vaihtoehtoisesti kaavan (XXXII) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan (XXXIV) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa Y on halogenidi, aryylisulfonyylioksi (edullisesti p-tolueenisulfonyylioksi), alkyylisulfonyylioksi (kuten metaanisulfonyylioksi), halogeenialkyylisulfonyylioksi (edullisesti trifluorimetyylisulfonyylioksi), reaktiolla halogenointiaineen tai sulfonylointiaineen kanssa. Esimerkkejä halogenointiaineista ovat näihin kuitenkin rajoittumatta SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 , $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCl}_4$, $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CBr}_4$, $\text{Ph}_3\text{P}-\text{Br}_2$, $\text{Ph}_3\text{P}-\text{I}_2$, PBr_3 , PBr_5 . Tekniikan tason ammattimies tuntee halogenointiaineiden ja reaktio-olosuhteiden valinnan (March-viite, s. 382 - 384). Sulfonylointiaineita ovat näihin kuitenkin rajoittumatta (alempi alkyyli)sulfonyylikloridit (edullisesti metaanisulfonyylikloridi), (alempi halogeenialkyyli)sulfonihappoanhydridit (edullisesti trifluorimetyylisulfonihappoanhydridi, fenyyli- tai alkyylisubstituoidut fenyylisulfonyylikloridit (edullisesti p-tolueenisulfonyylikloridi). Sulfonylointi tai halogenointi voivat vaatia emäksen, kuten kirjallisuudessa on esitetty (March-viite, s. 1 172, 382 - 384). Tällaisia emäksiä ovat tertiäärinen amiini, alkalimetallihydridi (edullisesti natriumhydridi), aromaattinen amiini (edullisesti pyridiini) tai alkalimetallikarbonaatti tai -alkoksidi. Halogenointia tai sulfonylointia varten tarkoitettujen liuottimien pitäisi olla inerttejä reaktio-olosuhteissa, kuten kirjallisuudessa on esitetty. Tällaisia liuottimia

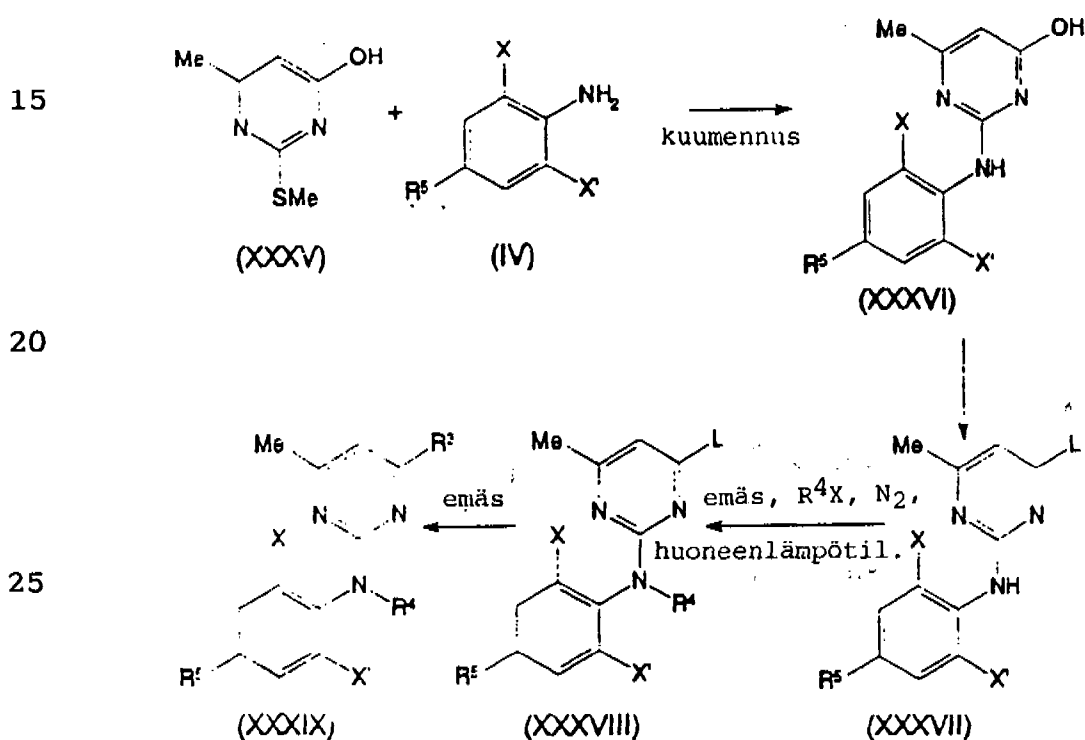
ovat mm. alemmat halogeenihiilivedyt (edullisesti dikloorimetaani tai dikloorietaani) tai eetteriliuottimet (edullisesti tetrahydrofuraani tai dioksaani). Kaavan (XXXIV) mukaiset välituotteet voidaan sitten muuttaa kaavan (XXXIII) mukaisiksi yhdisteiksi käsittelemällä kaavan $R^{\circ}OH$ mukaista yhdistettä emäksellä tai ilman emästä inertissä liuottimessa (March-viite, s. 342 - 343). Tällaisia emäksiä ovat mm. alkalimetallihydridit, edullisesti natriumhydridi, alkalimetallikarbonaatit, edullisesti kaliumkarbonaatti, alkalimetallidialkyyliamidit, edullisesti litiumdi-isopropyyliamidi, alkalimetallibis(trialkyyylisilyyli)amidit, edullisesti natriumbis(trimetyylisilyyli)amidi, alkyylialkalimetalliyhdisteet (kuten n-butyylilitium), alkalimetallialkoksidit (kuten natriumetoksidi), alkyylimaa-alkalimetallihalogenidit (kuten metyylimagnesiumbromidi), trialkyyliamiinit (kuten trietyyliamiini tai di-isopropyylietyyliamiini), polysykliset diamiinit (kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani tai 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-undekeeni) tai kvaternääriset ammoniumsuolat (kuten Triton B). Liuottimia ovat mm. alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, dialkyylietterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, edullisesti tetrahydrofuraani tai dioksaani, dialkyyliformamidit, edullisesti N,N-dimetyyliformamidi, dialkyyliasetamidit, edullisesti N,N-dimetyyliasetamidi, sykliset amidit, edullisesti N-metyylipyrrolidinoni, hiilivedyt, joissa on 5 - 10 hiiltä, tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä.

Kaavan (XXXIII) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan (XXXII) mukaisista välituotteista reaktiolla triaryylifosfiinin (edullisesti trifenyylifosfiinin), di(alempi alkyyli)atsodikarboksylaatin) ja kaavan $R^{\circ}OH$ mukaisen yhdisteen kanssa inertin liuottimen läsnäollessa kuten yleisessä kirjallisuudessa on kuvattu (Mitsunobu, O., Synthesis 1: 1 - 28 (1981)).

Kaavan (XXXI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (XXXIV) mukaista yhdistettä kaavan HNR^6R^7 mukaisella yhdisteellä emäksen kanssa tai sitä ilman inertissä liuottimessa (kaavio 9). Tällaiset emäkset ja inertit liuottimet voivat olla samoja kuin käytettiin yhdisteiden (XXVIII) muutosreaktiolle yhdisteiksi (XXX) kaaviossa 8.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joiden pyrimidiini-
renkaan 4-asema on substituoitu, voidaan valmistaa kuten
kaaviossa 10 on esitetty.

Kaavio 10

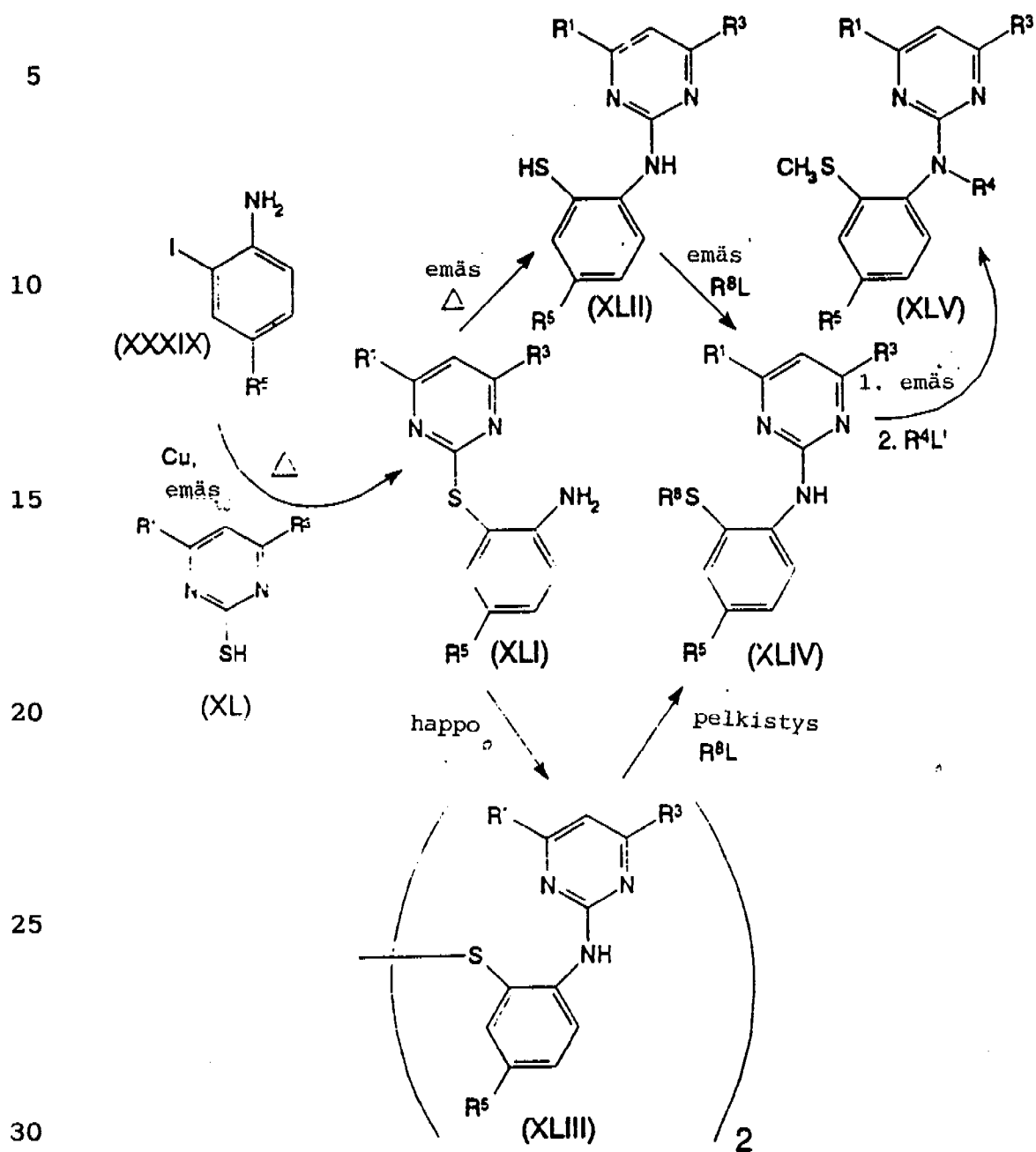


Tunnettu pyrimidiini (XXXV), jonka synteesi on esitetty julkaisussa Eur. J. Med. Chem. 23: 60 (1988), voidaan saattaa reagoimaan substituoidun aniliinin (IV) kanssa kaavion 1 kanssa analogisella tavalla. Yhdisteen (XXXVI) hydroksiryhmän käsittelyllä joko fosforioksikloridilla, fosforioksibromidilla, p-tolueenisulfonyliklo-

ridilla tai trifluorimetaanisulfonihappoanhydridillä saatiin yhdiste (XXXVII), jossa L on poistuva ryhmä. Alkylloinnilla tavanomaisissa olosuhteissa saadaan (XXXVIII). Yhdisteen (XXXVIII) L-ryhmä korvattiin nukleofiilillä, kuten NR^6R^7 :llä, OR^6 :lla, SR^6 :lla, CN :lla tai metalliorgaanisella reagenssilla vastaavaksi adduktiksi (XXXIX).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X tai X' on alkyylimerkaptto tai funktionalisoitu alkyylimerkaptto, voidaan syntetisoida kaaviossa 11 kuvatuissa olosuhteissa.

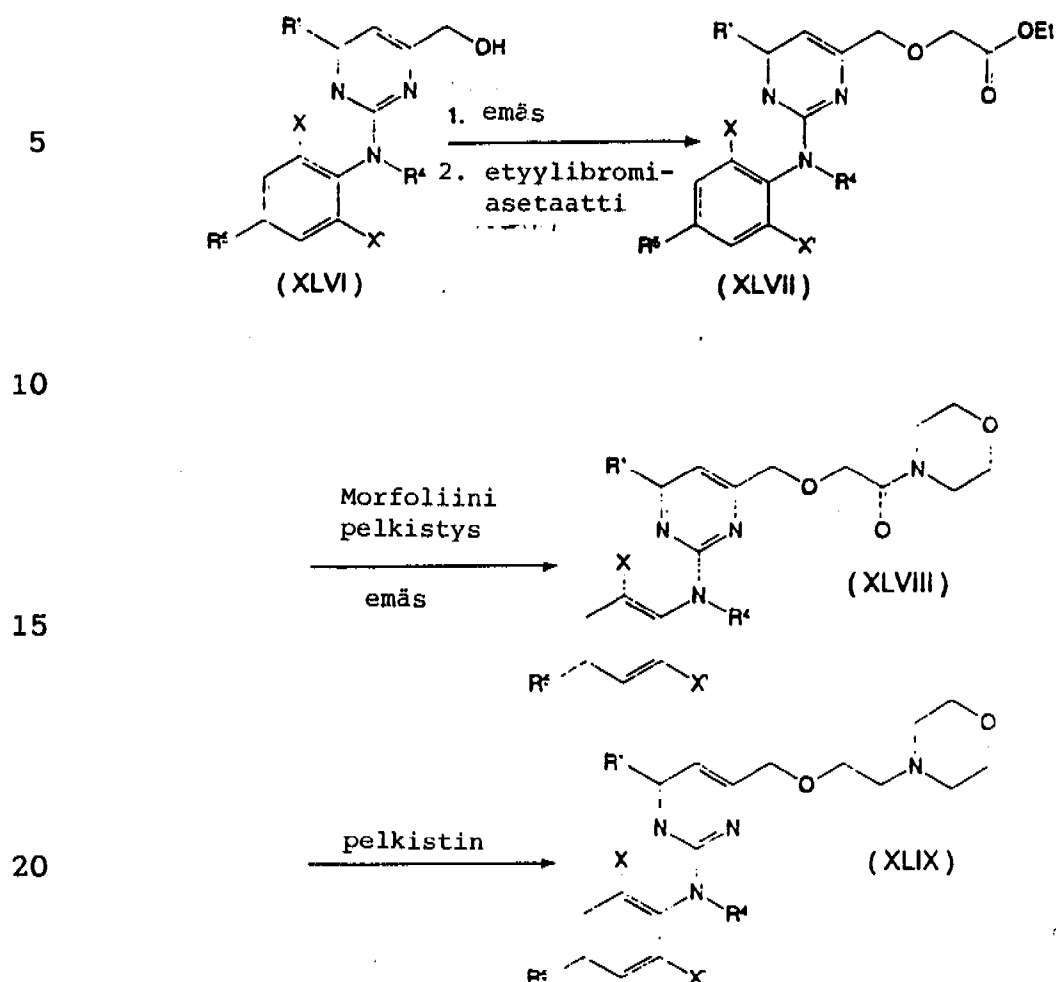
Kaavoi 11



Sopivasti orto-funktionalisoidun aniliinin XXXIX käsitte-
 lyllä substituoidulla 2-merkaptopyrimidiinillä XL niin,
 että läsnä on emäs, kuten kaliumkarbonaatti, natriumkar-
 bonaatti, alkalimetallialkoksidi, kalium-, natrium- tai
 5 litiumhydridi, litium-, natrium- tai kaliumdialkyyliamidi
 tai alkalimetalli, kuparijauheen tai kuparisuolojen läsnä
 ollessa saadaan vastaava aryylisulfidi XLI, jolle suorite-
 taan Smiles-toisiintuminen käsittelemällä vahvalla hapol-
 la, kuten kloorivety-, bromivety-, jodivety-, rikki-, or-
 10 tofosfori- tai perkloorihapolla, jolloin saadaan vastaava
 disulfidi XLIII. Tämä pelkistetään sulfidiksi XLIV pelkis-
 timellä, kuten natriumboorihydridillä, ja rikki alkyloi-
 daan sopivalla alkylointiaineella, kuten alkyylihalogeni-
 dilla, tosylaatilla tai mesylaatilla. Yhdisteen XLI toi-
 15 siintuminen voidaan toteuttaa käyttäen vahvaa emästä, ku-
 ten litium-, natrium- tai kaliumhydridiä; litium-, natri-
 um- tai kaliumdialkyyliamidia; tai litium-, natrium- tai
 kaliummetallia, sopivassa liuottimessa, kuten dekahydro-
 naftaleenissa, ksyleeneissä, korkean kiehumispisteen omaa-
 20 vissa alkoholeissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisul-
 foksidissa, dimetyyliasetamidissa ja N-metyylipyrrolidi-
 nonissa. Toisiintumistuotteen rikki voidaan selektiivi-
 sesti alkyloida käyttämällä emästä, kuten kalium-, natri-
 um- tai litiumkarbonaattia, kalium-, natrium- tai litiumal-
 25 koksidia tai trialkyyliamiinia, ja sopivaa alkylointiai-
 netta, kuten edellä on kuvattu. Alkyylisulfidin tyyppi voi-
 daan edelleen alkyloida käyttäen samanlaisia olosuhteita
 kuin edellä on kuvattu, jolloin saadaan yhdiste XLV.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on
 30 $(CH_2)_kOR^8$ ja R^8 on $(CH_2)_tC(=O)OR^{24}$, $(CH_2)_tC(=O)NR^6R^7$ tai
 $(CH_2)_tNR^6R^7$, voidaan valmistaa kaavion 12 mukaisesti.

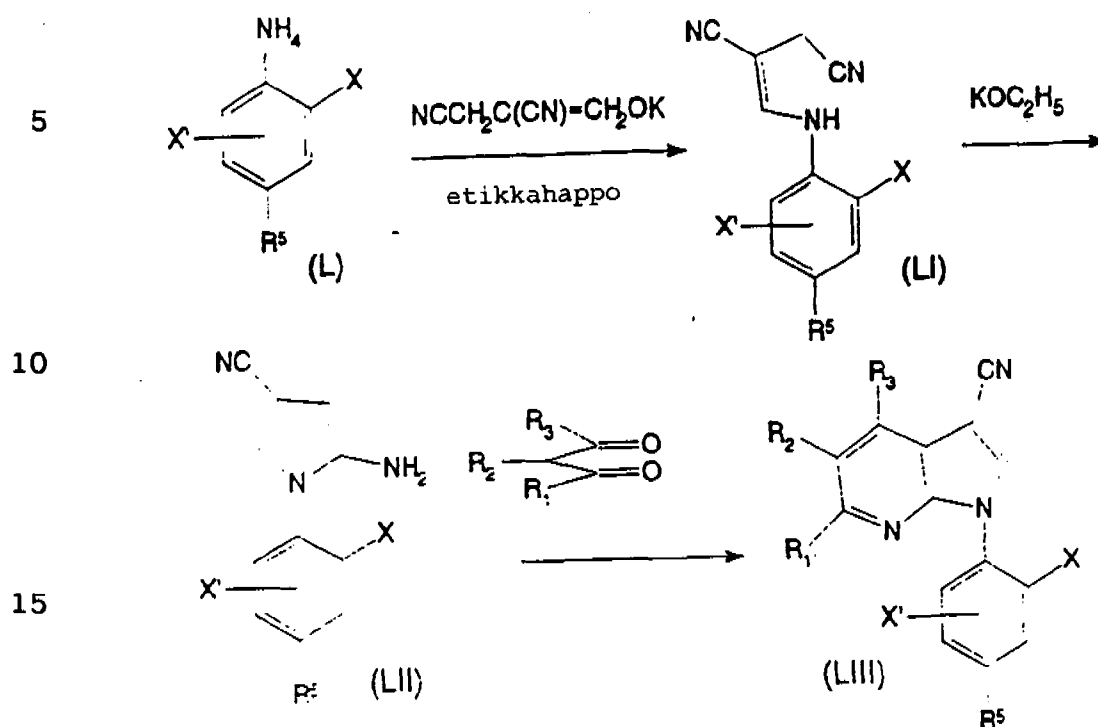
Kaavio 12



Yhdisteet XLVII, XLVIII ja XLIX valmistetaan käyttäen esimerkin 24 tuotetta lähtöaineena ja menetelmillä, jotka ovat analogisia esimerkkien 25, 16 ja vastaavasti 17 tuotteiden valmistukseen käytettyjen menetelmien kanssa.

Tämän keksinnön mukaiset uudet 7-atsaindolit valmistetaan jäljempänä esitetyllä kaaviolla 13. Formyyli-sukkinonitriilin kaliumsuolaa käsitellään sopivalla substituoidulla aniliinilla L, jolloin saadaan LI. Tälle suoritetaan emäskatalysoitu syklisointi 1-aryyli-2-amino-4-syaanipyrroliksi LII. Reaktiolla sopivan 1,3-dikarbonyliyhdisteen kanssa saadaan haluttu 7-atsaindoli LIII.

Kaavio 13



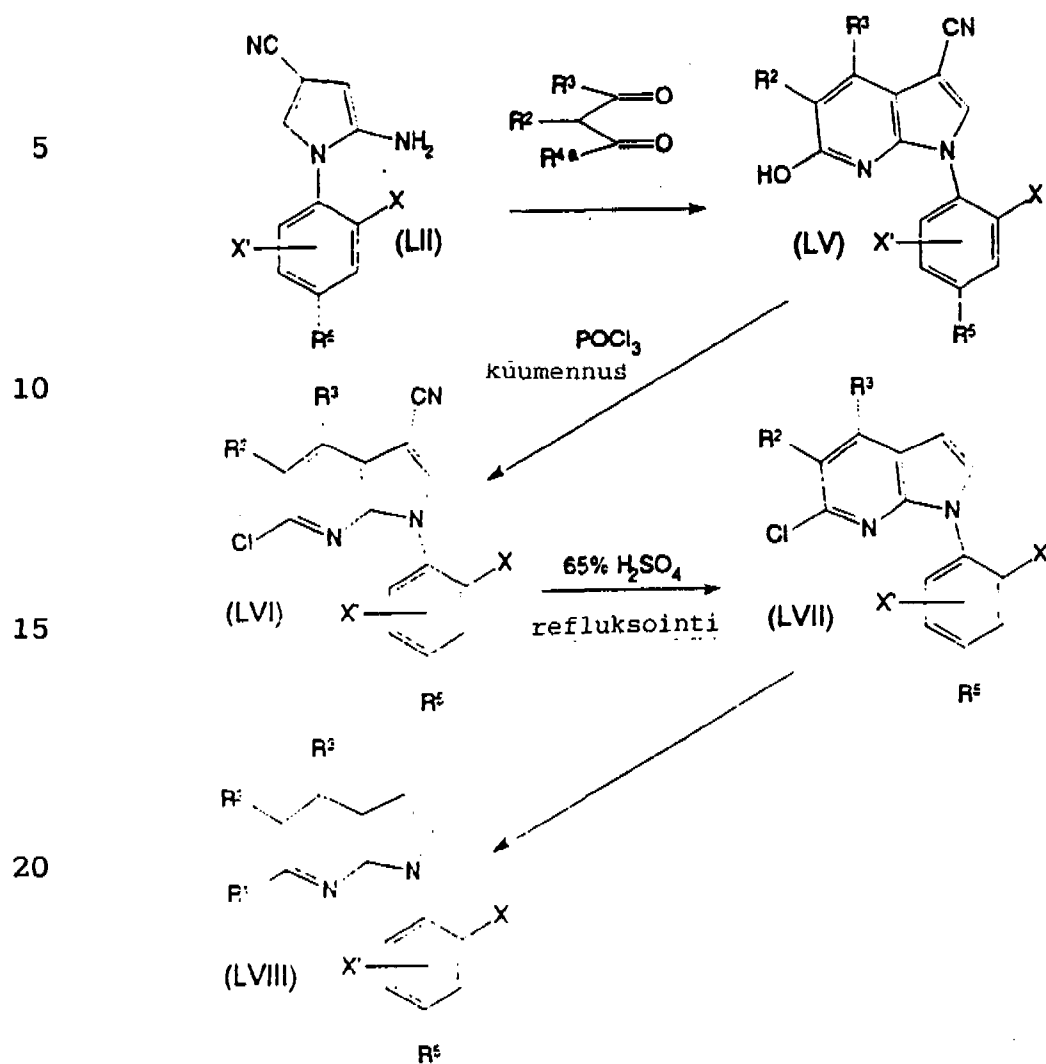
Rakenteen LIII aseman 3 nitriilisubstituentti poistetaan helposti refluksaamalla 3-syaaniyhdistettä 65-%:isen rikkihapon kanssa. Sen jälkeen asema 3 voidaan uudelleen substituoida halogenoimalla tai nitraamalla. Nitroriiksen pelkistyksellä voidaan saada 3-aminosubstituentti.

Vaihtoehtoisesti nitriiliryhmä voidaan muuttaa halutuiksi L-ryhmiksi julkaisussa "Comprehensive Organic Transformations", Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, New York, 1989 kuvatuilla menetelmillä. Esimerkiksi nitriiliryhmä voidaan pelkistää di-isobutyryyalumiinihydridillä, jolloin saadaan 3-aldehydi. 3-aldehydi voidaan pelkistää hydratsonin kautta Wolff-Kishner-olosuhteissa (KOH kuumassa dietyleeniglykolissa), jolloin saadaan L = metyyli. Lisäksi aldehydi voidaan muuttaa L = CH=CH_2 :ksi lisäämällä se metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidin ja kalium-tert-butoksidin seokseen tetrahydrofuraa-

nissa (Wittig-reaktio). Etenyyliryhmän pelkistys, jolloin saadaan $L = CH_2CH_3$, voidaan toteuttaa hydroboraatio-protonolyysillä (J. Am. Chem. Soc. 81: 4108 (1959)).

- 5 Kaaviolla 13 saadaan yleisesti seos, joka on isomeerinen substituenttien R^1 ja R^3 suhteen, jotka isomeerit voidaan sitten erottaa. Joskus edullinen isomeeri on isomeeri, joka saadaan alhaisemmalla saannolla. Siinä tapauksessa edullisen isomeerin valmistukseen voidaan käyttää kaaviota 14. Välituotetta LII käsitellään sopivalla asyyli- tai aroyylietikkahappoesterillä joko termisissä tai happokatalysoiduissa olosuhteissa, jolloin saadaan 6-hydroksiyhdiste LV. Yhdiste LV muutetaan 6-klooriyhdisteeksi LVI ja desyanyloidaan yhdisteeksi LVII. Kun halutaan saada muita R^1 -substituentteja kuin kloori, klooriryhmä voidaan 15 muuttaa muiksi substituentteiksi. Esimerkiksi yhdisteen LVII käsittelyllä alkyyli-Grignard-reagenssilla voidaan saada yhdiste LVIII, jossa $R^1 =$ alkyyli. Kuumentamalla primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa voidaan saada yhdiste LVIII, jossa $R^1 =$ amino.

Kaavio 14



Kaavio 15 tarjoaa toisen tavan tämän keksinnön mukaisille yhdisteille. Välituotetta LII voidaan käsitellä sopivalla asyyliasetaldehydialkyyliasetaalilla happokatalysoiduissa olosuhteissa, jolloin saadaan yhdisteet LXa ja LXb, 7-atsaindolit, joiden 4- ja vastaavasti 6-asetat ovat substituotimattomia. Yhdiste LXa voidaan hapettaa m-klooriperoksisibentsoehapolla, jolloin saadaan N-oksidiyhdiste LXI. Kuumentamalla yhdistettä LXI fosforioksikloridilla voidaan saada yhdiste XIIa, joka voidaan desyanyloidu yhdisteeksi LXIII.

Yhdiste LXIV, jossa R^3 on aminosubstituentti, voi-

daan valmistaa kuumentamalla yhdistettä LXIII sopivan amiinin kanssa; kun R^3 = alkoksidi, metallialkoksidia voidaan kuumentaa LXIII:n kanssa; kun R^3 = aryyli, yhdistettä LXIII voidaan käsitellä aryyliboorihapolla tetra-

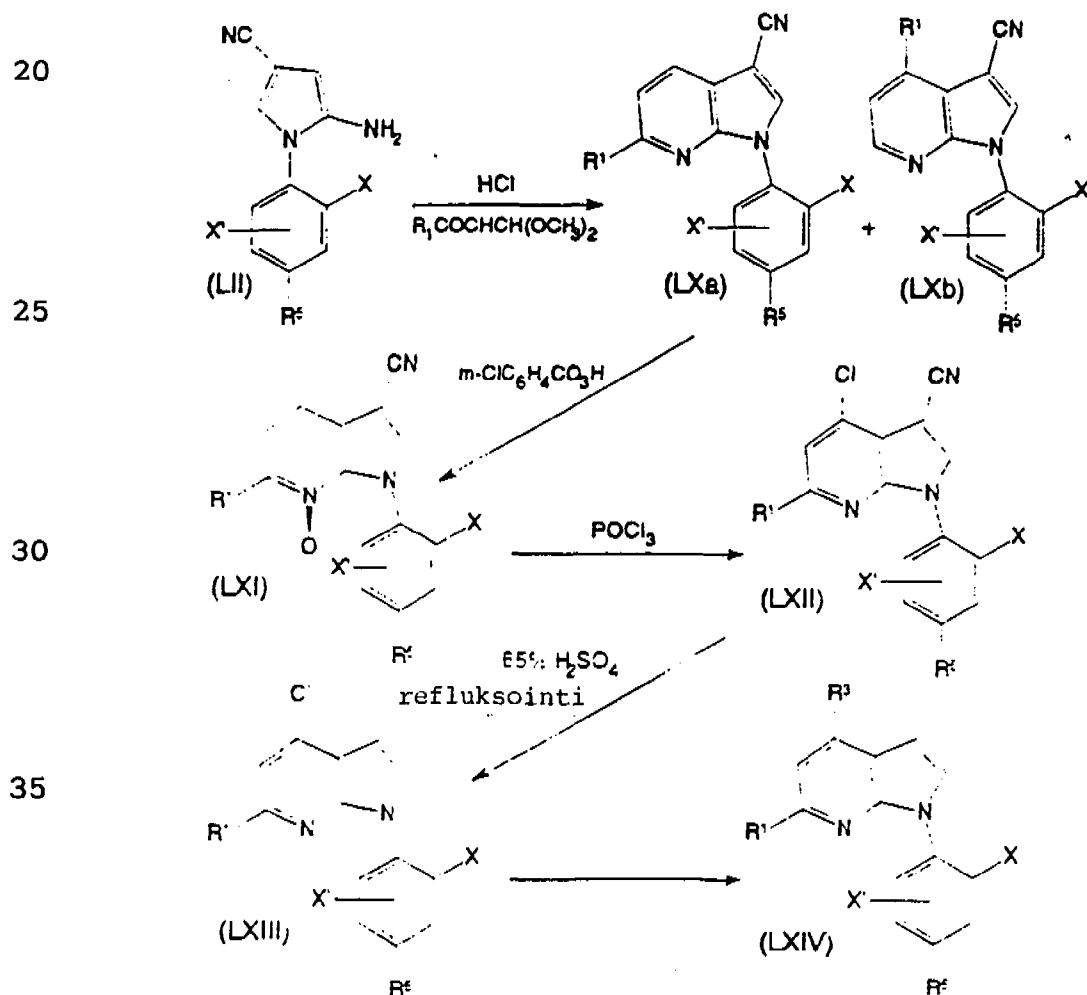
5 kis(trifenyylifosfiini)palladiumin (TTPP) ja natriumkarbonaatin läsnä ollessa; ja kun R^3 = alkyyli, alkenyyli, aralkyyli ja sykloalkyyli, yhdisteelle LXIII voidaan suorittaa kytkentäreaktio sopivan organotinareagenssin kanssa, myös TTPP:n läsnä ollessa.

10 Yhdiste LXIV, jossa R^3 on nitroryhmä, voidaan valmistaa nitraamalla LXI, desyanyloimalla ja pelkistämällä N-oksidiksi kolmearvoisella fosforiyhdisteellä, kuten trietyylifosfiitilla.

Yhdisteen LXb 6-asema voidaan substituoida käyttäen menetelmiä, jotka on kuvattu LXa:n substituoinnille.

15

Kaavio 15



Tämän keksinnön mukaiset uudet 7-atsabentsimidatsolit voidaan valmistaa kuten kaaviossa 16 on esitetty, kun R^{29} on tyyppi. Yhdisteet L ja LXV voivat reagoida, kun kuumennetaan emäksen, esim. natriumhydridin, läsnäollessa, jolloin saadaan diaryyliamiini LXVI. Nitroryhmän pelkistyksellä tina(II)kloridilla voidaan saada LXVII, joka voidaan sulkea 7-atsabentsimidatsoliksi LXVIII.

Kaavio 16

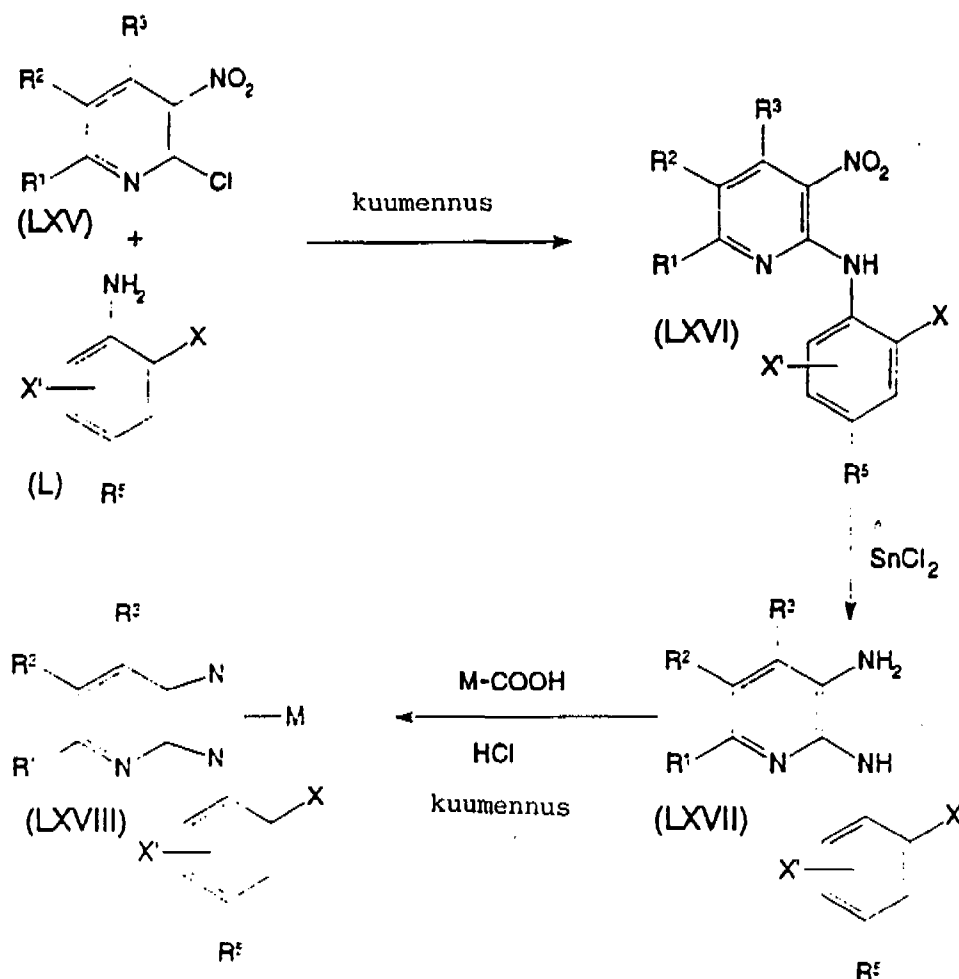
10

15

20

25

30



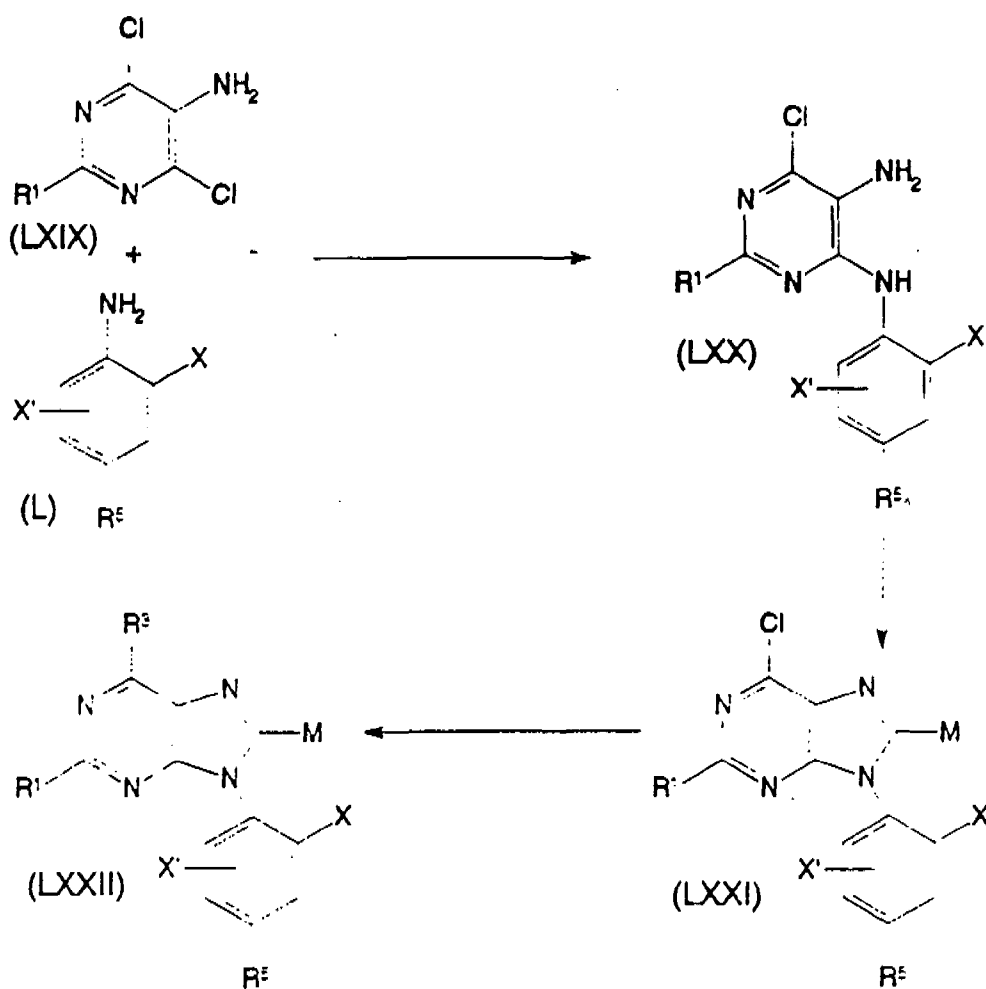
Tämän keksinnön mukaiset puriinit voidaan valmistaa kuten kaavioissa 17 ja 18 on esitetty.

Yhdisteitä L ja LXIX (J. Heterocyclic Chem. 28: 465 (1991)) voidaan kuumentaa emäksen, esim. natriumhydridin,

35

läsnä ollessa, jolloin saadaan yhdiste LXX. Kuumentamalla yhdistettä LXX sopivan karboksyylihapon kanssa mineraalihappokatalyytin läsnä ollessa voidaan saada yhdiste LXXI, jossa R^{28} on vety, alkyyli, alkenyyli tai alkynyyli. Kloorisubstituentti voidaan sitten muuttaa R^3 :ksi, jolloin saadaan yhdisteet LXXII, käyttäen jotakin menetelmistä, jotka on kuvattu edellä R^3 :n lisäämiselle yhdisteiden LXIV saamiseksi.

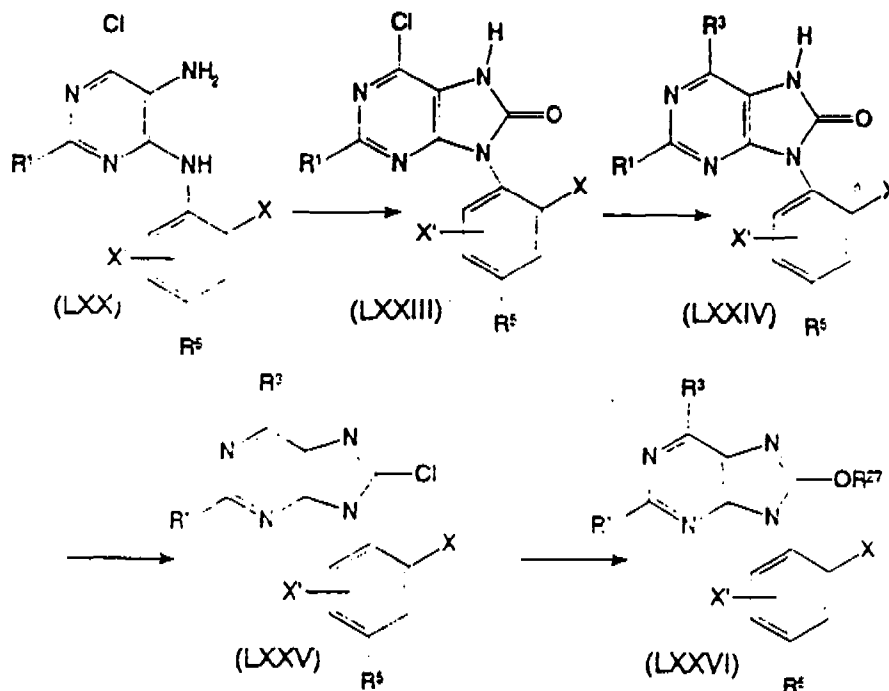
Kaavio 17



Kaaviota 18 voidaan käyttää puriinien valmistamiseksi, joissa R^{28} on halogeeni tai alkoksidi. Yhdisteitä

LXX voidaan kuumentaa dialkyylidikarbonaatin, kuten dietyyli-
 likarbonaatin, kanssa, jolloin saadaan karbonyyliyhdiste
 LXXIII; jos konversio on ei-toivottavan hidas, dietyyli-
 karbonaatin sijasta voidaan käyttää reaktiivisempia ai-
 neita, kuten trikloorimetyylikloorikarbonaattia tai kar-
 bonyylidi-imidatsolia. Kloorisubstituentti voidaan sitten
 muuttaa R^3 :ksi, jolloin saadaan yhdiste LXXIV, käyttäen
 jotakin menetelmistä, jotka on kuvattu edellä R^3 :n lisää-
 miselle yhdisteen LXIV saamiseksi. Kuumentamalla yhdis-
 tettä fosforioksidikloridin kanssa voidaan saada 2-kloori-
 puriini, LXXV. 2-alkoksipuriinien LXXVI valmistamiseksi
 yhdistettä LXXV voidaan kuumentaa alkoholin $R^{31}OH$ metal-
 lisuolan kanssa, esim. natrium- tai kaliumsuolan kanssa,
 jolloin R^{31} on C_{1-4} -alkyyli.

Kaavio 18

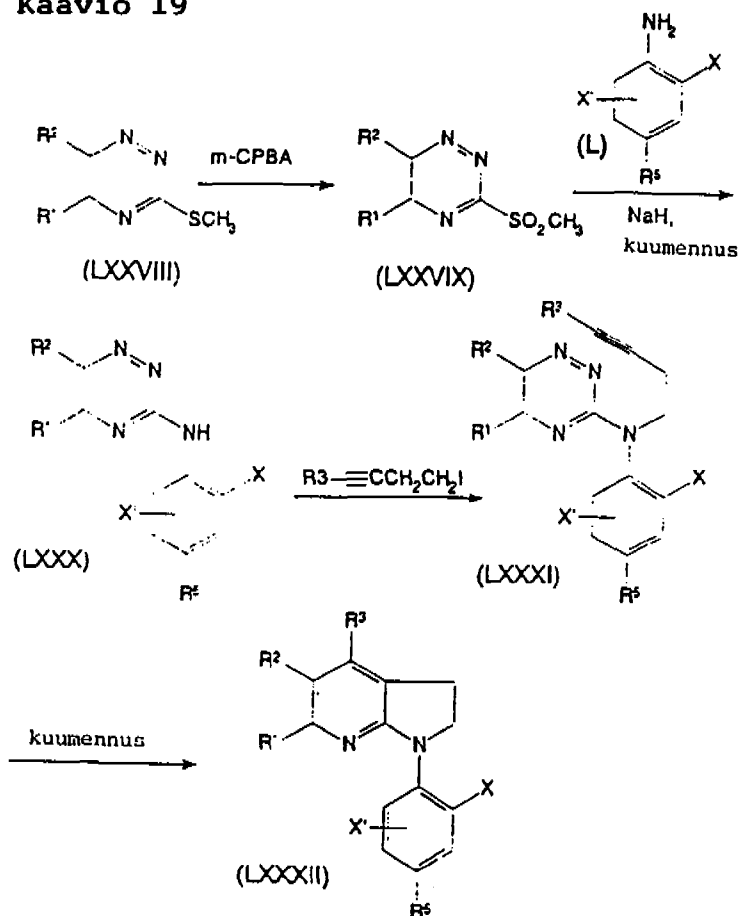


Tämän keksinnön mukaisten 7-atsaindoliinien syn-
 teesimenetelmä on esitetty kaaviossa 19.

Useita yleisen rakenteen LXXVIII omaavia yhdisteitä, joissa on haluttu R^1 - ja R^2 -ryhmät, on kuvattu julkaisussa W. Paudler ja T.-K. Chen, J. Heterocyclic Chem. 7: 767 (1970). Nämä voidaan hapettaa perhapolla, esim. m-klooriperoksisibentsoehapolla, sulfoniksi LXXIX. Sulfonia LXXIX voidaan kuumentaa niin, että läsnä on haluttu aniliini ja emäs, esim. natriumhydridi, jolloin saadaan diaryyliamiini LXXX. Yhdisteen LXXX alkyloinnilla halutun substituomattoman tai 4-substituoidun 3-butyynylijodidin (tai 3-buty nolimesylaatin) kanssa voidaan saada yhdiste LXXXI. Yhdisteelle LXXXI voidaan suorittaa molekyylinsäisen Diels-Alder-reaktio, jolloin saadaan yhdiste LXXXII.

Useissa tapauksissa haluttu 4-substituoitu 3-butyynylijodidi ei ole helposti saatavissa tai se on epästabiili. Siinä tapauksessa käytetään substituomatonta 3-butyynylijodidia, jolloin saadaan yhdiste LXXXII, jossa $R^3 = H$.

Kaavio 19

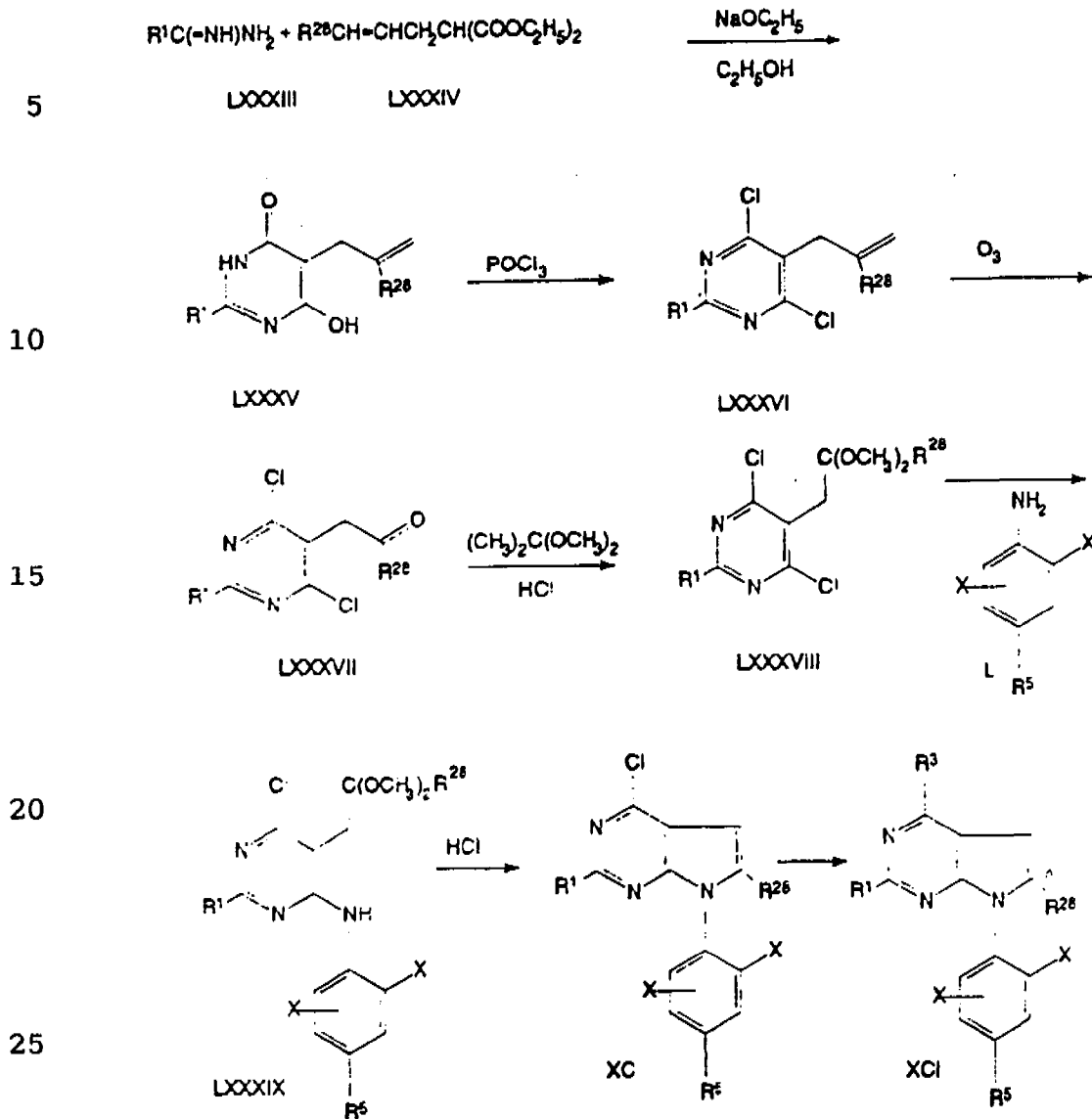


Tämän keksinnön mukaisten 5,7-diatsaindoliin synteesi on esitetty kaaviossa 20.

Haluttua formamidiinia LXXXIII voidaan käsitellä yhdisteellä LXXXIV natriumetoksidin läsnäollessa etanolissa, jolloin saadaan pyrimidiini LXXXV. Refluksoimalla yhdistettä LXXXV fosforioksikloridissa saadaan diklooripyrimidiini LXXXVI. Yhdiste LXXXVI voidaan muuttaa karbo-
 5 nyyliyhdisteeksi LXXXVII käsittelemällä yhdellä ekvivalentilla otsonia -78°C :ssa, jolloin saadaan otsonidi,
 10 josta saadaan natriumjodidilla ja etikkahapolla käsittelemällä haluttu karbo-
 nyyliyhdiste. Yhdisteen LXXXVII valmistus ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^{28} = \text{CH}_3$ ja $\text{R}^1 = \text{R}^{28} = \text{CH}_3$) eri tavalla on kuvattu julkaisussa E. Basagni, et al., Bull. Soc. Chim. Fr., k 4338 (1969).

Ennen kytkentäreaktiota yhdisteen LXXXVII karbo-
 nyylihuojataan käsittelemällä 2,2-dimetoksiopropanilla
 niin, että läsnä on katalyyttinen määrä happoa, jolloin
 saadaan yhdiste LXXXVIII. Sen jälkeen yhdisteelle LXXXVIII
 suoritetaan kytkentäreaktio sopivan aniliinin L kanssa
 20 kuumentamalla emäksen, esim. natriumhydridin, läsnä olles-
 sa, jolloin saadaan yhdiste LXXXIX. Yhdiste LXXXIX voidaan
 syklistoida, jolloin saadaan 5,7-diatsaindoli XC, tavoit-
 teena ollut yhdiste, jossa $\text{R}^3 = \text{Cl}$. Yhdiste XC on myös
 käyttökelpoinen välituote valmistettaessa yhdisteitä XCl,
 25 joissa on muita R^3 -ryhmiä. Esimerkiksi kuumentamalla kloori-
 yhydistettä sopivan amiinin kanssa saadaan haluttu amino-
 yhdiste. Kuumentamalla metallialkoksidiin kanssa saadaan
 haluttu alkoksiyhdiste. Käsittelemällä yhdistettä XC ($\text{R}^3 =$
 Cl) R^3MgBr :lla ($\text{R}^3 =$ alkyyli, aryyli tai aralkyyli) kloori-
 30 yhdiste muutetaan halutuksi alkyyli-, aryyli- tai aralkyy-
 liyhdisteeksi XCl.

Kaavio 20



Yhdisteet, joissa R^5 on dimetyylihydroksimetyyli, X' on jodi ja R^1 ja R^3 merkitsevät klooria, voidaan valmistaa kaavion 21 mukaisesti. Etyyli-4-aminobentsoaatti jodataan metyleenikloridin ja veden 50:50-suhteisessa seoksessa natriumbikarbonaatin läsnä ollessa, jolloin saadaan yhdiste (XCII). Tämä aine liitetään syanuurikloridiin, sitten sekundäärinen amiini alkyloidaan analogisella tavalla kaavion 1 tavan kanssa, jolloin saadaan XCIII.

Yhdistettä XCIII käsitellään 5 ekvivalentilla MeMgBr:a, jolloin saadaan haluttu kaavan (XCIV) mukainen aine.

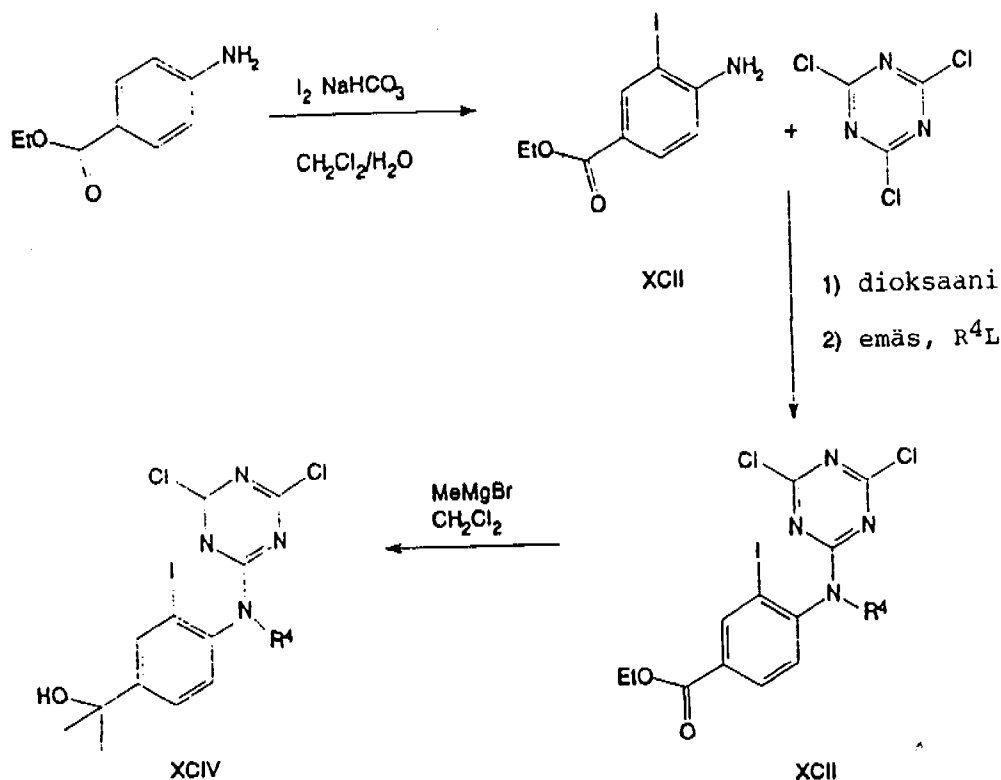
Kaavio 21

5

10

15

20



25

30

35

Kaaviossa 22 kuvataan kaavan (I) mukaisten yhdisteiden synteesi, jossa kaavassa $Y = N$, $Z = CR^2$ ja R^3 on COR^{25} , $CH(OH)R^{25}$ tai $C(OH)R^{25}R^{25a}$. Kaavan (XCVI) mukainen esteri voidaan muuttaa kaavan (C) mukaiseksi amidiksi käsittelemällä kaavan $HN(OR^a)R^b$ mukaisella amiinilla, jossa R^a ja R^b merkitsevät alemmaa alkyyliä (edullisesti Me:ä), trialkyyialumiinireagenssin (edullisesti $Me_3Al:n$) läsnäollessa inertissä liuottimessa, edullisesti aromaattisessa hiilivedyssä (esim. bentseenissä) tai eetteriliuottimessa (esim. tetrahydrofuraanissa), kuten tekniikan tasolla esitetään (vrt. J.I. Levin, E. Tuross, S.M. Weinreb, Synthetic Communications 12: 989 - 993 (1982)). Kaavan (C)

mukaiset amidit voidaan muuttaa kaavan (CI) mukaisiksi ketoneiksi käsittelemällä organolitiumreagenssilla $R^{25}Li$ tai organomagnesiumhalogenidilla $R^{25}MgX$, jossa $X = Cl, Br$ tai I , inertissä liuottimessa, edullisesti eetteriliuottimessa (esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa), kuten tekniikan tasolla esitetään (vrt. S. Nahm ja S.M. Weinreb, Tetrahedron Letters 22: 3815 - 3818 (1981)).

Vaihtoehtoisesti kaavan (CI) mukaiset ketonit voidaan valmistaa kaavan (XCV) mukaisista hapoista käsittelemällä organolitiumreagenssilla $R^{25}Li$ epäorgaanisen suolan (edullisesti siirtymämetallihalogenidin (esim. $CeCl_3 \cdot n$)) läsnä ollessa inertissä liuottimessa (edullisesti eetteriliuottimessa (esim. tetrahydrofuraanissa), kuten tekniikan tasolla esitetään (vrt. Y. Ahn ja T. Cohen, Tetrahedron Letters 35: 203 - 206 (1994)).

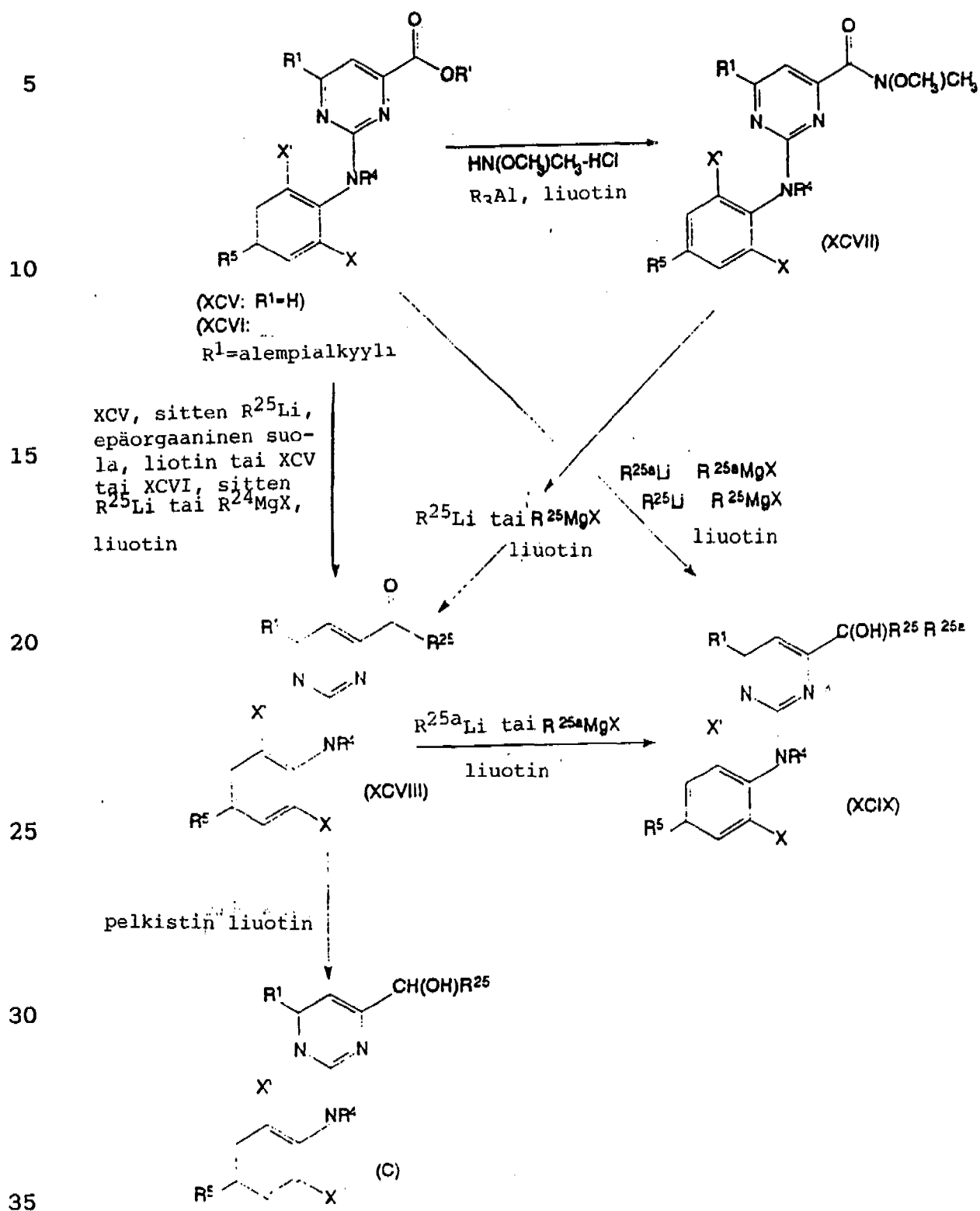
Vaihtoehtoisesti kaavan (XCVI) mukaiset esterit voidaan muuttaa suoraan kaavan (XCVIII) mukaisiksi ketoneiksi reaktiolla organolitiumreagenssin $R^{25}Li$ tai organomagnesiumhalogenidin $R^{25}MgX$ kanssa, jolloin $X = Cl, Br$ tai I , inertissä liuottimessa (edullisesti eetteriliuottimessa, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa) lämpötiloissa, jotka vaihtelevat $-100\text{ }^{\circ}C$:sta $150\text{ }^{\circ}C$:seen (edullisesti $-78\text{ }^{\circ}C$:sta $80\text{ }^{\circ}C$:seen) (vrt. J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985, s. 433 - 434).

Kaavan (XCVIII) mukaiset ketonit voidaan muuttaa kaavan (XCIX) mukaisiksi alkoholeiksi reaktiolla organolitiumreagenssin $R^{25a}Li$ tai organomagnesiumhalogenidin $R^{25a}MgX$ kanssa, jolloin $X = Cl, Br$ tai I , inertissä liuottimessa (edullisesti eetteriliuottimessa (esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa) lämpötiloissa, jotka vaihtelevat $-100\text{ }^{\circ}C$:sta $150\text{ }^{\circ}C$:seen (edullisesti $-78\text{ }^{\circ}C$:sta $80\text{ }^{\circ}C$:seen) (vrt. edellä March-viite, s. 434 - 435).

Vaihtoehtoisesti kaavan (XCVI) mukaiset esterit voidaan muuttaa kaavan (XCIX) mukaisiksi alkoholeiksi reaktiolla organolitiumreagenssin $R^{25a}Li$ tai organomagnesiumhalogenidin $R^{25a}MgX$ kanssa, jolloin

X = Cl, Br tai I, inertissä liuottimessa (edullisesti eetteriliuottimessa, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa) lämpötiloissa, jotka vaihtelevat -100 °C:sta 150 °C:seen (edullisesti -78 °C:sta 100 °C:seen), edullisesti käyttäen ylimäärää organometallireagenssia (vrt. edellä March-viite, s. 434 - 435). Tässä viimeisessä tapauksessa $R^{25} = R^{25a}$. Kaavan (XCVIII) mukaiset ketonit voidaan muuttaa kaavan (C) mukaisiksi alkoholeiksi käsittelemällä pelkistimellä inertissä liuottimessa. Tällaisia pelkistimiä ovat näihin kuitenkin rajoittumatta alkalimetallialumiinihydridit, edullisesti litiumalumiinihydridi, alkalimetalliboorihydridit (edullisesti natriumboorihydridi), alkalimetallitrialkokksialumiinihydridit (kuten litiumtri-t-butokksialumiinihydridi), dialkyyli-alumiinihydridit (kuten di-isobutyylialumiinihydridi), boraani, dialkyyliboraanit (kuten di-isoamyliboraani), alkalimetallitrialkyyliboorihydridit (kuten litiumtrietyliboorihydridi). Inerttejä liuottimia ovat mm. alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, eetteriliuottimet (kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani), aromaattiset tai ei-aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Reaktiolämpötilat pelkistystä varten vaihtelevat noin -78 °C:sta noin 200 °C:seen, edullisesti noin 0 °C:sta noin 120 °C:seen. Alan ammattimies tuntee pelkistimen ja liuottimen valinnan, joka on esitetty edellä mainitussa March-viitteessä (Advanced Organic Chemistry, s. 1 093 - 1 110).

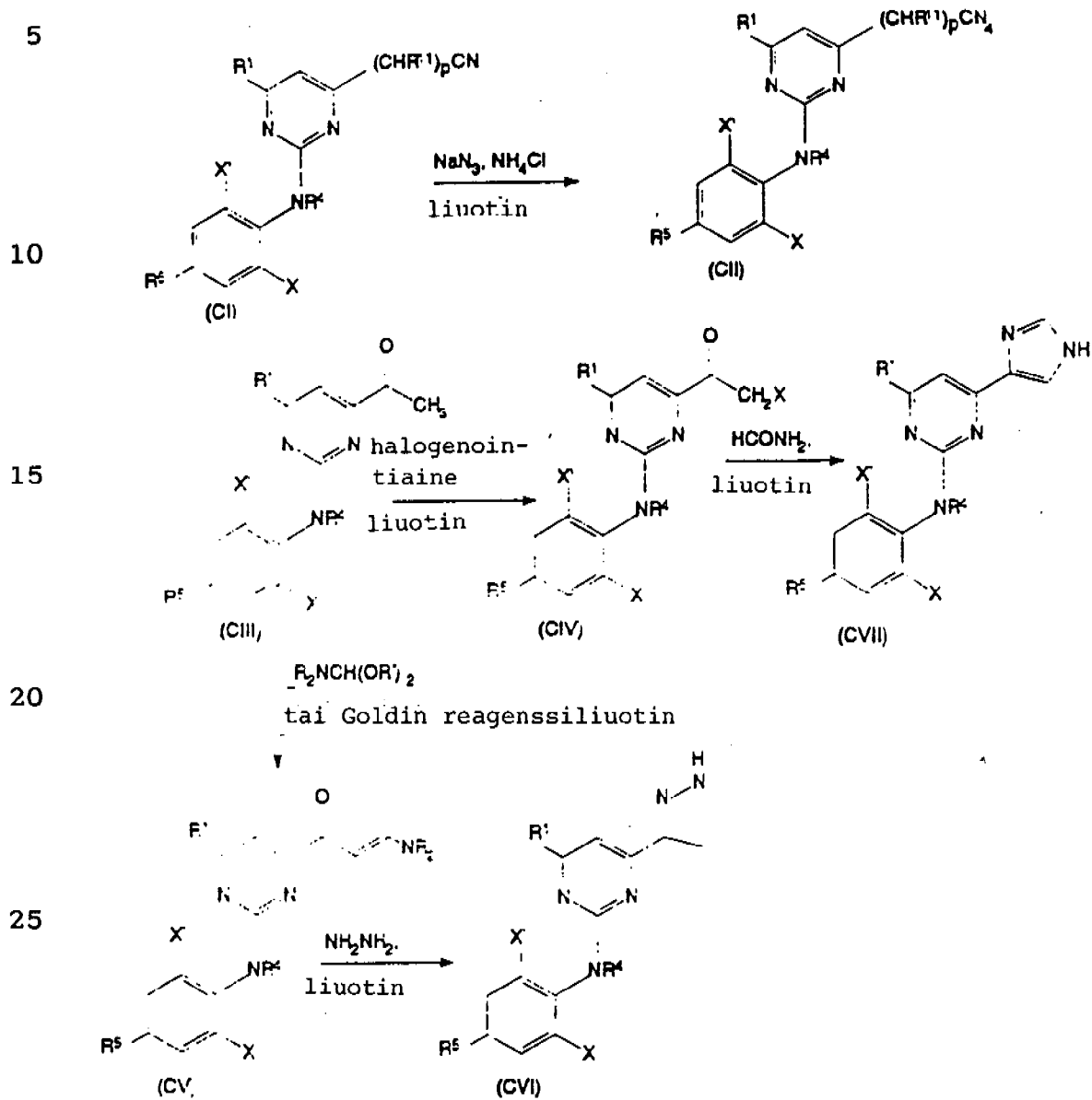
Kaavio 22



Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa kaaviossa 23 esitetyillä menetelmillä. Kaavan (CI) (kaava I, jossa $Z = CR^2$, $Y = N$, $R^3 = (CHR^{11})_pCN$) mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan natriumatsidin ja ammoniumkloridin kanssa polaarisessa liuottimessa korkeissa lämpötiloissa (edullisesti 70 - 150 °C), jolloin saadaan kaavan (CII) mukainen tetratsoli, kuten tekniikan tasolla esitetään (vrt. R.N. Butler, Tetrazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry; A.R. Katritzky, C.W. Rees, toim.; (New York: Pergamon Press, 1984), s. 828 - 832). Tällaisia polaarisia liuottimia voivat olla dialkyyliformamidit (edullisesti N,N-dimetyyliformamidi), dialkyyliasetamidit (edullisesti N,N-dimetyyliasetamidi), sykliset amidit (edullisesti N-metyylypyrrolidinoni), dialkyylisulfoksidit (edullisesti dimetyylisulfoksidi) tai dioksaani. Kaavan (CIII) (kaava I, jossa $Y = N$, $Z = CR^2$ ja $R^3 = COCH_3$) mukaista yhdistettä voidaan käsitellä halogenointiaineella inertissä liuottimessa, jolloin saadaan kaavan (CIV) mukainen halogeeniketoni. Tällaisia halogenointiaineita ovat mm. bromi, kloori, jodi, N-halogeenisukkinimidit (esim. N-bromisukkinimidi), N-halogeeniftalimidit (esim. N-bromiftalimidi) tai N-tetrasubstituoidut ammoniumperbromidit (esim. tetraetyyliammoniumperbromidi) (vrt. edellä March-
viite, Advanced Organic Chemistry, s. 539 - 531; S. Kajigaeshi, T. Kakinami, T. Okamoto, S. Fujisaki, Bull. Chem. Soc. Japan 60: 1159 - 1160 (1987) ja siinä mainitut viitteet). Inerttejä liuottimia ovat mm. alemmat halogeenihiilivedyt, joissa on 1 - 6 hiiltä ja 2 - 6 halogeenia (edullisesti dikloorimetaani tai dikloorietaani), dialkyylietterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, sykliset eetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti dioksaani) tai aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä. Kaavan (CIV) mukaiset halogeeniketoni voidaan muuttaa kaavan (CVII) mukaisiksi imidatsoleiksi käsittelemällä formamidilla inertin liuottimen kanssa tai sitä ilman, kuten

- tekniikan tasolla esitetään (H. Brederick ja G. Theilig, Chem. Ber. 86: 88 - 108 (1953)). Vaihtoehtoisesti kaavan (CIII) mukaiset ketonit voidaan muuttaa vinylogisiksi ami-
- 5 (alempialkyyli)asetaalien (esim. N,N-dimetyyliformamididi-
metyyliasetaalin) tai Goldin reagenssin ((dimetyyliamino-
metyleeniaminometyleen)dimetyyliammoniumkloridin) kanssa
inertissä liuottimessa emäksen kanssa tai sitä ilman, ku-
ten tekniikan tasolla esitetään (vrt. J.T. Gupton, S.S.
- 10 Andrew, C. Colon, Synthetic Communications 12: 35 - 41
(1982); R.F. Abdulla, K.H. Fuhr, J. Organic Chem. 43:
4248 - 4250 (1978)). Tällaisia inerttejä liuottimia ovat
mm. aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä,
alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, dialkyy-
- 15 lieetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, tai sykliset eette-
rit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti dioksaani). Täl-
laisia emäksiä voivat olla tertiäärinen amiini, alkalime-
tallihydridi (edullisesti natriumhydridi), aromaattinen
amiini (edullisesti pyridiini) tai alkalimetallikarbonaat-
- 20 ti tai alkoksidi. Vinylogiset amidit (CV) voidaan konden-
soida hydratsiinin kanssa inertissä liuottimessa, jolloin
muodostuu kaavan (CVI) mukaisia pyratsoleja, kuten tekni-
kan tasolla esitetään (vrt. G. Sarodnick, Chemische
Zeitung 115: 217 - 218 (1991); Y. Lin, S.A. Lang, J. Hete-
- 25 rocyclic Chem. 14: 345 (1977); E. Stark et al., Chemische
Zeitung 101: 161 (1977); J.V. Greenhill, Chem. Soc.
Reviews 6: 277 (1977)). Tällaisia inerttejä liuottimia
ovat aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6 - 10 hiiltä,
alemmat alkyylialkoholit, joissa on 1 - 6 hiiltä, dialkyy-
- 30 lieetterit, joissa on 4 - 10 hiiltä, tai sykliset eette-
rit, joissa on 4 - 10 hiiltä (edullisesti dioksaani).

Kaavio 23



Tämän keksinnön mukaiset puriinit ja 8-atsapurii-
nit syntetisoidaan helposti noudattaen kaavioissa 24 ja 25

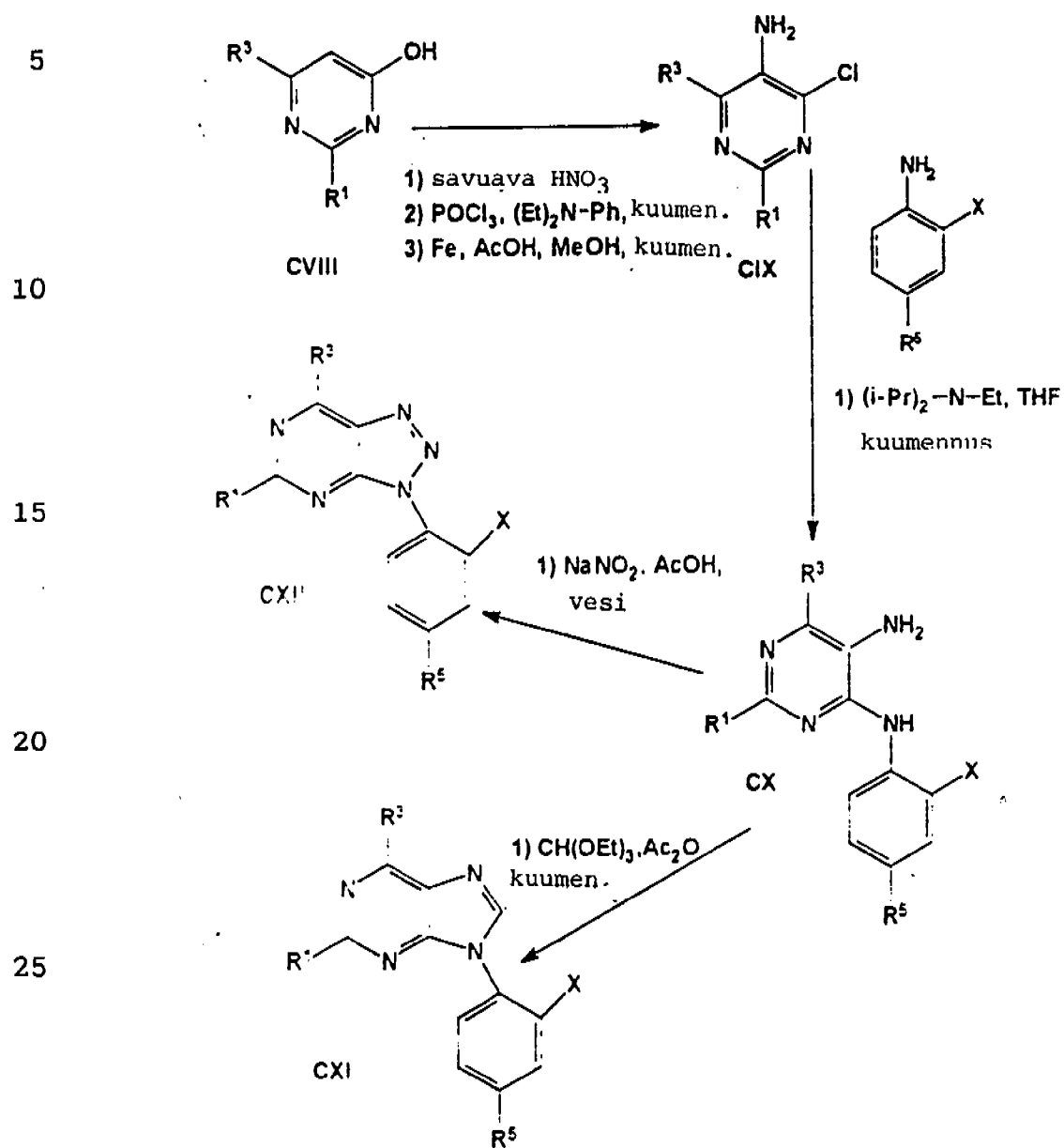
esitettyjä menetelmiä. Puriini (CXI) johdetaan sopivasti substituoidusta pyrimidiinistä (CVIII). Trisubstituoitu hydroksipyrimidiini nitrataan tavanomaisissa olosuhteissa käyttäen savuavaa typpihappoa. Hydroksiyhdisteen konver-

5 sion jälkeen kloorijohdannaiseksi käsittelemällä fosfori-
oksikloridilla nitroryhmä pelkistettiin rautajauheella etikkahapossa ja metanolissa, jolloin saatiin aminopyrimi-

10 diini (CIX). Yhdiste CIX saatetaan reagoimaan sopivasti substituoidun aniliinin kanssa emäskatalyytin läsnä olles-

sa, jolloin saadaan anilinopyrimidiini (CX), joka sitten muutettiin halutuksi puriiniksi (CXI) reaktiolla trietyyliortoformaatin kanssa etikkahappoanhydridissä. Haluttu 8-atsapuriini voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena yhdistettä CX reaktiolla natriumnitriitin kanssa etikkahapossa.

Kaavio 24

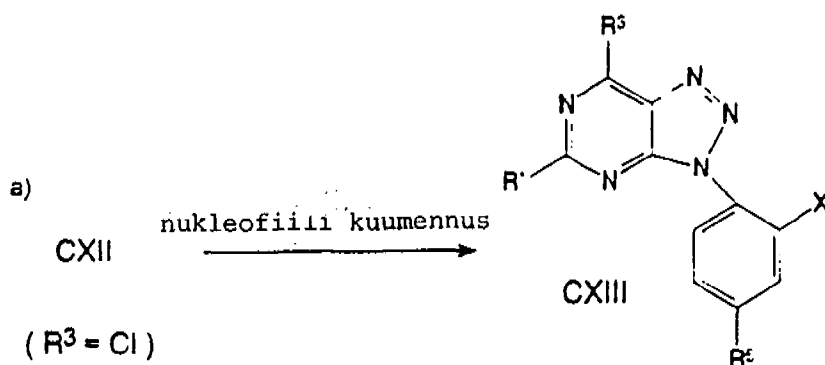


Jos puriinin R^3 on klooriryhmä, tästä substituentista voidaan edelleen valmistaa muita R^3 -substituentteja, kuten kaaviossa 25 on esitetty. Yhdiste (CXII), jossa R^3 on kloori, saatetaan reagoimaan nukleofiilin kanssa

inertin liuottimen kanssa tai sitä ilman lämpötiloissa, jotka vaihtelevat 20 °C:sta 200 °C:seen, jolloin aikaan-
saadaan 8-atsapuriinin (CXIII) muodostus. Samalla tavalla
sopivasti substituoidun puriinin (CXI) R³ voidaan muuttaa
5 muiksi funktionaaliseksi ryhmäksi, jolloin saadaan puriini
(CXIV), joilla on haluttu substituutiotyyppi. Samoin
jos R¹ on klooriryhmä, se voidaan muuttaa toiseksi funk-
tionaaliseksi ryhmäksi reaktiolla sopivan nukleofiilin
kanssa. Nukleofiilejä ovat mm. amiini-, hydroksi- tai
10 merkaptoyhdisteet tai niiden suolat.

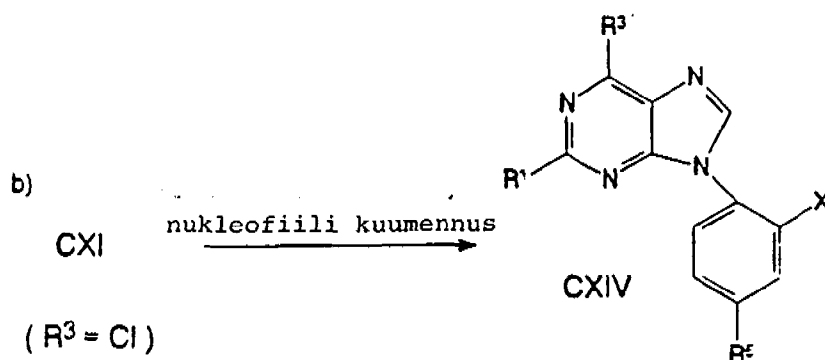
Kaavio 25

15



20

25



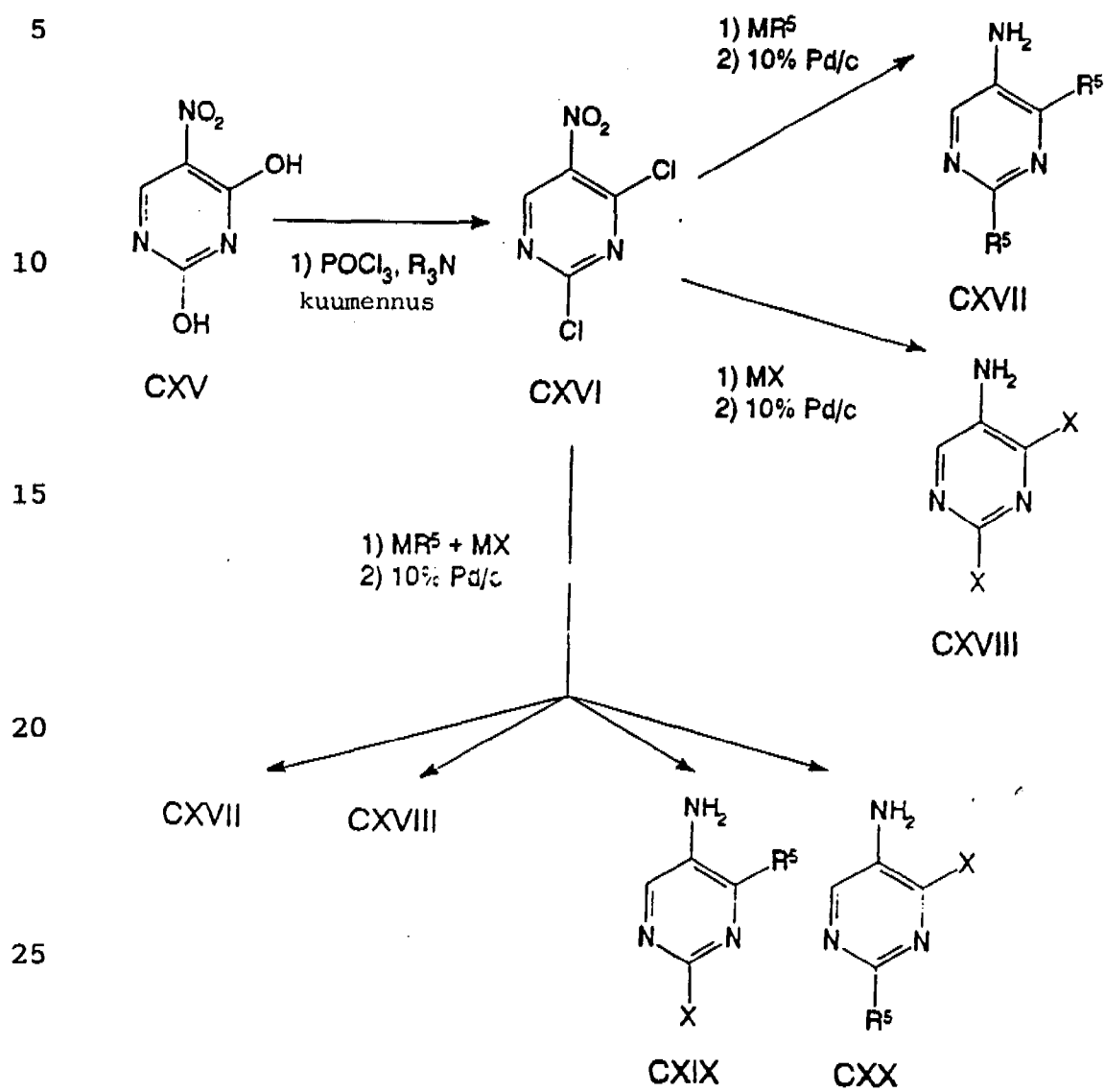
30

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa J, K ja/tai
L merkitsevät N:ä, kuten (CXXVII), (CXXVIII), (CXXIX) tai
35 (CXXX), valmistettiin kaavioiden 26 ja 27 mukaisesti. Kaa-

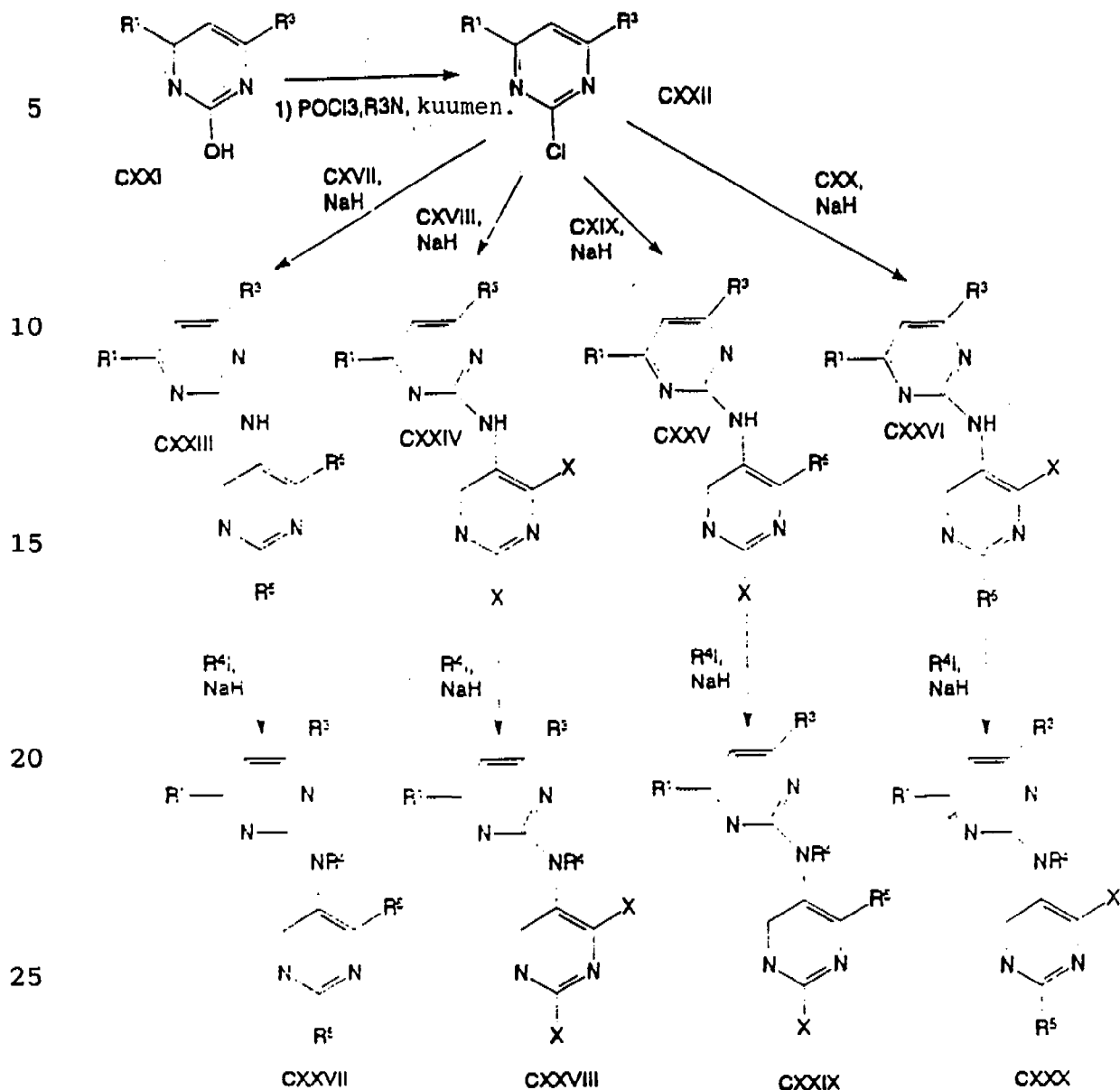
van (I) mukaisen yhdisteen alemman rengasheterosyklin valmistus on esitetty kaaviossa 26. 2,4-dihydroksi-5-nitropyrimidiini (CXV) muutettiin ensin diklooriyhdisteeksi (CXVI) käsittelemällä fosforioksikloridilla. Sen jälkeen
 5 yhdiste (CXVI) muutettiin symmetrisesti bis-substituoiduiksi pyrimidiineiksi, (CXVII) ja (CXVIII), reaktiolla sopivien R^5 - tai X-ryhmäradikaalien, MR^5 ja vastaavasti MX, kanssa, jolloin M on metalliatomi. On selvää, että kaavan
 (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^5 :llä ja X:llä on sama määritelmä, kuuluvat tämän keksinnön piiriin. Menetelmä epä-
 10 symmetrisesti bis-substituoitujen yhdisteiden (CXIX) ja (CXX) muodostamiseksi käsittää yhdisteen (CXVI) käsittelyn ekvimolaarisilla määrillä MR^5 :ä ja X:ä, jolloin muodostuu tuotteiden, (CXVII), (CXVIII), (CXIX) ja (CXX), tilastollinen jakauma, jotka tuotteet voidaan puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Tämän keksinnön mukaiset halutut (N-pyrimidino-N-alkyyli)aminopyrimidiinit valmistettiin kaavion 27 mukaisesti. Sopivasti substituoitu 2-hydroksipyrimidiini (CXXI)
 20 muutettiin 2-klooripyrimidiiniksi (CXXII) käsittelemällä fosforioksikloridilla. Välituote-(N-pyrimidino)aminopyrimidiinit, (CXXIII), (CXXIV), (CXXV) ja (CXXVI), valmistettiin käsittelemällä yhdistettä (CXXII) sopivalla 5-amino-
 25 pyrimidiinillä, yhdisteellä (CXVII), (CXVIII), (CXIX) ja vastaavasti (CXX), emäksen, kuten NaH:n, läsnä ollessa. Yhdisteiden (CXXIII), (CXXIV), (CXXV) ja (CXXVI) aminoryhmien yksinkertaisella alkyloinnilla käsittelemällä R^4I :lla ja natriumhydridillä saatiin halutut (N-pyrimidino-N-alkyyli)aminopyrimidiinit, (CXXVII), (CXXVIII), (CXXIX) ja
 30 (CXXX).

Kaavio 26



Kaavio 27



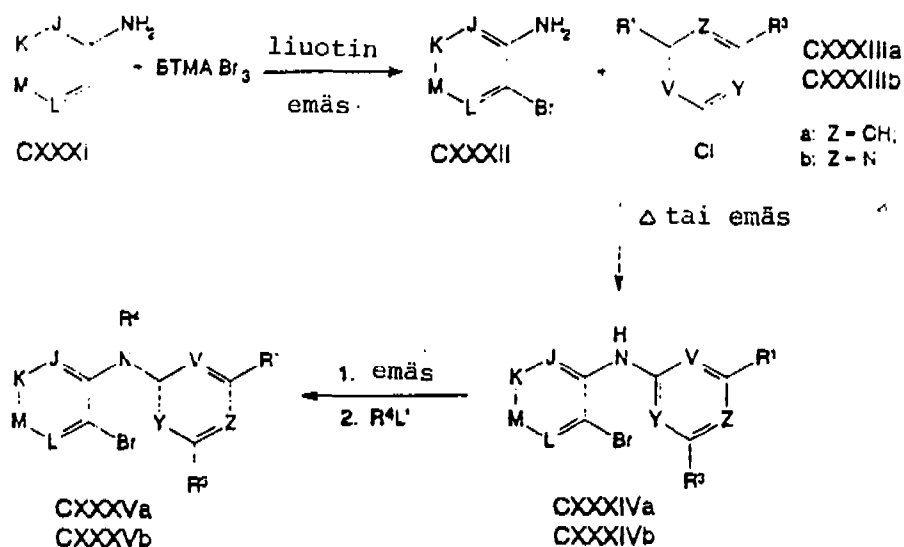
Tämän keksinnön mukaiset (N-heterosykli-N-alkyyli)aminopyrimidiinit tai N-heterosykli-N-alkyyli)amino-
 triatsiinit voidaan myös valmistaa kaavion 28 mukaisesti. Kaupallisesti saatavissa olevat aminosubstituoidut heterosyklit (CXXXI) voidaan bromata käyttäen tetrasubstitu-
 oitua ammoniumtribromidia, edullisesti bentsyyli-
 trimetyyliammoniumtribromidia (BTMA Br_3), jolloin saadaan sopi-

vasti substituoitu o-bromiaminoheterosykli (CXXXII). Tällaiset reaktiot toteutetaan inertissä liuottimessa, kuten alemmissa alkoholeissa tai halogeenihiilivedyissä, joissa on 1 - 4 hiiltä ja 1 - 4 halogeenia, niin että läsnä on emästä, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbo-

5 naatteja. Sen jälkeen yhdiste (CXXXII) liitetään substituoituun pyrimidiiniin tai triatsiiniin (CXXXIII), jolloin muodostuu (N-heterosykli)aminopyrimidiini (CXXXIVa) tai (N-heterosykli)aminotriatsiini (CXXXIVb). Sen jälkeen

10 yhdistettä (CXXXIVa tai b) alkyloidaan edelleen emäksen läsnä ollessa, jolloin saadaan tavoitteena ollut (N-heterosykli-N-alkyyli)aminopyrimidiini (CXXXVa) tai vastaavasti (N-heterosykli-N-alkyyli)aminotriatsiini (CXXXVb).

Kaavio 28



Keksinnön mukaisia yhdisteitä ja niiden synteesejä on edelleen valaistu seuraavilla esimerkeillä ja valmistuksilla. Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita.

Esimerkki 1

5 N-(2-bromi-4-metyylifenyyli)-N-metyyli-4,6-dime-
tyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

4,6-dimetyyli-2-hydroksipyrimidiiniin (37,1 g),
joka oli jäädytetty jäähauteessa, lisättiin hitaasti
10 fosforioksidikloridia (60 ml) ja seosta sekoitettiin
0 °C:ssa 15 minuuttia ja kuumennettiin palautusjäädyttä-
en 23 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöti-
laan, kaadettiin hitaasti jäähän ja uutettiin dietyyli-
eetterillä (20 x 100 ml). Yhdistetyt eetterikerrokset
15 kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä,
jolloin saatiin luonnonvalkoinen kiteinen kiinteä aine
(19,77 g). Jäljelle jääneelle aineelle suoritettiin vettä
kevyempi neste/nesteuutto käyttäen dietyylieetteriä 19,5
tunnin aikana, jolloin saatiin lisää luonnonvalkoista ki-
20 teistä kiinteää ainetta (3,53 g) väkevöinnin jälkeen.
Saatiin yhteensä 23,31 g 2-kloori-4,6-dimetyylipyrimidiiniä (saanto 55 %).

Osa B:

Liukseen, jonka muodosti osan A tuote (2,0 g)
25 etyleeniglykolissa (80 ml), lisättiin 2-bromi-4-metyyli-
aniliinia (2,6 g, 1 ekv.) ja seosta kuumennettiin palau-
tusjäädyttäen 4,5 tuntia. Kun oli jäädytetty huoneen-
lämpötilaan, seosta jakoutettiin vedellä (200 ml) ja
etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Etyyliasetattikerrokset
30 yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magne-
siumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin
ruskea kiinteä aine (4,92 g). Tämä tuote puhdistettiin
silikageeli-60-kolonnilla käyttäen 25-%:ista etyyliase-
taattia heksaaneissa eluenttina. Välituote, N-(2-bromi-4-
35 metyyllifenyyli)-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini (3,29 g)

saatiin vaaleankullanruskeina hienoina kiteinä (saanto 80 %).

Osa C:

5 Osan B tuotteeseen (1,0 g), joka oli kuivassa tetrahydrofuraanissa (40 ml), lisättiin kalium-tert-butoksidia 2-metyyli-2-propanolissa (1,0 M, 6,8 ml) ja jodime-
taanissa (1,0 ml, 5 ekv.). Seosta sekoitettiin 72 tuntia huoneenlämpötilassa. Kun oli jakoutettu vedellä (50 ml)
10 käyttäen etyyliasetaattia (2 x 100 ml), etyyliasetaatti-kerrokset yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivat-
tiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin keltainen neste (1,06 g). Raakatuote puhdistettiin
15 silikageeli-60-kolonnilla käyttäen 15-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa eluenttina. Otsikon yhdiste, joka oli vapaana emäksenä, saatiin paksuna keltaisena
nesteena (0,89 g, saanto 85 %). Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{16}BrN_3$: % C 54,92; % H 5,27; % N 13,72; % Br 26,09. Todettu: % C 54,61; % H 5,25; % N 13,55; % Br 26,32.

20 Vetykloridisuola valmistettiin käyttäen vedetöntä vetykloridia dietyylieetterissä; sp. 120 - 121 °C.

Esimerkki 2

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

25 **Osa A:**

Seosta, jonka muodostivat esimerkin 1 osan A tuote (2,01 g, 14,01 mmol) ja 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliini (3 g, 14,10 mmol) etyleeniglykolissa (20 ml), kuumentettiin palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Kun oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan ja jakoutettu etyyliasetaatilla
30 (200 ml) ja vesipitoisella natriumhydroksidilla (1 M, 50 ml), orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivat-
tiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5-%:ista etyyliasetaattia heksaa-

neissa, jolloin saatiin 2-N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-4,6-dimetyylipyrimidiiniamiini (3,28 g).

Osa B:

Osan A tuotetta (1,64 g, 5,12 mmol) käsiteltiin natriumhydridillä (60 % öljyssä, 0,41 g, 10,25 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) 25 °C:ssa 15 minuuttia ja lisättiin jodimetaania (0,82 ml, 13 mmol). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 90 tuntia ja jakouutettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja vedellä (30 ml). Vettä uutettiin lisäerällä etyyliasetaatia (60 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 8-%:ista etyyliasetaatia heksaaneissa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,4 g) vapaana emäksenä.

Vapaa emäs liuotettiin eetteriin (10 ml) ja käsiteltiin vedettömän vetykloridin liuoksella eetterissä (1 M, 6 ml). Saostunut kiinteä aine otettiin talteen ja kuivattiin tyhjössä (sp. 163 - 164 °C).

Esimerkki 3

N-(2-bromi-4-etyylifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

2-bromi-4-asetyyliasetanilidi (2 g, 7,81 mmol) liuotettiin trifluorietikkahappoon (20 ml) ja lisättiin trietyylisilaania (2,8 ml, 17,5 mmol). Seos lämpeni ja sitä sekoitettiin jäädyttämättä 4 tuntia. Sen jälkeen se tehtiin emäksiseksi väk. NH_4OH :lla ja NaHCO_3 :lla ja uutettiin EtOAc :lla (2 x 100 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös oli > 90-%:isen puhtasta ja se käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

Osa B:

Käyttäen osan A tuotetta ja esimerkissä 1 esitettyä menetelmää saatiin haluttu yhdiste hyvällä saannolla.

Esimerkki 4

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

5 Seosta, jonka muodostivat 2,4-dikloori-6-metyyli-pyrimidiini (4 g, 24,54 mmol), morfoliini (2,14 ml, 24,54 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiini (4,52 ml) etanolissa (60 ml), sekoitettiin 0 °C:ssa 3 tuntia, 25 °C:ssa 24 tuntia, ja sen jälkeen refluksoitiin 1 tunti.

10 Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ja vesip. natriumhydroksidilla (1 M, 50 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös uudelleenkitetyttiin etyyliasetaatista/heksaanista, jolloin

15 saatiin 2-kloori-4-morfolino-6-metyylipyrimidiini (3,8 g).

Osa B:

Osan A tuotetta (1 g, 4,67 mmol) ja 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliinia (1 g, 4,67 mmol) kuumennettiin

20 palautusjäähdyttäen etyleeniglykolissa (6 ml) 1,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seosta jakouutettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja vesip. natriumhydroksidilla (1 M, 20 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin kiertohaihduttimella.

25 Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 25-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa, jolloin saatiin 2-N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli-4-morfolino-6-metyylipyrimidiiniamiini (1,5 g).

Osa C:

30 Osan B tuotetta (1,0 g, 2,56 mmol) käsiteltiin natriumhydridillä (60 % öljyssä, 0,15 g, 3,75 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) 25 °C:ssa 20 minuutin ajan, minkä jälkeen lisättiin jodietaania (0,32 ml, 4 mmol). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 24 tuntia ja kuumennettiin

35 palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Jakouutettiin etyyliasetaa-

tilla (100 ml) ja vedellä (20 ml), minkä jälkeen orgaaninen uute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 12-%:ista etyyliasettaattia heksaaneissa, jolloin

5 saatiin otsikon yhdiste (0,94 g) vapaana emäksenä.

Edellä mainitun otsikon yhdisteen vetykloridisuola valmistettiin liuottamalla isolaatti eetteriin (10 ml) ja käsittelemällä vedettömällä vetykloridilla eetterissä (1 M, 4 ml). Saostunut kiinteä aine otettiin talteen ja

10 kuivattiin tyhjössä (sp. 219 - 222 °C).

Esimerkki 5

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

15 Liuokseen, jonka muodostivat 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliini (6 g, 28,2 mmol) ja syaaniamidi (4,7 g, 112,08 mmol) liuotettuina etyyliasettaattiin (100 ml) ja etanoliin (13 ml), lisättiin vetykloridia eetterissä (1 M, 38 ml, 38 mmol) ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 1 tunti.

20 Reaktioseoksen tilavuutta pienennettiin 75 ml:lla tislamalla. Jäännöstä kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia ja jäähdyttämisen jälkeen lisättiin eetteriä (120 ml). Saostunut kiinteä aine, 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyliguanidiniumvetykloridi, otettiin talteen ja kuivattiin

25 (10,4 g) ja käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman puhdistusta.

Osa B:

30 Seosta, jonka muodostivat osan A tuote (5,0 g, 13,47 mmol), kaliumkarbonaatti (1,86 g, 13,47 mmol) ja 2,4-pentaanidioni (2,8 ml, 27,28 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (35 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta jakouutettiin etyyliasetaatilla (120 ml) ja vesip. natriumhydroksidilla (0,5 M, 100 ml). Vesipitoista kerrosta uutettiin

35 lisäerällä etyyliasettaattia (120 ml) ja yhdistetyt orgaa-

niset uutteen pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivat-
tiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin
silikageelillä eluoiden 8-%:isella etyyliasetaatilla hek-
saaneissa, jolloin saatiin 2-N-(2-bromi-4-(1-metyylietyy-
5 li)fenyyli)-4,6-dimetyylipyrimidiiniamiini (3,37 g).

Osa C:

Osasta B eristetty tuote (3,0 g, 9,37 mmol) alky-
loitiin natriumhydridillä ja jodietaanilla tetrahydrofu-
raanissa analogisella tavalla esimerkin 4 osassa C kuva-
10 tun tavan kanssa. Otsikon yhdiste eristettiin vapaana
emäksenä (2,88 g).

Vetykloridisuola valmistettiin analogisella taval-
la esimerkin 4 tavan kanssa käyttäen vetykloridia eette-
rissä, jolloin saatiin kiinteä aine, sp. 151 - 153 °C.

15 Esimerkki 6

N-etyyli-N-(2-bromi-4-(2-metoksietyyli)fenyyli)-4-
morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

4-hydroksietyylianiiliiniin (16,55 g, 0,12 mol),
20 joka oli pyridiinin (23 ml, 0,29 mol) ja CH_2Cl_2 :n (100 ml)
seoksessa, joka oli jäähdytetty 0 °C:seen, lisättiin ase-
tyylikloridia (18,8 ml, 0,26 mol) tipoittain. Seosta se-
koitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia ja 25 °C:ssa 48 tuntia ja
sitten se lisättiin kylläiseen NaHCO_3 -liuokseen (100 ml).
25 CH_2Cl_2 erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja
puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromato-
grafoitiin silikageelillä käyttäen 25-%:ista 1:1-suhteis-
ta EtOAc:n ja heksaanien seosta, jolloin saatiin tuote
(24 g, saanto 90 %).

30 Osa B:

4-asetoksietyyliasetanilidi bromattiin julkaisussa
Org. Synth. Coll. Vol I, 111 kuvatun menetelmän mukaises-
ti, jolloin anilidi (14 g, 63 mmol) liuotettiin jääetik-
kaan (70 ml) ja lisättiin tipoittain bromia (4 ml,
35 77,4 mmol). Saatua liuosta sekoitettiin 25 °C:ssa 60 tun-

tia. Sen jälkeen lisättiin natriumsulfiittiliuosta (20 ml) ja sitten H_2O :a (200 ml) ja saostunut bromidi erotettiin suodattamalla. Suodosta laimennettiin edelleen H_2O :lla (300 ml) ja jäähdytettiin, jolloin saatiin lisäerä bromidia. Eristettyä bromidia kuumennettiin palautusjäähdyttäjän HCl -liuoksessa (6 M, 100 ml) 2 tuntia ja saatu seos neutraloitiin kiinteällä $NaHCO_3$:lla ja uutettiin $EtOAc$:lla (2 x 160 ml kumpikin). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1:1-suhteista $EtOAc$:n ja heksaanien seosta, jolloin saatiin tuote (2,8 g) 20 %:n saannolla kahdelle vaiheelle laskettuna.

Osa C:

2-bromi-4-hydroksietyylianiiliini (1,6 g, 7,3 mmol) ja 2-kloori-4,6-dimetyylipyrimidiini (1,1 g, 7,3 mmol) saatettiin reagoimaan etyleeniglykolissa (6 ml) refluksoiden 1,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seosta jakouutettiin $EtOAc$:lla (100 ml) ja $NaOH$ -liuoksella (0,5 M, 25 ml). Vesipitoista kerrosta uutettiin lisäerällä $EtOAc$:a (50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1:1-suhteista $EtOAc$:n ja heksaanien seosta, jolloin saatiin tuote (1,3 g) 64 %:n saannolla.

Osa D:

Osan C tuote (1,39 g, 4,77 mmol) liuotettiin kiuvaan CH_2Cl_2 :iin (30 ml) ja lisättiin 3,4-dihydro-2H-pyraania (1,65 ml, 11,98 mmol) ja sen jälkeen väk. rikkihappoa (väk. H_2SO_4 , 0,2 ml). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 60 tuntia ja lisättiin kiinteää K_2CO_3 :a (1 g) ja sitten kylläistä $NaHCO_3$:a (50 ml). Seosta jakouutettiin $EtOAc$:lla (120 ml) ja $NaHCO_3$ -liuoksella (20 ml). $EtOAc$ pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Kuivattua raakatuotetta, joka oli liuotettu kui-

vaan THF:iin (15 ml), käsiteltiin natriumhydridillä (60 % öljyssä, 380 mg) 25 °C:ssa 15 minuuttia ja sitten lisättiin jodietaania (1 ml, 9,45 mmol). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 12 tuntia ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia. Sitten sitä jakouutettiin EtOAc:lla (120 ml) ja H₂O:lla (20 ml). EtOAc pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 15-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin tuote (1,6 g) 78 %:n saannolla kahdelle vaiheelle laskettuna.

Osa E:

Osan D tuote liuotettiin MeOH:iin (20 ml) ja lisättiin väk. H₂SO₄:a (0,4 ml) ja sen jälkeen HCl:a eetterissä (1 M, 1,5 ml). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 2 tuntia, reaktio pysäytettiin kiinteällä K₂CO₃:lla (1 g) ja jakouutettiin EtOAc:lla (100 ml) ja NaHCO₃-liuoksella (30 ml) ja NaOH-liuoksella (2 ml, 2 M). H₂O-kerrosta uutettiin lisäerällä EtOAc:a (60 ml) ja yhdistetyt EtOAc-uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 40-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin tuote (1,23 g) 95 %:n saannolla.

Osa F:

Osan E tuotetta (720 mg, 2,06 mmol) käsiteltiin NaH:llä (60 % öljyssä, 120 mg, 3 mmol) THF:ssa (10 ml) 0 °C:ssa 5 minuuttia ja 25 °C:ssa 15 minuuttia. Lisättiin jodimetaania (0,25 ml, 4 mmol) ja saatua seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 20 tuntia. Reaktioseosta jakouutettiin EtOAc:lla (100 ml) ja H₂O:lla (25 ml). EtOAc pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin tuote (680 mg) (saanto 91 %), joka muutettiin vetykloridi-suolaksi käsittelemällä 1 M HCl/eetterillä, sp. 117 - 118,5 °C.

Esimerkki 7**N-etyyli-N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4-morfolinyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini**

5 Liuosta, jonka muodosti esimerkin 4 vapaa emäs
 (1,4 g, 3,34 mmol) liuotettuna tetrahydrofuraaniin (15 ml)
 -78 °C:ssa, käsiteltiin n-butyylilitiumilla (1,6 M hek-
 saaneissa, 3,3 ml, 3,7 mmol). Sekoitettiin 15 minuuttia,
 minkä jälkeen lisättiin tipoittain jodin (1,0 g, 4 mmol)
 10 liuos tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja seosta sekoitettiin
 -78 °C:ssa vielä 30 minuuttia, ennen kuin lämmitettiin
 25 °C:seen. Reaktioseosta jakouutettiin etyyliasetaatilla
 (100 ml) ja natriumbisulfiittiliuoksella (kyll., 20 ml).
 Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, suolaliuoksella,
 15 kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoi-
 tiin silikageelillä käyttäen 15-%:ista etyyliasetaattia
 heksaaneissa eluenttina, jolloin saatiin otsikon yhdiste
 (0,9 g) kiinteänä aineena, sp. 96 - 98 °C.

Esimerkki 8

20 **N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(2-tienyyli)-2-pyrimidiiniamiini**

Osa A:

2-klooripyrimidiini (2,0 g) liuotettiin dietyyli-
 eetteriin (50 ml) ja jäähdytettiin -30 °C:seen. Lisättiin
 hitaasti metyyllilitiumin liuos eetterissä (1,4 molaaris-
 25 ta, 15 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin -30 °C:ssa 30
 minuuttia, sitten 0 °C:ssa vielä 30 minuuttia. Lisättiin
 etikkahapon (jääetikka, 1,2 ml), veden (0,5 ml) ja tetra-
 hydrofuraanin (5 ml) seos reaktion pysäyttämiseksi. Sen
 jälkeen lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsoki-
 30 nonia (4,79 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml) ja reaktiose-
 oksen annettiin sekoittua 5 minuuttia huoneenlämpötilas-
 sa. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin natriumhy-
 droksidin vesiliuosta (3 M, 50 ml) ja reaktioseoksen an-
 nettiin sekoittua 10 minuuttia. Orgaaninen kerros erotet-
 35 tiin ja pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatil-

la. Liuotin poistettiin tyhjössä ja saatu jäännös kromatografoitiin silikageelillä (liuotin: 30 % etyyliasetaatia heksaaneissa; R_f 0,4), jolloin saatiin 2-kloori-4-metyylipyrimidiini (1,4 g), sp. 48 - 50 °C.

5 **Osa B:**

Tiofeeniin (0,66 g), joka oli kuivassa eetterissä 825 ml) 0 °C:ssa, lisättiin n-butyylilitiumia heksaaneissa (1,6 M, 2,7 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia. Kun oli jäähdytetty -30 °C:seen, lisättiin
10 hitaasti 2-kloori-4-metyylipyrimidiinin (1,0 g) liuos eetterissä (10 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin -30 °C:ssa 30 minuuttia ja 0 °C:ssa vielä 30 minuuttia, ennen kuin reaktio pysäytettiin etikkahapon (jääetikka, 0,45 ml), veden (0,5 ml) ja tetrahydrofuraanin (1,0 ml)
15 seoksella. Lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonia (1,77 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 minuuttia, sitten jäähdytettiin 0 °C:seen ennen kuin lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta (3 M, 50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin ja saatu raakatuoteöljy kromatografoitiin silikageelillä (30 % etyyliasetaatia heksaaneissa; R_f 0,55), jolloin saatiin 2-kloori-4-metyyli-6-(2-tienyyli)pyrimidiini (0,21 g). Analyysi,
25 laskettu: % C 51,46; % H 3,33; % N 13,33. Todettu: % C 51,77; % H 3,35; % N 12,97.

Osa C:

2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliinia (0,26 g) ja 2-kloori-4-metyyli-6-(2-tienyyli)pyrimidiiniä (0,21 g), jotka olivat etyleeniglykolissa, kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin natriumhydroksidin vesiliuoksella (10 %, 3 x 100 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin. Liuotin poistettiin, jolloin saatiin ruskea raakatuoteöljy, joka puhdistettiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista etyyliase-
35

taattia heksaaneissa (R_f 0,5) eluenttina, jolloin saatiin N-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-4-metyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyrimidiiniamiini (0,1 g) kiinteänä aineena, sp. 98 - 101 °C. Massaspektr. (NH_3 -CI/DDIP): 390 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 **Osa D:**

Osan C tuote (0,1 g) lisättiin hitaasti natriumhydridin (50 mg) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa, minkä jälkeen lisättiin jodietania (0,1 g) ja seosta refluksoitiin 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin vettä (0,5 ml). Liuotin haihdutettiin ja raakatuote otettiin talteen etyyliasetaattiin, pestiin vedellä (3 x 50 ml) ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin ja raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyhtäen 10-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa (R_f 0,5), jolloin saatiin otsikon yhdiste (70 mg) vapaana emäksenä.

Tämän aineen HCl-suola valmistettiin käyttäen edellä selostettua menetelmää; sp. 95 - 97 °C; massaspektri (NH_3 -CI/DDIP): 417 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{BrS}\cdot\text{HCl}$: % C 53,10; % H 5,09; % N 9,51. Todettu: % C 53,78; % H 5,22; % N 9,10.

Esimerkki 9

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-syklopropyylimetyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini)

Otsikon yhdiste valmistettiin analogisesti esimerkiksi 2 kanssa käyttämällä 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliinia (4,0 g) ja 2-kloori-4,6-dimetyylipyrimidiiniä osassa A, jolloin saatiin haluttu pyrimidiiniamiinivälituote, massaspektr. (NH_3 -CI/DDIP): 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Käyttämällä (bromimetyyli)syklopropania tämän saman esimerkin osassa B saatiin haluttu aine, massaspektr. (NH_3 -CI/DDIP): 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Valmistettiin tämän vapaan emäksen vetykloridisuola, sp. 146 - 148 °C.

Esimerkki 10

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-propargyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Käyttämällä 2-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)anilino)-4,6-dimetyylipyrimidiiniä ja käyttämällä propargyylikloridia esimerkissä 9 eristettiin otsikon yhdiste vapaana emäksenä. Massaspektr. ($\text{NH}_3\text{-Cl/DDIP}$): 358 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Valmistettiin vapaan emäksen vetykloridisuola.

Esimerkki 11

N-etyyli-N-(2-jodi-4-(2-metoksietyyli)fenyyli)-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini, vetykloridi

Osa A:

4-hydroksietyylianiliini jodattiin analogisella tavalla esimerkissä 6 kuvatun tavan kanssa yhdistettynä julkaisussa Tet. Lett. 33: 373 - 376 (1992) selostetun tavan kanssa. Aniliini (2 g, 14,58 mmol) liuotettiin CH_3CN :iin (25 ml) ja lisättiin H_2O :a (15 ml), joka sisälsi NaHCO_3 :a (1,68 g, 20 mmol). Seos jäähdytettiin 12 - 15 °C:seen lisäämällä jäätä ja lisättiin jodia (3,9 g, 15,35 mmol). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 16 tuntia ja sitten sitä jakoutettiin EtOAc:lla (100 ml) ja NaOH-liuoksella (20 ml, 1 M). EtOAc pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1:1-suhteista EtOAc:n ja heksaanien seosta, jolloin saatiin 1,8 g tuotetta, saanto 47 %.

Osa B:

Osan A tuote (6,3 g, 23,94 mmol) liuotettiin EtOAc:n (100 ml) ja EtOH:n (10 ml) seokseen ja lisättiin syaaniamidia (4,7 g, 112,5 mmol) ja sen jälkeen HCl:a eetterissä (31 ml, 1 M). Kolvi varustettiin tislauispäällä ja 50 ml liuottimesta tislattiin pois. Jäljelle jäänyt seos laimennettiin EtOH:lla (15 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttämisen 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin Et_2O :a (100 ml) ja saostunut suola pestiin EtOAc:lla ja

kuivattiin, jolloin saatiin tuote (4,5 g) 55 %:n saannolla.

Osa C:

5 Osan B guanidiniumsuolaa (8,53 g, 24,95 mmol), kaliumkarbonaattia (3,84 g, 27,72 mmol) ja 2,4-pentaanidionia (9 ml, 42,65 mmol) kuumennettiin palautusjäähdyttämällä DMF:ssä (70 ml) 16 tuntia. Reaktioseosta jakouutettiin EtOAc:lla (150 ml) ja H₂O:lla (50 ml) ja orgaaninen kerros pestiin H₂O:lla (2 x 80 ml), suolaliuoksella, kuivat-
10 tiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1:1-suhteista EtOAc:n ja heksaanien seosta, jolloin saatiin tuote (2,8 g) 30 %:n saannolla.

Osa D:

15 Osan C tuotteeseen (3,3 g, 8,93 mmol), joka oli CH₂Cl₂:ssa (60 ml) ja 3,4-dihydro-2H-pyraanissa (3,1 ml, 22,7 mmol), lisättiin väk. H₂SO₄:a (0,5 ml) ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 16 tuntia. Lisättiin vielä erä H₂SO₄:a (0,2 ml) ja sekoittamista jatkettiin 3 tuntia. Li-
20 sätettiin EtOAc:a (100 ml) ja kylläistä NaHCO₃:a (100 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesipitoista kerrosta uutettiin lisää erällä EtOAc:a (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uut-
teet pestiin NaHCO₃:lla, suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromato-
25 grafoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin tuote (1,2 g) 31 %:n saannolla.

Osa E:

30 Osan D tuote liuotettiin kuivaan THF:iin (15 ml) ja lisättiin NaH:ä (60 % öljyssä, 220 mg, 5,5 mmol). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 15 minuuttia ja lisättiin jodietaan-
ia (0,5 ml, 5,7 mmol). Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 16
tuntia ja sitten kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 2 tun-
tia. Sen jälkeen reaktiotuotetta jakouutettiin EtOAc:lla
35 (100 ml) ja H₂O:lla (30 ml). Orgaaninen kerros pestiin suo-

laliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 10-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin tuote (1,1 g). Tämä aine liuotettiin MeOH:iin (20 ml). Lisättiin HCl:a eetterissä (3 ml, 1 M) ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 2 tuntia. Sen jälkeen sitä jakouutettiin EtOAc:lla (100 ml) ja NaOH:lla (30 ml, 1 M). EtOAc pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta.

Osa F:

Osan E tuotetta (950 mg, 2,4 mmol), joka oli kuivassa THF:ssa (10 ml), käsiteltiin NaH:llä (60 % öljyssä, 140 mg, 3,5 mmol), sekoitettiin 25 °C:ssa 15 minuuttia ja lisättiin 0,25 ml jodietaania (4 mmol). Saatua seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 16 tuntia ja sitten jakouutettiin EtOAc:lla (100 ml) ja H₂O:lla (20 ml). Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin tuote (500 mg), joka muutettiin vetykloridisuolaksi tavalliseen tapaan, sp. 129 - 131 °C.

Esimerkki 12

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

Esimerkin 8 vaiheen A tuotteelle (0,2 g) ja 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliinille suoritettiin kytkentäreaktio käyttäen samaa menetelmää kuin esimerkin 8 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4-metyyli-2-pyrimidiiniamiini (0,7 g) viskoosina öljynä; massaspektr. (NH₃-CI/DDIP): 307 (M+H).

Osa B:

Osan A tuote alkyloitiin jodietaanilla käyttäen samaa menetelmää kuin esimerkin 8 osassa D on kuvattu,

jolloin saatiin haluttu N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-2-pyrimidiiniamiini (0,3 g) vapaana emäksenä.

5 Tämän aineen vetykloridisuola valmistettiin tavalliseen tapaan; sp. 145 - 147 °C. Massaspektri (NH₃-CI/DDIP): 334 (M+H)⁺.

Esimerkki 13

10 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(N-metyyli-2-hydroksietyyliamino)-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

15 Liuosta, jonka muodostivat 2,4-dikloori-6-metyyli-pyrimidiini (1,0 g) ja 2-(metyyliamino)etanolli (0,4 g) etanolissa (50 ml), refluksoitin 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin raakatuotejäännös, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5-%:ista metanolia kloroformissa, jolloin saatiin 2-kloori-4-metyyli-6-(N-metyyli-2-hydroksietyyliamino)pyrimidiini (370 mg). Massaspektr. (NH₃-CI/DDIP): 202 (M+H)⁺.

20 Osa B:

Osan A tuotteen hydroksyyli-ryhmä suojattiin metoksimetyylieetterinä (MOM-eetteri) käyttäen N,N-di-(1-metyylietyyli)etyyliamiinia ja bromimetyylimetyylieetteriä (0,35 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa, jolloin saatiin 25 suojattu addukti (310 mg, massaspektr. 246 (M+H)⁺), joka käytettiin ilman puhdistusta.

Osa C:

30 Suojatulle MOM-eetterille suoritettiin kytkentäreaktio 2-bromi-4-(1-metyylietyyli)aniliinin kanssa käyttäen esimerkin 8 osan C menetelmää. Näissä olosuhteissa metoksimetyylisuojarahmā myös poistettiin, jolloin saatiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4-metyyli-6-(N-metyyli-2-hydroksietyyliamiini)-2-pyrimidiiniamiini (massaspektr. NH₃-CI/DDIP 379 (M+H)⁺). Tämä hydroksyyli-ryhmä suojattiin uudelleen seuraavia reaktioita varten kuten osassa 35

B on kuvattu (massaspektr. MOM-eetterille ($\text{NH}_3\text{-Cl/DDIP}$): $453 (\text{M}+\text{H})^+$. Alkylointi jodietaanilla toteutettiin käyttäen esimerkin 8 osan D menetelmää. MOM-eetteristä poistettiin suojaus sekoittamalla huoneenlämpötilassa metanolin (5 ml) ja kloorivetyhapon (1 M, 5 ml) seoksessa 24 tuntia. Käsit-

5

telyn ja eristämisen jälkeen saatiin otsikon yhdiste vapaana emäksenä.

Vetykloridisuola valmistettiin käyttäen kuvattua menetelmää. Suuren erotuskyvyn omaava massaspektri:

10

Esimerkki 14

N-etyyli-N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4-tiomorfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini, S-oksidi

Haluttu tuote saatiin esimerkin 22 tuotteen natriumperjodaattihapetuksella julkaisun J.H. Bushweller et al., J. Org. Chem. 54: 2404 (1989) menetelmän mukaisesti.

15

Esimerkki 15

N-(2-bromi-4-(isopropoksi)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

20

Osa A:

2-bromi-4-isopropoksianiliinin synteesi toteutettiin käyttäen 4-isopropoksianiliinin bromausmenetelmää, joka on selostettu julkaisussa Kajigaeshi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 61: 597 - 599 (1988). Aniliinia, 1 ekv.

bentsyyli-4-trimetyyliammoniumtribromidia ja 2 ekv. kalsiumkarbonaattia sekoitettiin huoneenlämpötilassa MeOH:n ja CH_2Cl_2 :n liuoksessa (2:5) tunnin ajan. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös otettiin talteen H_2O :een ja sen jälkeen tätä seosta uutettiin kolme kertaa CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin ruskea öljy, joka puhdistettiin silikageelillä käyttäen 15-%:ista EtOAc:a heksaaneissa ($R_f = 0,43$).

25

30

Osa B:

Otsikon yhdiste saatiin käyttäen esimerkin 1 osien B - C menetelmää ja käyttämällä osan A aniliinia.

Esimerkki 16

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini

Natriumhydridiin (60 % öljyssä, 0,24 g, 6,0 mmol), joka oli suspendoitu vedettömään THF:iin (10 ml), lisättiin morfoliinia (0,52 g, 6,0 mmol) sekoittaen; reaktioseos lämmitettiin refluksointilämpötilaan ja sekoitettiin 1 tunti. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja lisättiin 2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiiniä (2,0 g, 5,1 mmol). Sekoittamista jatkettiin 26 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos kaadettiin 1 N NaOH-liuokseen, sekoitettiin ja uutettiin kolme kertaa EtOAc:lla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Suoritettiin pylväskromatografointi (Et_2O), jolloin saatiin otsikon yhdiste kiinteänä aineena (900 mg, saanto 39 %); sp. 145 °C; NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): d 7,5 (d, 1H, J = 1), 7,2 (dd, 1H, J = 7,1), 7,1 (d, 1H, J = 7), 6,8 (br s, 1H), 4,3 - 4,15 (m, 1H), 3,9 - 3,3 (m, 11H), 3,1 - 3,0 (m, 1H), 2,9 (septetti, 1H, J = 7), 1,3 (d, 6H, J = 7), 1,15 (t, 3H, J = 7); analyysi ($C_{21}H_{27}BrN_4O_2$), laskettu: C 56,38; H 6,08; N 12,52; Br 17,86; todettu: C 56,07; H 6,05; N 12,29; Br 18,08.

Esimerkki 17

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(4-morfolinyylimetyyli)-2-pyrimidiiniamiini

Liuosta, jonka muodosti N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini (750 mg, 1,72 mmol) vedettömässä THF:ssä (1,4 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa typpi-atmosfäärissä. Lisättiin tipoitain boraanin

liuos THF:ssa (1 M, 3,6 ml, 3,6 mmol). Sen jälkeen reaktioseos lämmitettiin refluksointilämpötilaan ja sekoitettiin 20 tuntia. Kun oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, lisättiin hitaasti etikkahappoa (3,5 ml) ja seos kuumentettiin refluksointilämpötilaan ja sekoitettiin 30 minuuttia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty ympäristön lämpötilaan, se kaadettiin 3 N NaOH-liuokseen, sekoitettiin ja uutettiin kolme kertaa EtOAc:lla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännökselle suoritettiin pylväskromatografointi (EtOAc), jolloin saatiin otsikon yhdiste öljynä (300 mg, saanto 39 %, R_f 0,3): NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, $J = 7$), 7,15 (d, 1H, $J = 7$), 6,5 (s, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 3,8 - 3,6 (m, 7H), 3,5 - 3,3 (m, 2H), 2,9 (septetti, 1H, $J = 7$), 2,55 - 2,35 (br m, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 1,3 (d, 6H, $J = 7$), 1,2 (t, 3H, $J = 7$); Cl-HRMS: laskettu: 433,1603 (M+H), todettu: 433,1586.

Esimerkki 18

Metyyli-2-((2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti

Natriumhydridiin (60 % öljyssä, 4,8 g, 120 mmol), joka oli THF:ssa (150 ml) ympäristön lämpötilassa typpi-atmosfäärissä, lisättiin metyyli-2-((2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)amino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaattia (42,8 g, 118 mmol) annoksittain 30 minuutin aikana. Kun kaasun kehitys oli lakannut, lisättiin jodietäania (31,2 g, 16 ml, 200 mmol) yhtenä annoksena ja reaktioseosta kuumentettiin varovasti palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, reaktio pysäytettiin varovasti vedellä ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä kaksi kertaa, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja suodatettiin. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy. Öljylle suoritettiin

pylväskromatografointi (Et₂O:heksaanit, 1:1), jolloin saatiin kaksi fraktiota: (1) metyyli-2-((2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)amino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti (4,6 g, saanto 11 %, R_f = 0,8) ja (2) otsikon tuote (20 g, R_f = 0,7) raakatuoteöljynä. Otsikon tuote uudelleenkiteytettiin heksaaneista ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteä aine (18,0 g, saanto 39 %); sp. 81 - 82 °C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,5 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 7), 7,15 (d, 1H, J = 7), 7,1 (s, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 4,05 - 3,75 (m, 4H), 2,95 (septetti, 1H, J = 7), 2,3 (br s, 3H), 1,3 (d, 6H, J = 7), 1,25 (t, 3H, J = 7); CI-HRMS: laskettu: 392,0974 (M+H), todettu: 392,0960.

Esimerkki 19

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-metyylipiperatsinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini

Käyttäen analogista menetelmää esimerkissä 16 käytetyn menetelmän kanssa mutta käyttämällä 4-metyylipiperatsiinia saatiin haluttu tuote; sp. 81 - 82 °C.

Esimerkki 20

N-(2-bromi-4-(2-hydroksietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Hydroksyylin THP-suojaryhmä poistettiin käyttäen HCl:a eetterituotteessa, kuten aikaisemmin on kuvattu, jolloin päädyttiin otsikon yhdisteeseen; sp. 58 - 60 °C.

Esimerkki 21

N-etyyli-N-(2-metoksi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

Käyttäen esimerkin 1 menetelmää ja 2-amino-5-metyylifenolia saatiin sekundäärinen amiinivälituote.

Osa B:

Haluttu tuote saatiin kaksoismetyloimalla amino- ja fenoliryhmät käyttäen ylimäärää natriumhydridiä ja jodime-
taania THF:ssä.

Esimerkki 22

N-etyyli-N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4-tiomorfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Haluttu yhdiste saatiin käyttäen esimerkin 11 jodausten menetelmää ja esimerkissä 4 kuvattua yleistä synteesiä; sp. 51 - 53 °C.

Esimerkki 23

N-[2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli]-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini

10 **Osa A:**

Metyylimagnesiumbromidia (300 mmol, 3 M eetterissä, Aldrich) lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jonka muodosti syanuurikloridi (12,9 g, 69,9 mmol) CH₂Cl₂:ssa (300 ml) ja jossa käytettiin N₂:ä suojakaasuna -20 °C:ssa, ja sekoittamista jatkettiin -20 °C:ssa 4,5 tuntia. Lisättiin tipoittain vettä (36 ml) pitäen reaktiolämpötila samalla alle -15 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja lisättiin magnesiumsulfaattia (40 g). Sen annettiin seistä tunnin ajan. Reaktioseos suodatettiin ja liuotin poistettiin, jolloin jäljelle jäi keltainen kiinteä aine (11,06 g). Tämä aine puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (CH₂Cl₂, piidioksidi), jolloin saatiin 2,4-dikloori-6-metyyli-s-triatsiini valkoisena kiinteänä aineena (7,44 g) 65 %:n saannolla.

25 **Osa B:**

2,4-dikloori-6-metyyli-s-triatsiinia (3 g, 18,29 mmol), 2-bromi-N-etyyli-4-isopropyylianiliinia (6,07 g, 25,07 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinia (3,2 g, 25,07 mmol), jotka olivat dioksaanissa (60 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen käyttäen N₂:ä suojakaasuna kolme tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännös puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (CH₂Cl₂, piidioksidi), jolloin saatiin tuote (4,58 g) kirkkaana öljynä 68 %:n saannolla.

Osa C:

Osan B tuote (500 mg, 1,35 mmol) liuotettiin dioksaaniin (20 ml) käyttäen N_2 :ä suojakaasuna huoneenlämpötilassa ja lisättiin morfoliinia (247 mg, 2,84 mmol) yhtenä annoksena. Sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 17 tuntia. Reaktioliuotin tislattiin pois ja jäännöstä trituroitiin etyyliasetaatilla/heksaanilla (1:3). Trituroitu aine puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (EtOAc/heksaani, 1:3, piidioksidi). Tuote saatiin talteen kirkkaana öljynä (550 mg) 97 %:n saannolla. $C_{19}H_{26}N_3OBr$.

Esimerkki 24

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(hydroksimetyyli)-2-pyrimidiiniamiini

Esimerkin 18 tuotetta ja litiumboorihydridiä (1,5 ekv.) sekoitettiin kuivassa THF:ssä käyttäen typpeä suojakaasuna 50 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin kolme kertaa $CHCl_3$:lla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin tuote lähes kvantitatiivisella saannolla vaaleankeltaisena öljynä.

Esimerkki 25

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(metoksimetyyli)-2-pyrimidiiniamiini

Esimerkin 24 tuotteeseen ja natriumhydridiin (1,1 ekv.), jotka olivat kuivassa THF:ssä, lisättiin käyttäen typpeä suojakaasuna jodimetaania (1,1 ekv.) ja neljän tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin H_2O :een ja uutettiin kolme kertaa $CHCl_3$:lla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Aine puhdistettiin kromatografialla silikageelillä käyttäen 10-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy ($R_f = 0,37$).

Esimerkki 26

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

5 2-bromi-4-isopropyylianiliini (8,9 g, 42 mmol) ja
6-hydroksi-4-metyyli-2-tiometyylipyrimidiini (5 g, 32
mmol) yhdistettiin käyttäen N_2 :ä suojakaasuna ja kuumen-
nettiin 190 °C:ssa 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin
huoneenlämpötilaan. Jäännös puhdistettiin käyttäen flash-
10 kromatografiaa (CH_2Cl_2 /MeOH, 25:1, piidioksidi), jolloin
saatiin 9,16 g (saanto 89 %) valkoista kiinteää ainetta.

Osa B:

Osan A tuotetta (6 g, 18,6 mmol) ja fosforioksi-
kloridia (20 ml, 214 mmol) refluksoitiin käyttäen N_2 :ä suo-
15 jakaasuna 15 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen-
lämpötilaan, kaadettiin hitaasti jäähän (200 g), sekoitet-
tiin noin 30 minuuttia, kunnes jää oli sulanut, ja vesipi-
toista seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml).
Yhdistettyjä orgaanisia uutteita käsiteltiin vedellä
20 (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin vedettö-
mällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja puhdistettiin
strippauksella, jolloin jäljelle jäi 6,1 g kyllänsäkeä
öljyä. Tämä aine puhdistettiin käyttäen flash-kromatogra-
fiaa (CH_2Cl_2 /heksaani, 1:1, piidioksidi), jolloin saatiin
25 4,48 g (saanto 70 %) kirkasta öljyä.

Osa C:

Osan B tuotteeseen (4,3 g, 12,65 mmol), joka oli
dimetyyliformamidissa (30 ml), lisättiin käyttäen N_2 :ä suo-
jakaasuna natriumhydridiä (658 mg, 16,45 mmol, 60-%:inen
30 dispersio öljyssä) pieninä erinä. Kun lisäys oli suoritet-
tu, sekoittamista jatkettiin 4 tuntia huoneenlämpötilassa.
Reaktioseokseen lisättiin vettä (100 ml) ja sitä uutettiin
etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistettyjä orgaanisia
uutteita käsiteltiin vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella
35 (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natri-

umsulfaatilla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin jäljelle jäi 4,8 g kullanruskeaa öljyä. Tämä aine puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (EtOAc/heksaani, 1:6, silikageeli), jolloin saatiin 4,4 g (saanto 95 %) öljyä.

Osa D:

Osan C tuotetta (2 g, 5,4 mmol) ja natriumtiometoksidia (558 mg, 7,6 mmol), jotka olivat dioksaanissa (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä käyttäen N_2 :ä suojakaasuna (20 tuntia). Liuotin tislattiin ja jäännös puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (CH_2Cl_2 /heksaani, 1:1, piidioksidi), jolloin saatiin 1,86 g (saanto 91 %) kirkasta öljyä. Analyysi: MS (NH_3 -CI/DDIP): 380 (M+H)⁺.

Esimerkki 27

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiiniamiini, S-dioksidi

Esimerkin 26 tuotteeseen (1,8 g = 4,8 mmol), joka oli CH_2Cl_2 :ssa (100 ml), lisättiin käyttäen N_2 :ä suojakaasuna 3-klooriperbentsoehappoa (3,16 g, 14,67 mmol, 80 - 85-%:isen puhdasta) pieninä erinä ja lisäyksen jälkeen sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Reagoimaton peroksidi kulutettiin käyttäen 10-%:ista natriumsulfiittia (5 ml) ja reaktioseos laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (150 ml), minkä jälkeen pestiin 5-%:isella natriumbikarbonaatilla (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin jäljelle jäi 2,19 g keltaista öljyä. Tämä aine puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (CH_2Cl_2 , piidioksidi), jolloin saatiin 1,6 g öljyä (saanto 79 %). MS (NH_3 -CI/DDIP): 412 (M+H)⁺.

Esimerkki 28**N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiiniamiini, S-oksidi**

Esimerkin 26 tuotteeseen (770 mg, 2 mmol), joka oli
 5 metanolissa (200 ml), lisättiin natriumperjodaattia
 (648 mg, 3 mmol) vedessä (10 ml) yhtenä annoksena ja reaktio-
 seosta refluksoitiin 28 tuntia. Reaktioliuotin tislattiin
 pois ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla
 (200 ml) ja vedellä (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin
 10 ja sitä käsiteltiin suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen
 kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin
 ja puhdistettiin strippauksella, jolloin jäljelle
 jäi 820 mg kullanuskeaa jäännöstä. Tämä aine puhdistettiin
 käyttäen flash-kromatografiaa (EtOAc/heksaani, 1:1,
 15 piidioksidi), jolloin saatiin 570 mg (saanto 71 %) öljyä.
 MS (NH₃-CI/DDIP): 396 (M+H)⁺.

Esimerkki 29**N-[2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli]-N-etyyli-4-metyyli-6-bentsyylioksi-1,3,5-triatsin-2-amiini**

20 Bentsyylialkoholia (197 mg, 1,82 mmol, 1,2 ekv.)
 lisättiin hitaasti liuokseen, jonka muodosti NaH (73 mg
 60-%:ista dispersiota, 1,82 mmol) kuivassa DMF:ssa, ja
 sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Sitten li-
 sätettiin osan B tuote (560 mg, 1,52 mmol) ja saatua seosta
 25 sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen
 reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin kolme kertaa
 etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesi-
 umsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raa-
 katuoteöljy kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen
 30 20-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa liuottimena, jol-
 loin saatiin otsikon yhdiste. C₂₂H₂₅N₄OBr, laskettu: C
 55,46; H 5,46; N 11,76; todettu: C 55,30; H 5,41; N 12,02.

Esimerkki 30

N-[2-jodi-4-dimetyylihydroksimetyylifenyyli]-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini

Osa A:

5 Etyyli-4-aminobentsoaattia (5,0 g, 30,27 mmol) ja natriumbikarbonaattia (3,81 g, 45,40 mmol, 1,5 ekv.) lisättiin 50:50-suhteiseen metyleenikloridin ja veden seokseen. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin hitaasti I₂:a (11,53 g, 45,40 mmol, 1,5 ekv.). Reaktioseoksen an-

10 nettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 72 tuntia. Sen jälkeen kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros pestiin metyleenikloridilla. Kaikki orgaaniset aineet yhdistettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Saatu öljy kromatogra-

15 foitiin piidioksidilla käyttäen 30-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa liuottimena, jolloin saatiin etyyli-3-jodi-4-aminobentsoaatti. C₉H₁₀NO₂I MS 292 (M+H)⁺ 309 (M+NH₄)⁺.

Osa B:

20 Osan A tuote (1,0 g, 3,4 mmol) lisättiin liuokseen, jota sekoitettiin ja jonka muodosti NaH (0,21 g, 5,2 mmol) 25 ml:ssa kuivaa DMF:a, ja annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin etyylijodidia (0,8 g, 5,2 mmol) ja seoksen annettiin se-

25 koittua 24 tuntia. Sitten reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Raakatuotteena oleva aine kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen 30-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa liuottimena, jolloin saatiin etyyli-3-jodi-4-(N-etyyli)-

30 aminobentsoaatti. C₁₁H₁₄NO₂I MS 320 (M+H)⁺.

Osa C:

35 Osan B tuote (0,32 g, 1,0 mmol) liuotettiin dioksaaniin ja lisättiin hitaasti syanuurikloridia (0,18 g, 1,0 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämisen 4 tuntia, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia,

sitten kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raakatuotteena oleva aine kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen 10-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa liuottimena, jolloin saatiin N-[2-jodi-4-etyylikarboksylaatti]-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini. $C_{14}H_{13}N_4O_2Cl_2I$ MS 467 (M+H)⁺.

Osa D:

Osan C tuote (0,26 g, 0,6 mmol) liuotettiin 20 ml:aan metyleenikloridia ja jäähdytettiin -20 °C:seen. Lisättiin hitaasti metyyylimagnesiumbromidia (3 molaarista eetterissä, 0,9 ml, 0,33 g, 3,0 mmol, 5 ekv.). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 4 tuntia, sitten kaadettiin veteen ja kerrokset erotettiin. Vesipitoista kerrosta uutettiin metyleenikloridilla ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raakatuotteena oleva aine kromatografoitiin silikaagelillä käyttäen 30-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa liuottimena, jolloin saatiin otsikon yhdiste. $C_{15}H_{18}N_4OICl$ MS 453 (M+H)⁺.

Esimerkki 31

N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-allyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Sp. 109 - 112 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{21}H_{27}N_4IO$ HCl: teoria: C 48,99; H 5,48; N 10,88; I 24,65; Cl 6,89. Todettu: C 48,81; H 5,43; N 10,59; I 24,67; Cl 6,86.

Esimerkki 32

N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-kloori-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Guanidiinia (39,5 mmol raakatuotetta, joka oli saatu käsittelemällä vastaavaa guanidiniumsuolaa K_2CO_3 :lla), 15 ml (118 mmol) etyyliasetoasetaattia ja 2,0 g (14,47 mmol) K_2CO_3 :a kuumennettiin palautusjäähdyttämällä.

120 ml:ssa absoluuttista etanolia 100 tuntia. Sen jälkeen liuotin tislattiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 40-%:ista EtOAc:a heksaaneissa eluenttina, jolloin saatiin 4 g tuotetta, saanto 27 %
5 kolmelle vaiheelle.

Edellä esitetyssä reaktiossa saatu 4-hydroksipyrimidiini (2,47 g, 6,69 mmol) liuotettiin 20 ml:aan POCl₃:a ja sekoitettiin 25 °C:ssa 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jäähän, sekoitettiin 30 minuuttia ja uutettiin
10 100 ml:lla EtOAc:a. EtOAc-uute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 1,64 g vastaavaa 4-klooripyrimidiiniä (saanto 63 %).

15 1,6 g (4,13 mmol) edellä saatua 4-klooripyrimidiiniä ja 0,33 g (8,25 mmol) NaH:ä (60 % öljyssä), jotka olivat 10 ml:ssa kuivaa DMF:a 25 °C:ssa, sekoitettiin yhdessä 15 minuuttia. Sitten lisättiin 0,7 ml (8,75 mmol) EtI:a ja reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia ja
20 25 °C:ssa 16 tuntia. Sen jälkeen sitä jakouutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 25 ml:lla vettä ja EtOAc pestiin vedellä (2 x 30 ml), suolaliuoksella ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 8-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin
25 saatiin 1,2 g tuotetta viskoosina nesteinä (saanto 70 %); alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₁₉N₃ClI: Teoria: C 46,23; H 4,61; N 10,11; Cl 8,53; I 30,53. Todettu: C 46,36; H 4,57; N 9,89; Cl 8,79; I 30,38.

Esimerkki 33

30 N-(2-metyylitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4(S)-(N-metyyli-2'-pyrrolidinometoksi)-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

0,66 g edellä kuvattua klooripyrimidiiniä (1,59 mmol), 70 mg (1,76 mmol) NaH:ä (60 % öljyssä) ja
35 0,19 ml (1,6 mmol) (S)-N-metyyliprolinolia, jotka olivat

10 ml:ssa kuivaa THF:a, sekoitettiin käyttäen typpeä suo-
jakaasuna 25 °C:ssa 36 tuntia ja sitten refluksoitettiin 2
tuntia. Seosta jakoututettiin 10 ml:lla EtOAc:a ja
20 ml:lla vettä ja EtOAc pestiin vedellä, suolaliuoksella,
5 kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä.
Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen
0,5-%:ista NH_4OH :a/5-%:ista CH_3OH :a/ CH_2Cl_2 :a eluenttina,
jolloin saatiin 340 mg tuotetta, joka muutettiin divety-
kloridisuolaksi käsittelemällä 1 M HCl :lla eetterissä, sp.
10 101 - 103 °C (haj.). Alkuaineanalyysi yhdisteelle
 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{IO} \cdot 2\text{HCl}$: Teoria: C 46,57; H 5,86; N 9,88; Cl 12,50.
Todettu: C 46,69; H 6,02; N 9,45; Cl 12,69.

Esimerkki 34

15 N-(2,6-dibromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-4-tio-
morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

580 mg (2,46 mmol) 2-kloori-4-tiomorfolino-6-me-
tyylipyrimidiiniä, 793 mg (2,7 mmol) 2,6-dibromi-4-iso-
propyylianiliinia ja 216 mg (5,4 mmol) NaH :ä (60 % öljys-
sä) refluksoitettiin tolueenissa 6 tuntia ja puhdistettiin
20 silikageelikromatografialla käyttäen 25-%:ista EtOAc:a
heksaaneissa (saanto 79 %): sp. 194 - 195 °C. Alkuaine-
analyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{Br}_2\text{S}$: Teoria: C 44,46; H 4,56;
N 11,52; Br 32,87; S 6,59. Todettu: C 44,67; H 4,54; N
11,24; Br 32,8; S 6,62.

25 Esimerkki 35

N-(2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-
etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Tuote syntetisoitiin sopivasti substituoidun 2-
bromi-4-isopropyylianilinopyrimidiinin litiumbromivaih-
dolla käyttäen $n\text{BuLi}$:a THF:ssa 0 °C:ssa ja sen jälkeen
30 reaktiolla dimetyylidisulfidin kanssa. Se puhdistettiin
silikageelikromatografialla käyttäen 8-%:ista EtOAc:a
heksaaneissa eluenttina (saanto 37 %): sp. 64 - 66 °C.
Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$: C 68,53; H 7,99; N

13,32; S 10,16. Todettu: C 68,43; H 7,94; N 13,16; S 10,02.

Esimerkki 36

5 **N-(2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Esimerkin 35 vetykloridisuola muodostettiin tavalliseen tapaan: sp. 141 - 142 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{25}N_3S \cdot HCl$: Teoria: C 61,43; H 7,45; N 11,94; S 9,11; Cl 10,07. Todettu: C 61,07; H 7,40; N 11,80; S 9,37; Cl 9,77.

Esimerkki 37

N-(2-metyyllisulfinyyli-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

15 Esimerkin 35 sulfidi (300 mg, 0,95 mmol) saatettiin reagoimaan 300 mg:n (1,41 mmol) kanssa $NaIO_4$:a 60 ml:ssa MeOH:a ja 3 ml:ssa vettä 25 °C:ssa 24 tunnin ajaksi. Reaktioseosta jakoutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 25 ml:lla vettä ja EtOAc-uute pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjösä. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla käyttäen 1:1-suhteista EtOAc:n ja heksaanien seosta eluenttina, jolloin saatiin 220 mg tuotetta (saanto 70 %); sp. 144 - 146 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{25}N_3O_5$: Teoria: C 65,22; H 7,60; N 12,68; S 9,67. Todettu: C 65,12; H 7,63; N 12,48; S 9,71.

Esimerkki 38

N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-tiatsolidino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

30 Otsikon yhdiste saatiin viskoosina nesteenä. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{19}H_{25}N_4IS$: Teoria: C 48,72; H 5,38; N 11,96; S 6,84; I: 27,09. Todettu: C 48,80; H 5,36; N 11,84; S 6,95; I 27,05.

Esimerkki 39**N-(2-jodi-4-metoksimetyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

5 Otsikon yhdiste saatiin viskoosina nesteenä. Alku-
aineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{20}N_3IO$: Teoria: C 48,37; H
5,08; N 10,58. Todettu: C 48,27; H 5,00; N 10,07.

Esimerkki 40**N-(4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-(1-metyylietyyli)-1,5-bentsotiatsepiini**

10 4 grammaan (15,32 mmol) 2-jodi-4-isopropyyliani-
liinia ja 2,53 g:aan (18,4 mmol) 4,6-dimetyyli-2-merkap-
topyrimidiiniä, jotka olivat 30 ml:ssa DMF:a, lisättiin
4,8 g (34,4 mmol) K_2CO_3 :a ja 600 mg (9,2 mmol) Cu-jauhet-
ta ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2
15 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin 30 ml EtOAc:a ja
kiinteä aine suodatettiin pois. Suodosta jakouutettiin
200 ml:lla EtOAc:a ja 50 ml:lla vettä ja EtOAc-kerros
pestiin vedellä (3 x 60 ml), suolaliuoksella, kuivattiin
ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä, jolloin saatiin
20 öljymäinen jäännös, joka käytettiin ilman jatkopuhdistus-
ta; MS (m/e) 275 (M+2, 20 %); 274 (M+1, 100 %).

0,6 g:aan (2,2 mmol) edellä mainittua raakatuotet-
ta, joka oli 8 ml:ssa kuivia ksyleenejä, lisättiin 132 mg
(3,3 mmol) NaH:ä (60 % öljyssä) ja seosta kuumennettiin
25 palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Sitten lisättiin 0,22 ml
(2,2 mmol) 1,3-dibromipropaania ja reaktioseosta kuumen-
nettiin vielä 2 tuntia. Lisättiin vielä 60 mg (1,2 mmol)
NaH:ä (60 % öljyssä) ja kuumentamista jatkettiin vielä 3
tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine suodatettiin
30 pois, liuotin poistettiin tyhjössä ja suodos kromatogra-
foitiin silikageelillä käyttäen 8-%:ista EtOAc:a heksaa-
neissa, jolloin saatiin 220 mg tuotetta (saanto 32 % kah-
delle vaiheelle); korkean erotuskyvyn MS: laskettu
314,169095; mitattu: 314,168333. Tämä muutettiin vetyklo-

ridisuolaksi käsittelemällä 1 M HCl:lla eetterissä, sp. 157 - 159 °C.

Esimerkki 41

**N-(2-metyylisulfonyyli-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-
5 N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Esimerkin 37 sulfoksidia (100 mg, 0,3 mmol) sekoi-
tettiin 4 ml:ssa CH_2Cl_2 :a ja 8 ml:ssa vettä 20 mg:n kans-
sa (0,09 mmol) bentsyylietrietyyliammoniumkloridia ja
94,5 mg:n (0,6 mmol) kanssa KMnO_4 :a 25 °C:ssa 16 tuntia.
10 Seosta jakouutettiin 60 ml:lla EtOAc:a ja 40 ml:lla vettä
ja EtOAc pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ja
puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös puhdistet-
tiin silikageelikromatografialla käyttäen 25-%:ista EtO-
Ac:a heksaaneissa, jolloin saatiin 85 mg tuotetta (saanto
15 81 %); sp. 174 - 175,3 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle
 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: Teoria: C 62,22; H 7,25; N 12,09; S 9,23. Todet-
tu: C 62,13; H 7,28; N 11,93; S 9,12.

Esimerkki 42

**N-(2-etyylitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyy-
20 li-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
esimerkin 36 tuote; sp. 128 - 130 °C. Alkuaineanalyysi
yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$: Teoria: C 62,36; H 7,71; N 11,48;
S 8,76; Cl 9,69. Todettu: C 62,64; H 7,75; N 11,43; S
25 8,59; Cl 9,58.

Esimerkki 43

**N-(2-etyylitio-4-metoksi-iminoetyylifenyyli)-N-
etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
esimerkin 44 tuote: sp. 77 - 78 °C. Alkuaineanalyysi yh-
30 disteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$: Teoria: C 63,66; H 7,31; N 15,63; S
8,95. Todettu: C 63,70; H 7,32; N 15,46; S 8,94.

Esimerkki 44

N-(2-metyylitio-4-metoksi-iminoetyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

4 g:aan (29,6 mmol) 4'-aminoasetofenonia, joka oli
 5 20 ml:ssa CH_2Cl_2 :a ja 50 ml:ssa vettä, joka sisälsi 3,6 g
 (42 mmol) NaHCO_3 :a, lisättiin 9,0 g (35,4 mmol) I_2 :a. Se-
 osta sekoitettiin 25 °C:ssa 20 tuntia. Sitten lisättiin
 20 ml kylläistä vesipitoista Na_2SO_3 :a ja seosta sekoitet-
 tiin 10 minuuttia ja jakoutettiin 120 ml:lla EtOAc:a ja
 10 10 ml:lla vettä. EtOAc-uute pestiin suolaliuoksella, kui-
 vattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä ja jään-
 nös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 25-%:ista
 EtOAc:a heksaaneissa eluenttina, jolloin saatiin 6,1 g
 tuotetta (saanto 79 %).

15 3,05 g:aan (11,69 mmol) 4'-amino-3-jodiasetofeno-
 nia, joka oli seoksessa, jonka muodostivat 40 ml etanolia
 ja 10 ml 3 M NaOH:a, lisättiin 2,10 g (25,20 mmol) me-
 toksiamiinivetykloridia ja seosta kuumennettiin palautus-
 jäähdyttäen 2 tuntia. Etanoli tislattiin pois tyhjössä,
 20 jäännöstä jakoutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 30 ml:lla
 vettä ja EtOAc pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivat-
 tiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös
 kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtO-
 Ac:a heksaaneissa, jolloin saatiin 2,8 g tuotetta (saanto
 25 83 %).

1,5 g:lle (5,18 mmol) edellä mainittua tuotetta
 suoritettiin kytkentäreaktio 4,6-dimetyyli-2-merkaptopy-
 rimidiinin kanssa, kuten edellä on kuvattu, jolloin saa-
 tiin vastaava addukti 70 %:n saannolla kromatografisen
 30 puhdistuksen jälkeen.

1,1 g:aa (3,64 mmol) edellä mainittua tuotetta kä-
 siteltiin 190 mg:lla (4,73 mmol) NaH:ä (60 % öljyssä)
 7 ml:ssa kuivia ksyleenejä refluksoiden 5,5 tuntia. Sen
 jälkeen reaktioseosta jakoutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja
 35 20 ml:lla vettä ja EtOAc pestiin vedellä, suolaliuoksel-

la, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla käyttäen 25-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 900 mg tuotetta (saanto 82 %).

5 900 mg (2,98 mmol) edellä mainittua tuotetta 470 mg:lla (3,4 mmol) K_2CO_3 :a ja 0,22 ml:lla (3,54 mmol) CH_3I :a 25 °C:ssa 4 tuntia. Sen jälkeen sitä jakoutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 20 ml:lla vettä, EtOAc pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella
10 tyhjössä. Jäännös käytettiin seuraavaan reaktioon ilman jatkopuhdistusta.

 940 mg (2,97 mmol) edellä mainittua tuotetta käsiteltiin 160 mg:lla (4,0 mmol) NaH:ä (60 % öljyssä) 7 ml:ssa kuivaa DMF:a 20 minuuttia 25 °C:ssa ja sitten lisättiin 0,32 ml (4,0 mmol) EtI:a. Seosta sekoitettiin
15 25 °C:ssa 16 tuntia ja jakoutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 20 ml:lla vettä, EtOAc pestiin suolaliuoksella, kuivattiin, puhdistettiin strippauksella tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtO-
20 Ac:a heksaaneissa, jolloin saatiin 600 mg tuotetta (saanto 58 %); sp. 106 - 108 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{24}N_4OS$: Teoria: C 62,76; H 7,02; N 16,27; S 9,31. Todettu: C 62,75; H 7,03; N 16,12; S 9,45.

Esimerkki 45

25 N-(2-metyylisulfonyyli-4-metoksi-iminoetyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

 Edellä kuvatusta reaktiosarjasta saatu sulfidi (0,3 g, 0,87 mmol) liuotettiin 10 ml:aan CH_2Cl_2 :a ja lisättiin 0,53 g (2,61 mmol) m-klooriperbentsoehappoa
30 (mCPBA, 85 %) ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 16 minuuttia. Reaktio pysäytettiin Na_2SO_3 :lla ja reaktioseosta jakoutettiin 40 ml:lla CH_2Cl_2 :a ja 30 ml:lla 5-%:ista NaH-
CO₃:a. Orgaaninen kerros kuivattiin, puhdistettiin strippauksella tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silika-
35 geelillä käyttäen 40-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin

saatiin 430 mg tuotetta, saanto 40 %, sp. 151 - 154 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{24}N_4O_3S$: Teoria: C 57,43; H 6,43; N 14,88; S 8,52. Todettu: C 57,24; H 6,40; N 14,18; S 8,60.

5 **Esimerkki 46**

**N-(4-bromi-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dime-
tyyli-2-pyrimidiiniamiini**

2-jodi-4-bromianiliinille suoritettiin kytkentä-
reaktio 4,6-dimetyyli-2-merkaptopyrimidiinin kanssa 93 %:n
10 saannolla. Yksi gramma adduktia (3,22 mmol) liuotettiin
10 ml:aan metanolia ja lisättiin 4 ml (4 mmol) 1 M HCl:a
eetterissä. Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 2 tuntia, liuo-
tin tislattiin tyhjössä ja jäännöstä jakoutettiin
150 ml:lla 1:1-suhteista EtOAc:n ja CH_2Cl_2 :n seosta ja
15 80 ml:lla kyll. $NaHCO_3$:a. Orgaaninen kerros kuivattiin ja
puhdistettiin strippauksella tyhjössä, jolloin saatiin
900 mg disulfidituotetta, joka liuotettiin 10 ml:aan ab-
soluuttista etanolia ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Tähän
liuokseen lisättiin 110 mg (2,92 mmol) $NaBH_4$:ä ja seoksen
20 annettiin lämmetä 25 °C:seen ja sekoitettiin 20 minuut-
tia, ennen kuin lisättiin 0,36 ml (5,76 mmol) CH_3I :a ja
seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 2 tuntia. Liuotin tislattiin
tyhjössä ja jäännöstä jakoutettiin 100 ml:lla EtO-
Ac:a ja 30 ml:lla kyll. $NaHCO_3$:a. EtOAc pestiin suolali-
uoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyh-
25 jössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen
20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 840 mg
tuotetta, 80 %:n saannolla kahdelle vaiheelle. MS (m/e):
326 (M+3, 100 %); 324 (M+1, 93 %).

30 Tämä etyloitiin edellä kuvatuissa olosuhteissa
90 %:n saannolla, sp. 91 - 93 °C. Alkuaineanalyysi yhdis-
teelle $C_{15}H_{18}BrN_3S$: Teoria: C 51,15; H 5,15; N 11,93; Br
22,68; S 9,10. Todettu: C 51,25; H 5,15; N 11,89; Br
22,42.

Esimerkki 47

N-(4-etyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-(1-metyylietyyli)-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
 5 esimerkin 46 tuote; sp. 85 - 87 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{25}N_3S$: Teoria: C 68,53; H 7,99; N 13,32; S 10,16. Todettu: C 68,56; H 8,08; N 13,24; S 10,27.

Esimerkki 48

N-(4-etyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
 esimerkin 46 tuote; sp. 140 - 141 °C. Alkuaineanalyysi
 yhdisteelle $C_{17}H_{23}N_3S \cdot HCl$: Teoria: C 60,43; H 7,16; N 12,44;
 S 9,49; Cl 10,49. Todettu: C 60,42; H 6,89; N 12,36; S
 15 9,61; Cl 10,63.

Esimerkki 49

N-(2-metyyllitio-4-(N-asetyyli-N-metyylliamino)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
 20 esimerkin 46 tuote; sp. 158 - 160 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{24}N_4OS$: Teoria: C 62,76; H 7,02; N 16,26; S 9,31. Todettu: C 62,67; H 7,07; N 16,24; S 9,56.

Esimerkki 50

N-(4-etoksikarbonyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
 esimerkin 46 tuote; sp. 99 - 100 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{23}N_3O_2S$: Teoria: C 62,58; H 6,71; N 12,16; S 9,28. Todettu: C 62,83; H 6,78; N 12,08; S 9,44.

Esimerkki 51

N-(4-metoksi-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Seosta, jonka muodostivat 352 mg (1 mmol) 4-bromi-
 2-metyyllimerkaptoanilinopyrimidiiniä, 14,3 mg (0,1 mmol)
 35 CuBr:a ja 0,5 ml (2,5 mmol) 25-%:ista (paino/paino)

MeONa:a MeOH:ssa, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 5 ml:ssa kuivaa DMF:a 1,5 tuntia. Reaktioseosta jakouutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 30 ml:lla vettä ja EtOAc-kerros pestiin vedellä (2 x 30 ml), suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 210 mg tuotetta (saanto 69 %); sp. 128 - 130 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{21}N_3OS \cdot 1/4H_2O$: Teoria: C 62,41; H 7,07; N 13,64; S 10,41. Todettu: C 62,06; H 6,97; N 13,26; S 10,47.

Esimerkki 52

N-(4-syaani-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 51 tuote; sp. 112 - 113 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{18}N_4S$: Teoria: C 64,40; H 6,08; N 18,78; S 10,74. Todettu: C 64,28; H 6,16; N 18,58; S 11,08.

Esimerkki 53

N-(4-asetyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

0,5 g:aan (1,68 mmol) esimerkin 52 nitriliä, joka oli 10 ml:ssa kuivaa C_6H_6 :a, lisättiin 1,1 ml (3,3 mmol) CH_3MgI :n 3 M liuosta eetterissä ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 2 tuntia ja refluksoiden 1 tunti. Reaktio pysäytettiin vedellä ja 10-%:isella HCl:lla ja sekoitettiin 20 minuuttia, ennen kuin lisättiin 1 M NaOH:a, kunnes liuos oli alkalista, ja seosta uutettiin 100 ml:lla EtOAc:a. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 370 mg tuotetta (saanto 70 %); sp. 125 - 126 °C. Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{21}N_3OS$: Teoria: C 64,73; H 6,71; N 13,32; S 10,16. Todettu: C 64,53; H 6,73; N 13,08; S 10,19.

Esimerkki 54**N-(4-propionyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

5 Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin
esimerkin 53 tuote; sp. 139 - 141 °C. Alkuaineanalyysi
yhdisteelle $C_{18}H_{23}N_3OS$: Teoria: C 65,62; H 7,04; N 12,75;
S 9,73. Todettu: C 65,33; H 7,19; N 12,51; S 9,62.

Esimerkki 55**N-(4-(1-metoksietyyli)-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

1,05 g:aan (3,33 mmol) esimerkin 53 ketonia, joka
oli 20 ml:ssa absoluuttista etanolia, joka oli jäädytet-
ty 0 °C:seen, lisättiin 127 mg (3,33 mmol) $NaBH_4$:ä ja se-
oksen annettiin lämmetä 25 °C:seen ja sekoitettiin 16
15 tuntia. Sen jälkeen liuotin tislattiin tyhjöissä ja jään-
nöstä jakouutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 30 ml:lla 0,3 M
NaOH:a. EtOAc pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivat-
tiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjöissä. Jäännös
kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 2:1-suhteista
20 EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 1 g tuotetta; sp.
46 - 49 °C. 0,72 g (2,27 mmol) edellä mainittua alkoholia
saatettiin reagoimaan 108,09 mg:n (2,7 mmol) kanssa NaH:ä
(60 % öljyssä) 5 ml:ssa kuivaa DMF:a 25 °C:ssa 20 minu-
utiksi ja sitten lisättiin 0,3 ml (4,8 mmol) CH_3I :a. Seos-
25 ta sekoitettiin 20 tuntia ja lisättiin vielä 60 mg
(1,5 mmol) NaH:ä (60 %) sekä 0,1 ml CH_3I :a ja seosta seko-
itettiin vielä 16 tuntia. Sen jälkeen sitä jakouutettiin
100 ml:lla EtOAc:a ja 30 ml:lla vettä ja EtOAc pestiin
vedellä (2 x 30 ml), suolaliuoksella, kuivattiin ja puh-
30 distettiin strippauksella tyhjöissä. Jäännös kromatografoi-
tiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneis-
sa, jolloin saatiin 600 mg tuotetta viskoosina nesteenä.
Tämä muutettiin vetykloridisuolaksi käsittelemällä 1 M
HCl:lla eetterissä, sp. 120 - 122 °C.

Esimerkki 56**N-(4-(N-metyyliamino)-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Liuosta, jonka muodosti 0,2 g (0,58 mmol) 4-N-asetyyli-N-metyyli-2-metyylimerkaptoanilinopyrimidiiniä 10 ml:ssa etanolia ja 2 ml:ssa vettä, joka sisälsi 272 mg (5 mmol) KOH:a, refluksoitettiin 4 tuntia. Lisättiin vielä 200 mg KOH:a ja kuumentamista jatkettiin 3 tuntia. Etanoli tislattiin tyhjössä ja jäännöstä jakouutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 30 ml:lla vettä. EtOAc-uute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin tislauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1:1-suhteista EtOAc:n ja heksaanien seosta, jolloin saatiin 140 mg tuotetta, saanto 80 %, sp. 141 - 142 °C. Alkuaineanalyyysi yhdisteelle $C_{16}H_{22}N_4S$: Teoria: C 63,54; H 7,33; N 18,52; S 10,60. Todettu: C 63,63; H 7,41; N 18,55; S 10,80.

Esimerkki 57**N-(4-(N,N-dimetyyliamino)-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

0,36 g:aan (1,2 mmol) 4-N-metyyli-2-metyylimerkaptoanilinopyrimidiiniä, joka oli 4 ml:ssa kuivaa DMF:a, lisättiin 60 mg (1,5 mmol) NaH:ä (60 % öljyssä) ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia, ennen kuin lisättiin 0,1 ml (1,67 mmol) CH_3I :a, ja reaktiota jatkettiin 25 °C:ssa 16 tuntia. Sen jälkeen sitä jakouutettiin 100 ml:lla EtOAc:a ja 20 ml:lla vettä. EtOAc-uute pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista EtOAc:a heksaaneissa, jolloin saatiin 150 mg tuotetta (saanto 40 %); sp. 119 - 120 °C. Alkuaineanalyyysi yhdisteelle $C_{17}H_{24}N_4S$: Teoria: C 64,52; H 7,64; N 17,70; S 10,13. Todettu: C 64,55; H 7,65; N 17,50; S 10,31.

Esimerkki 58

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-formyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini

Esimerkin 23 tuote (453 mg, 1,2 mmol) ja mangaani-
 5 dioksidia (1,7 g, 20 mmol) kuumennettiin palautusjäähdyt-
 täen 25 ml:ssa dikloorimetaania kolme vuorokautta. Reak-
 tioseos suodatettiin Celite-kerroksen läpi ja suodos vä-
 kevoitiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy.
 Öljy puhdistettiin silikageelikromatografialla käyt-
 10 täen 10-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa, jolloin
 saatiin 112 mg valkoista kiinteää ainetta. CI-HRMS: las-
 kettu: 362,0868 (M+H), todettu: 362,0864.

Esimerkki 59

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-
 15 **hydroksietoksimetyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Yhdistettä XLVII kaaviosta 12 edellä (0,41 g, 0,92
 mmol) ja natriumboorihydridiä (76 mg, 2 mmol), jotka oli-
 vat 10 ml:ssa etanolia, sekoitettiin 21 tuntia huoneen-
 lämpötilassa. Reaktioseos tehtiin happamaksi 1,0 N kloo-
 20 rivetyhapolla, sekoitettiin kymmenen minuuttia, tehtiin
 emäksiseksi 1,0 N natriumhydroksidilla ja uutettiin di-
 kloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesi-
 umsulfaattilla ja puhdistettiin strippauksella tyhjössä,
 jolloin saatiin kirkas öljy, joka kromatografoitiin sili-
 25 kageelillä käyttäen 30-%:ista etyyliasetaattia heksaaneis-
 sa, jolloin saatiin 345 mg tuotetta (saanto 92 %). CI-
 HRMS: laskettu: 408,1287 (M+H), todettu: 408,1284.

Esimerkki 60

N-(2-bromi-6-hydroksi-4-metoksifenyyli)-N-etyyli-
 30 **4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-di-
 metyyli-2-pyrimidiiniamiini (214 mg, 0,58 mmol), joka oli
 15 ml:ssa dikloorimetaania, jäähdytettiin käyttäen typpeä
 suojakaasuna hiilihappojää/asetonihauteessa ja lisättiin
 35 hitaasti booritribromidia (1,0 M dikloorimetaanissa,

0,58 ml). Reaktioseoksen annettiin vähitellen lämmetä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä sekoitettiin yön yli. Kun reaktio oli pysäytetty vedellä, vesipitoinen erä tehtiin emäksiseksi kylläisellä natriumbikarbonaatilla ja
 5 uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin kullanruskea kiinteä aine. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista/heksaaneista, jolloin saatiin 58 mg tuotetta: sp. 157 - 160 °C. Analyysi, laskettu:
 10 % C 51,15; % H 5,15; % N 11,93; % Br 22,69. Todettu: % C 51,02; % H 5,10; % N 11,83; % Br 22,52.

Esimerkki 61

N-(3-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

15 Osa A (3-bromi-4,6-dimetoksianiliinin synteesi):
 Seokseen, jonka muodostivat 2,4-dimetoksianiliini (5,0 g, 33 mmol) ja kaliumkarbonaatti (10,4 g, 75 mmol) 30 ml:ssa kloroformia, lisättiin hitaasti bromia (5,27 g, 33 mmol) 20 ml:ssa kloroformia. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 2 tuntia, se pestiin kolme kertaa vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumma kiinteä aine. Aine puhdistettiin kromatografiolla silikageelillä käyttäen 20-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa, jolloin saatiin 1,77 g tuotetta
 25 ta kullanruskeana kiinteänä aineena (saanto 23 %).

Osa B:

Käyttäen esimerkin 1 osien B - C menetelmää ja edellä esitetyn osan A aniliinia saatiin otsikon yhdiste.

Esimerkki 62

30 N-(2,3-dibromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A (2,3-dibromi-4,6-dimetoksianiliinin synteesi):

2,4-dimetoksianiliinia, 1 ekv. bentsyyli-
 35 liammoniumtribromidia ja 2 ekv. kalsiumkarbonaattia se-

koitettiin huoneenlämpötilassa metanolin ja dikloorimetaanin liuoksessa (2:5) tunnin ajan. Liuos suodatettiin, suodos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös otettiin talteen veteen ja uutettiin kolme kertaa dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteenet kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy, joka puhdistettiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista etyyliasetaattia heksaaneissa ($R_f = 0,2$).

Osa B:

Käyttäen esimerkin 1 osien B - C menetelmää ja edellä esitetyn osan A aniliinia saatiin otsikon yhdiste.

Esimerkki 63

N-(2,6-dibromi-4-(etoksi)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

2,6-dibromi-4-etoksianiliinin synteesi toteutettiin käyttäen 4-etoksianiliinin bromausmenetelmää, joka on esitetty julkaisussa Kajigaeshi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 61: 597 - 599 (1988). Aniliinia, 1 ekv. bentsyyliitrimetyyliammoniumtribromidia ja 2 ekv. kalsiumkarbonaattia sekoitettiin huoneenlämpötilassa MeOH:n ja CH_2Cl_2 :n liuoksessa (2:5) tunnin ajan. Kiinteä aine otettiin talteen, suodos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös otettiin talteen H_2O :een ja uutettiin kolme kertaa CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt uutteenet kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy, joka puhdistettiin silikageelillä käyttäen 10-%:ista EtOAc:a heksaaneissa.

Osa B:

Käyttäen esimerkin 1 osien B - C menetelmää ja edellä esitetyn osan A aniliinia saatiin otsikon yhdiste.

Esimerkki 64

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli

Osa A:

5 Liuosta, jonka muodostivat 42,80 g (0,200 mol) formyylisukkinonitriilin kaliumsuolaa (K. Gewald, Z. Chem., 1: 349 (1961)) ja 29,20 g (0,200 mol) 2-bromi-4-isopropyylianiliinia seoksessa, jonka muodostivat 50 ml jäätik-
 10 kaa ja 120 ml etanolia, refluksoitettiin (typpi-atmosfääri) kaksi tuntia. Seosta puhdistettiin strippauksella suurimasta osasta etikkahappoa ja etanolia ja jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin. Tämä liuos pestiin 10-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin tumma
 15 öljymäinen jäännös, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 80:20-suhteista heksaanin ja etyyliasetaatin seosta, jolloin saatiin 24,23 g (40 %) N-(2-bromi-4-isopropyylifenyli)aminometyleenisukkinonitriiliä. Massaspektr. $(m+NH_4)^+ = 321,0$; laskettu 321,0.

20 Osa B:

Liuokseen, jonka muodostivat 10 ml 1 M kaliumtert-butoksidia tetrahydrofuraanissa ja 10 ml etanolia, lisättiin 1,11 g (3,65 mmol) N-(2-bromi-4-isopropyylifenyli)aminometyleenisukkinonitriiliä (osa A). Seosta sekoitettiin
 25 16 tuntia typpi-atmosfäärissä. Liuottimet poistettiin haihduttamalla. Jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin ja pestiin peräkkäin 1 N kloorivetyhapolla, 10-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella. Liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin tumma jäännös. Jäännös liuotettiin
 30 dikloorimetaaniin, lisättiin 20 g silikageeliä ja seos haihdutettiin kuiviin. Tämä seos pantiin kromatografiakolonnin yläpäähän, jossa kolonnissa oli 150 g silikageeliä heksaanissa. Kolonnin eluotettiin peräkkäin 10-, 15-, 20-,
 35 25- ja 30-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa, jolloin

saatiin 0,65 g (saanto 59 %) 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-2-amino-4-syaanipyrroolia. Massaspektri $(m+H)^+ = 304,0$; laskettu: 304,0. $R_f = 0,22$ silikageeliohutkerroskromatografiassa, jossa eluointiin 70:30-suhteisella hekseenin ja etyyliasetaatin seoksella. Valmistuksen mittakaavaa suurennettiin osaa C varten.

Osa C:

Seosta, jonka muodostivat 18,51 g (0,0609 mol) 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-2-amino-4-syaanipyrroolia, 300 ml etanolia, 0,6 ml väk. kloorivetyhappoa ja 10 ml (9,75 g, 0,0974 mol) 2,4-pentaanidionia, refluksoitiin sekoittaen typpi-atmosfäärissä 4 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin 10-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolaliuoksella. Liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 21,76 g tummaa tervamaista jäännöstä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatin vaihegradien-teilla hekseenissa 0, 10, 15, 20, 25 ja 30 %. Ensimmäinen fraktio on 17,6 g (78 %) 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindolia; sp. 105,8 °C. Massaspektr.: $(m+H)^+ = 368,0749$; laskettu: 368,0762 (^{79}Br). $R_f = 0,45$ silikageeliohutkerroskromatografialla, jossa käytettiin 70:30-suhteista hekseenin ja etyyliasetaatin seosta.

Esimerkki 65

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli

Seosta, jonka muodostivat 4,00 g 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindolia ja 40 ml 65-%:ista rikkihappoa, refluksoitiin tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin ja kaadettiin jäähän. Lisättiin väk. ammoniumhydroksidia, kunnes seos oli pH-paperin mukaan alkalista. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Liuos liuotettiin 60:40-suhteiseen hekseenin ja etyyliasetaatin

seokseen ja vietiin lyhyen silikageelikolonnin läpi. Elu-
aatti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 20 ml:sta
heksaania, jolloin saatiin 2,45 g (saanto 66 %) 1-(2-bro-
mi-4-isopropyyylifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindolia.
5 Massaspektr. $(m+H)^+ = 343,0818$; laskettu: 343,0810. $R_f =$
0,57 silikageelillä käyttäen 70:30-suhteista heksaanin ja
etyyliasetaatin seosta.

Esimerkki 66

10 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyy-
li-4-fenyyli-7-atsaindoli

Seosta, jonka muodostivat 737 mg (2,00 mmol) esi-
merkin 64 (osan B) tuotetta, 324 mg (2,00 mmol) bentsoyy-
liasetonia ja 25 ml ksyleeniä, kuumennettiin kolvissa,
joka oli varustettu vedenerottimella, 2 tuntia. Liuotin
15 poistettiin haihduttamalla ja jäännös kromatografoitiin
silikageelillä eluoiden etyyliasetaatin vaihegradien-
teilla heksaanissa 0, 5, 10 ja 15 %. Saatiin sekä 1-(2-bromi-
4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-4-metyyli-6-fenyyli-7-at-
saindoli että 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-
20 6-metyyli-4-metyyli-7-atsaindoli. R_f -arvot olivat 0,38 ja
vastaavasti 0,28 (silikageeli, 80:20-suhteinen heksaanin
ja etyyliasetaatin seos). Rakenteiden määrittäminen tapah-
tui esimerkin 67 desyanyloitujen yhdisteiden nmr-tulosten
perusteella.

25 Esimerkki 67

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-6-metyyli-4-fe-
nyyli-7-atsaindoli

Seosta, jonka muodostivat 130 mg (0,302 mmol) 1-
(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyyli-4-fe-
nyyli-7-atsaindolia (esimerkki 66) ja 10 ml 65-%:ista
rikkihappoa, refluksoitiin yksi tunti. Seos kaadettiin
jäähän. Lisättiin väkevää ammoniumhydroksidia, kunnes seos
oli pH-paperin mukaan emäksistä. Seosta uutettiin etyyli-
asetaatilla. Uute haihdutettiin ja kromatografoitiin sili-
35 kageelillä käyttäen 70:30-suhteista heksaanin ja etyyli-

asetaatin seosta. Saatiin 112 mg (saanto 92 %) 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-6-metyyli-4-fenyyli-7-atsaindolia. Massaspektr.: $(m+H)^+ = 405,10$; laskettu: 405,10.

Samalla tavalla saatiin 1-(2-bromi-4-isopropyyli-fenyyli)-4-metyyli-6-fenyyli-7-atsaindoli, sp. 95,8 °C.

Esimerkki 68

1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli

Osa A:

N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)aminometyleenisukkinonitriili valmistettiin 2-bromi-4,6-dimetoksianiliinista esimerkin 64 osassa A kuvatulla menetelmällä. Massaspektr.: $(m+H)^+ = 322,0$; laskettu: 322,16. $R_f = 0,19$ (silikageeli, 60:40-suhteinen hekseenin ja etyyliasetaatin seos).

Osa B:

Osan A tuote syklistettiin esimerkin 64 osassa B kuvatulla menetelmällä, jolloin saatiin 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-2-amino-4-syaanipyrroli (saanto 79 %). $R_f = 0,19$ (silikageeli, 60:40-suhteinen hekseenin ja etyyliasetaatin seos).

Osa C:

Osan B tuotetta käsiteltiin 2,4-pentaanidionilla, kuten esimerkin 64 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli (saanto 92 %). Massaspektr.: $(m+H)^+ = 388,0$; laskettu: 388,0. $R_f = 0,44$ (silikageeli, 60:40-suhteinen hekseenin ja etyyliasetaatin seos).

Esimerkki 69

1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli

Seosta, jonka muodostivat 200 mg 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindolia ja 10 ml 65-%:ista rikkihappoa, refluksoitiin tunnin ajan. Seosta käsiteltiin kuten esimerkissä 65 on kuvattu, jol-

loin saatiin 185 mg raakatuotetta. 40 mg:n erä puhdistettiin preparatiivisella nestekromatografialla nitriilikonlonnilla käyttäen 95:5-suhteista 1-klooributaanin ja asetonitriilin seosta, jolloin saatiin 11 mg 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindolia. Massaspektr.: $(m+H)^+ = 360,9$; laskettu: 361,1.

Esimerkki 70

1-(2-bromi-4-isopropyylylfenyyli)-6-kloori-3-syaani-4-metyyli-7-atsaindoli

10 Osa A:

Liuosta, jonka muodostivat 3,04 g esimerkin 64 tuotetta (osa B), 1,9 ml (1,94 g, 14,9 mmol) etyyliasetoasettaattia ja 0,1 ml väk. kloorivetyhappoa 30 ml:ssa etanolia, refluksoitiin 16 tuntia. Jäähdytettäessä muodostui sakka. Sakka poistettiin suodattamalla, jolloin saatiin 15 1,68 g kiteitä, sp. 202,4 °C, 1-(2-bromi-4-isopropyylylfenyyli)-4-metyyli-7-atsaindoli-6-onia. TLC silikageelillä ja käyttäen 70:30-suhteista hekseenin ja etyyliasetaatin seosta osoitti yhden täplän, $R_f = 0,29$. Massaspektr. 20 $(m+H)^+ = 370,5$; laskettu: 370,05 (^{79}Br).

Osa B:

Seosta, jonka muodostivat 185 mg 7-atsaindoli-6-onia (osa A) ja 50 ml fosforioksikloridia, kuumennettiin autoklaavissa 180 °C:ssa 10 tuntia. Ylimääräinen fosforioksikloridi poistettiin tislaamalla alipaineessa. Jäänöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Etyyliasetaattikerros erotettiin ja pestiin 10-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolaliuoksella. Liuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin TLC silikageelillä käyttäen 70:30-suhteista hekseenin ja etyyliasetaatin seosta, joka TLC osoitti tärkeimmän uuden tuotteen, $R_f = 0,52$, sekä vähäisempiä täpliä kohdissa R_f 0,45 ja 0,29. Kromatografoitiin silikageelillä käyttäen etyyliasetaatin vaihegradientteja heksaanissa 5, 10, 15 ja 20 %, jolloin saatiin 109 mg tuotetta R_f 35

0,52; sp. 123,8 °C. Tämä on 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-6-kloori-3-syaani-4-metyyli-7-atsaindoli.

Esimerkki 71

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-6-kloori-4-metyyli-7-atsaindoli

Seosta, jonka muodostivat 52 mg 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-6-kloori-3-syaani-4-metyyli-7-atsaindoli ja 10 ml 65-%:ista rikkihappoa, refluksoitettiin tunnin ajan. Jäähdytynyt liuos kaadettiin jäähän ja lisättiin 17 ml väk. ammoniumhydroksidia. Alkalista seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin (suolaliuos), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin TLC silikageelillä käyttäen 70:30-suhteista heksaanin ja etyyliasetaatin seosta, joka TLC osoitti tärkeimmän uuden täplän, $R_f = 0,58$, sekä jälkiä muuttumattomasta lähtöaineesta ($R_f 0,52$). Raakatuote puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä, jolloin saatiin 39 mg ei-kiteistä tuotetta, joka hitaasti kiteytyi, kun sen annettiin seistä. Massaspektr. $(m+H)^+ = 363,0247$; laskettu: 363,0264 (^{79}Br , ^{35}Cl).

Esimerkki 72

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindoli

Liukseen, jonka muodostivat 1,085 g (5,07 mmol) esimerkin 64 (osan B) tuotetta ja 0,80 ml (0,797 g, 6,03 mmol) asetoasetaldehydidimetyyliasetaalialia 20 ml:ssa etanolia, lisättiin 0,10 ml väk. kloorivetyhappoa. Seosta refluksoitettiin 16 tuntia, sitten jäähdytettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tumma paksu öljy. Silikageelillä 70:30-suhteista heksaanin ja etyyliasetaatin seosta käyttäen suoritettu TLC osoitti kaksi päätäplää kohdissa $R_f 0,47$ ja $0,41$. Öljy liuotettiin etyyliasetaattiin, lisättiin 20 ml silikageelijauhetta ja seosta haihdutettiin kuiviin. Jauhemainen jäännös panostettiin kolonniin, jossa oli 60 ml silikageeliä heksaanissa. Kolonnia eluoitettiin etyyliasetaatin vaihegradientteilla heksaanissa 0, 5, 10,

15, 20 ja 25 %. Ensimmäiseksi eluoitunut fraktio käsitti 0,32 g haluttua 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindolia, R_f 0,47. Aine voidaan kiteyttää heksaanista, jolloin saadaan 176 mg kiteitä; sp. 176,0 °C. Massaspektr. $(m+H)^+$ = 354,0595; laskettu: 354,0606.

Esimerkki 73

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-6-metyyli-7-atsaindoli

10 Esimerkin 72 ainetta käsiteltiin 65-%:isella rikkipapolla kuten esimerkissä 65 on kuvattu, jolloin saatiin haluttu tuote viskoosina öljynä. Silikageelillä 70:30-suhteista heksaanin ja etyyliasetaatin seosta käyttäen suoritettu TLC osoitti R_f = 0,57. Massaspektri $(m+H)^+$ = 329,0641; laskettu: 329,0653 (^{79}Br).

Esimerkki 74

1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-4-kloori-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindoli

Osa A:

20 Liuosta, jonka muodostivat 1,24 g 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindoli (esimerkki 72) ja 1,42 g 85-%:ista 3-klooriperoksibentsoehappoa 20 ml:ssa kloroformia, refluksoitii 6 tuntia. Seos jäähdytettiin ja pestiin ensin 10-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolaliuoksella. Liuos kuivatettiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös.

25 Silikageelillä 95:5-suhteista dikloorimetaanin ja metanolin seosta käyttäen suoritettu TLC osoitti vähäisen täplän kohdassa R_f 0,88 ja pääasiallisen täplän kohdassa R_f 0,34. Aine puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania ja sen jälkeen 1-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, jolloin saatiin pieni määrä muuttumatonta 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindolia (R_f 0,88) ja 0,92 g 1-(2-bromi-4-isopropyyylifenyyli)-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindoli-7-ok-

30

35

sidia (R_f 0,34); sp. 179,2 °C. Massaspektr. $(m+H)^+ = 370,0559$; laskettu: 370,0555 (^{79}Br).

Osa B:

Seosta, jonka muodostivat 370 mg 7-oksidia (osa A) ja 5 ml fosforioksikloridia, refluksoitettiin kaksi tuntia. Liuos jäädytettiin, kaadettiin jäähän ja sekoitettiin, kunnes suurin osa fosforioksikloridista oli hydrolysoitunut. Seos tehtiin alkaliseksi väk. ammoniumhydroksidilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin viskoosi jäännös. Silikageelillä 95:5-suhteista dikloorimetaanin ja metanolin seosta käyttäen suoritettu TLC osoitti pääasiallisen täplän kohdassa $R_f = 0,79$. Aine puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä silikageelillä käyttäen 70:30-suhteista heksaanin ja etyyliasetaatin seosta, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 158 mg 1-(2-bromi-4-isopropyylylifenyyl)-4-kloori-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindolia; sp. 123,3 °C. Massaspektri $(m+H)^+ = 388,0197$; laskettu: 388,0216.

20 Esimerkki 75

1-(2-bromi-4-isopropyylylifenyyl)-4-kloori-6-metyyli-7-atsaindoli

Seosta, jonka muodosti 190 mg 3-syaani-7-atsaindolia (esimerkki 71) ja 5 ml 65-%:ista rikkihappoa, refluksoitettiin 30 minuuttia. Liuos kaadettiin jäähän ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös. Jäännökselle silikageelillä 60:40-suhteista heksaanin ja etyyliasetaatin seosta käyttäen suoritettu TLC osoitti pääasiallisen täplän kohdassa $R_f = 0,67$. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä, jolloin saatiin 130 mg viskoosia öljyä, joka on 1-(2-bromi-4-isopropyylylifenyyl)-4-kloori-6-metyyli-7-atsaindoli. Massaspektri $(m+H)^+ = 363,0246$; laskettu: 363,0264 (^{79}Br , ^{35}Cl).

Esimerkki 76

N-[2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli]-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

Osa A:

5 3,18 g:aan (25,6 mmol) kaupallisesti saatavissa olevaa 5-amino-2-metoksipyridiiniä, joka oli metyleenikloridin (50 ml) ja metanolin (20 ml) liuoksessa, lisättiin bentsyyli-*trimetyyliammoniumtribromidia* (10 g, 25,6 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24
10 tuntia. Sen jälkeen liuotin tislattiin ja saatu jäännös otettiin talteen veteen ja uutettiin (3 x 100 ml) etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Raakatuote kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen 30-%:ista
15 etyyliasetaatia heksaaneissa liuottimena, jolloin saatiin 5-amino-2-bromi-6-metoksipyridiini. $C_6H_7N_2OBr$ MS 203 (M+H)⁺.

Osa B:

Edellä esitetyn osan A tuote liitettiin 2-kloori-
20 4,6-dimetyylipyrimidiiniin (esimerkki 1, osa A) käyttäen NaH:ä (1,2 ekv.) DMF:ssa, jolloin saatiin N-[2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli]-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini. $C_{12}H_{13}N_4OBr$ MS 309 (M+H)⁺.

Osa C:

25 Edellä esitetyn osan B tuote alkyloitiin samalla tavalla kuin esimerkin 4 osassa C, jolloin saatiin otsikon yhdiste. $C_{14}H_{17}N_4OBr$ MS 337 (M+H)⁺.

Esimerkki 77

30 **N-[3-bromi-5-metyylipyridin-2-yyli]-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini**

Osa A:

1,0 g:n (5,35 mmol) erä kaupallisesti saatavissa olevaa 2-amino-3-bromi-5-metyylipyridiiniä liitettiin 2-kloori-4,6-dimetyylipyrimidiiniin (esimerkki 1, osa A)
35 käyttäen NaH:ä (1,2 ekv.) DMF:ssa, jolloin saatiin N-[3-

bromi-5-metyylipyridin-2-yyli]-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini. $C_{12}H_{13}N_4Br$ MS 293 (M+H)⁺.

Osa B:

5 Osan A tuote alkyloitiin samalla tavalla kuin esimerkin 4 osassa C, jolloin saatiin otsikon yhdiste. $C_{14}H_{17}N_4Br$ MS 321 (M+H)⁺.

Esimerkki 78

N-[6-metoksipyridin-3-yyli]-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini

10 200 mg:aan N-[2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli]-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiinia, joka oli 25 ml:ssa kuivaa DMF:a, lisättiin 500 mg K_2CO_3 :a, 100 mg CuI:a ja 0,4 ml morfoliinia ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja kaadettiin veteen ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Uutteet kuivattiin ja liuotin poistettiin ja saatu jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20-%:ista etyyliasetaattia heksaanissa liuottimena (rf 0,4), jolloin saatiin otsikon yhdiste. $C_{14}H_{18}N_4O$ MS 259 (M+H)⁺.

15

20

Esimerkki 79

N-[2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli]-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini

Osa A:

25 2,4-dikloori-6-metyyli-s-triatsiiniin (osa A, esimerkki 23, 2,0 g, 12,3 mmol), joka oli 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :a ja joka oli jäähdytetty 0 °C:seen, lisättiin morfoliinia (1,1 ml, 12,3 mmol) ja reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 2 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja kerrokset erotettiin.

30 Vesipitoinen kerros pestiin CH_2Cl_2 :lla (3 x 50 ml) ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivattiin. Liuotin puhdistettiin strippauksella ja raakatuote kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen 30-%:ista etyyliasetaattia

heksaanissa liuottimena, jolloin saatiin 2-kloori-4-(N-morfolino)-6-metyyli-s-triatsiini. $C_8H_{11}N_4OCl$ (M+H)⁺.

Osa B:

Esimerkin 76 osan A tuotetta (0,6 g, 3,0 mmol) ja
 5 esimerkin 79 osan A tuotetta (0,63 g, 3,0 mmol), jotka
 olivat dioksaanissa, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24
 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen, sitten uutettiin
 etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Uutteet kuivattiin magne-
 siumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä.
 10 Raakatuote kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen
 30-%:ista etyyliasetaatia heksaaneissa liuottimena, jol-
 loin saatiin aine, jolle oli suoritettu kytkentäreaktio.
 $C_{14}H_{17}N_6O_2Br$ MS 381 (M+H)⁺.

Osa C:

15 Edellä esitetyn osan B tuote alkyloitiin samalla
 tavalla kuin esimerkin 5 osassa C, jolloin saatiin otsi-
 kon yhdiste. $C_{16}H_{21}N_6O_2Br$ MS 409 (M+H)⁺.

Esimerkki 80

20 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-
 (N-(2-furyylimetyyli)-N-metyyliamino)karbonyyli-6-metyyli-
 pyrimidiiniamiini

Natriumhydridi (60 % öljyssä, 0,1 g, 2,4 mmol),
 joka oli pesty heksaaneissa ja dekantoitu kaksi kertaa,
 suspendoitiin vedettömään N,N-dimetyyliformamidiin (DMF)
 25 (5 ml) ja lisättiin tipoittain N-(2-bromi-4-(1-metyyli-
 etyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-((2-furyylimetyyli)amino)kar-
 bonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiinin (1,0 g, 2,2 mmol) li-
 uos vedettömässä DMF:ssä (5 ml) tipoittain ja sekoittaen.
 30 minuutin kuluttua lisättiin jodimetaania (0,37 g,
 2,6 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia. Lisät-
 tiin varovasti vettä (50 ml) ja vesipitoista seosta uutet-
 tiin kolme kertaa kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset
 kerrokset kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja väkevöitiin
 tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy. Pylväskromatogra-

fialla (etyyliasettaatti:heksaanit, 1:2) saatiin otsikon tuote ruskeana öljynä (850 mg, saanto 82 %, R_f 0,35):

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,5 (d, 1H, J = 9), 7,3 (d, 1H, J = 12), 7,25 - 7,2 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,1), 6,8 (s, 1H), 6,3 (d, 1H, J = 12), 6,0 (br s, 0,5H), 5,9 (br s, 0,5H), 4,65 (br s, 2H), 4,2 (br s, 1H), 3,75 - 3,6 (m, 1H), 3,0 - 2,8 (m, 4H), 2,4 (br s, 3H), 1,40 (d, 6H, J = 7), 1,2 (t, 3H, J = 8); CI-HRMS: laskettu ($C_{23}H_{27}BrN_4O_2$): 471,1396 (M+H); todettu: 471,1387.

10 Esimerkki 81

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-((4,4-etyleenidioksidipiperidino)karbonyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini

Natriumhydridi (60 % öljyssä, 0,12 g, 3 mmol), joka oli pesty heksaaneilla ja dekantoitu kaksi kertaa, suspendoitiin vedettömään THF:iin (5 ml) ja lisättiin liuos, jonka muodosti 4-piperidonietyleeniglykoliketaali (0,43 g, 3 mmol) vedettömässä THF:ssa (5 ml), tipoittain ja sekoittaen. Reaktioseos kuumennettiin refluksointilämpötilaan, sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten jäädytettiin ympäristön lämpötilaan. Lisättiin liuos, jonka muodosti metyyli-2-((2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti (esimerkki 18) (1,0 g, 2,54 mmol) vedettömässä THF:ssa (10 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 98 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 1 N NaOH-liuokseen (100 ml), sekoitettiin ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy. Pylväskromatografiolla (kloroformi:metanoli, 9:1) saatiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4,4-etyleenidioksidipiperidino)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini oranssin keltaisena öljynä (260 mg, saanto 52 %, R_f 0,75): CI-HRMS: Laskettu ($C_{24}H_{31}BrN_4O_3$): 503,16578 (M+H); todettu: 503,16571.

Esimerkki 82

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4-okso-4,4-dihydro-1H-piperidin-2-ylidene)-6-metyylipyrimidiini

5 Liuosta, jonka muodosti N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4,4-etyleenidioksidipiperidin-2-ylidene)-6-metyylipyrimidiini (260 mg) 1 N HCl-liuoksen (2,5 ml) ja THF:n (2,5 ml) seoksessa, sekoitettiin refluksointilämpötilassa 20 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 1 N NaOH-liuokseen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon tuote keltaisena öljynä (240 mg, saanto 100 %, R_f 0,75): NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, $J = 8$), 7,1 (d, 1H, $J = 8$), 6,8 (br s, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,75 - 3,6 (m, 1H), 3,55 - 3,4 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,6 - 2,3 (m, 4H), 2,0 - 1,6 (m, 2H), 1,4 - 1,15 (m, 12H): CI-HRMS: laskettu ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_2$): 459,1396 (M+H); todettu: 459,1386.

Esimerkki 83

20 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4-okso-4,4-dihydro-1H-piperidin-2-ylidene)-6-metyylipyrimidiini, vettykloridisuola

25 Boraanin liuos tetrahydrofuraanissa (1 M, 29 ml, 29 mmol) lisättiin tipoittain N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4,4-etyleenidioksidipiperidin-2-ylidene)-6-metyylipyrimidiinin (1,67 g, 3,3 mmol) liuokseen vedettömässä THF:ssä (7 ml) sekoittaen typpiatmosfäärissä. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoitettiin 20 tuntia, sitten jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Lisättiin tipoittain jääetikahappoliuosta, sen jälkeen reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja sekoitettiin 4 tuntia, sitten jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä; jäännöstä käsiteltiin ylimäärällä 1 N NaOH-liuosta ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla.

Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografiolla (etyyliasetatti) saatiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4,4-etyleenidioxipiperidino)metyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiinivaaleanruskeana öljynä (860 mg): CI-MS: 489, 491 (M+H).

Ketaali liuotettiin seokseen, jonka muodostivat 33-%:inen HCl-liuos (10 ml) ja THF (5 ml). Saatua seosta sekoitettiin refluksoiden 65 tuntia, sitten jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja tehtiin emäksiseksi 1 N NaOH-liuoksella. Vesipitoista seosta uutettiin kolme kertaa etyyliasetatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografiolla (etyyliasetatti:heksaanit, 4:1) saatiin otsikon tuote vapaana emäksenään ja öljynä (600 mg, kokonaissaanto 41 %): CI-HRMS: laskettu ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}$): 444,1603 (M+H); todettu: 444,1594.

Edellä mainittu öljy (0,55 g, 1,24 mmol) liuotettiin eetteriin (5 ml) ja käsiteltiin 1 N HCl-liuoksella eetterissä. Saatu sakka otettiin talteen ja pestiin runsailla määrillä eetteriä. Kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoinen jauhe (500 mg, saanto 84 %): sp. 186 - 188 °C; Analyysi ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$): C 54,92; H 6,24; N 11,65; Br 16,64; Cl 7,39; todettu: C 54,62; H 6,37; N 11,41; Br 16,57; Cl 7,35.

Esimerkki 84

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(imidatsol-1-yyli)metyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini

Seokseen, jonka muodostivat N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-hydroksimetyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini (1,57 g, 4,3 mmol), trietyyliamiini (2,5 ml, 17 mmol) ja dikloorimetaani (15 ml) 0 °C:ssa ja joka oli typpiatmosfäärissä, lisättiin metaanisulfonyyli-kloridia (0,54 g, 4,7 mmol) tipoittain ja reaktioseosta

sekoitettiin 0 °C:ssa 1,5 tuntia. Sen jälkeen se pestiin peräkkäin jääkylmällä 1 N HCl-liuoksella, kylläisellä NaHCO₃-liuoksella ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Metyleenikloridiliuos kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metaanisulfonyylioksimetyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini kirkkaana värittömänä öljynä (1,6 g): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,5 (d, 1H, J = 1), 7,25 - 7,1 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 5,05 - 4,9 (br s, 2H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 3,8 - 1,6 (m, 1H), 3,0 - 2,85 (m, 1H), 2,8 - 2,6 (br s, 3H), 2,5 - 2,25 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J = 8), 1,2 (t, 3H, J = 8); CI-MS: 442, 444 (M+H).

Natriumhydridiin (60 % öljyssä, 0,1 g, 2,4 mmol), joka oli pesty heksaaneilla ja dekantoitu kaksi kertaa, suspendoitu vedettömään THF:iin (10 ml), lisättiin imidatsolia (146 mg, 2,14 mmol) yhtenä eränä ja reaktioseos lämmitettiin refluksointilämpötilaan ja sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseokseen, joka oli jäähdytetty ympäristön lämpötilaan, lisättiin tipoittain raakatuotemesyylaatin liuos vedettömässä THF:ssa (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 68 tuntia, sitten se kaadettiin veteen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografoinnilla (etyyliasetatti) saatiin (1) N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-hydroksimetyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini (130 mg, kokonaissaanto 8 %, R_f 0,7) ja (2) otsikon tuote (600 mg, kokonaissaanto 59 %, R_f 0,07): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,6 - 7,4 (m, 2H), 7,2 (dd, 1H, J = 7, 1), 7,15 (d, 1H, J = 8), 7,05 (s, 1H), 7,0 - 6,8 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,95 - 4,8 (m, 2H), 4,25 - 4,1 (m, 1H), 3,8 - 3,6 (m, 1H), 3,0 - 2,85 (m, 1H), 2,4 - 2,1 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J = 8), 1,2 (t, 3H, J = 8); CI-HRMS: laskettu (C₂₀H₂₄BrN₅): 413,1293 (M+H), todettu: 413,1275.

Esimerkki 85

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(3-(metoksifenyyli)metoksimetyyli)-6-metyylipyrimidiini-amiini

5 Seokseen, jonka muodostivat N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-hydroksimetyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini (1,0 g, 2,7 mmol), trietyyliamiini (1,4 ml, 10 mmol) ja dikloorimetaani (20 ml) 0 °C:ssa typ-
 10 piatmosfäärissä, lisättiin metaanisulfonylikloridia (0,34 g, 3,0 mmol) tipoittain. Reaktio suoritettiin kuten esimerkissä 84, paitsi että reaktioaika oli 15 minuuttia.

Natriumhydridi (0,12 g, 3 mmol) ja 3-metoksibent-
 15 syylialkoholi (0,41 g, 3 mmol) saatettiin reagoimaan vedettömässä THF:ssa (10 ml) kuten esimerkissä 84. Lisät-
 tiin tipoittain raakatuotemesyylaatin liuos vedettömässä THF:ssa (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin refluksointi-
 lämpötilassa 18 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin 1 N NaOH-liuokseen ja uutettiin kolme kertaa
 20 etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografialla (etyyliase-
 taatti:heksaanit, 1:1) saatiin otsikon tuote viskoosina keltaisena nesteenä (800 mg, kokonaissaanto 60 %, R_f 0,7):
 25 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,5 (s, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 4H), 6,95 - 6,9 (m, 2H), 6,85 (br d, 1H, J = 8), 6,75 (s, 1H), 5,6 (br s, 2H), 4,45 - 4,3 (m, 2H), 4,25 - 4,05 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8 - 3,6 (m, 1H), 2,9 (septetti, 1H, J = 7), 2,3 (br s, 3H), 1,3 (d, 6H, J = 7), 1,2 (t, 3H, J = 7);
 CI-HRMS: laskettu (C₂₅H₃₀BrN₃O₂): 484,1599, todettu:
 30 484,1592.

Esimerkki 86

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(2-tiatsolyyli)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini

Liuokseen, jonka muodosti n-butyylilitium heksaa-
 35 neissa (2,4 M, 1,34 ml, 3,24 mmol) vedettömässä THF:ssa

(5 ml) -78 °C:ssa typpi-atmosfäärissä, lisättiin 2-bromi-
 tiatsolia (0,49 g, 0,27 ml, 3,0 mmol) tipoittain. Kun li-
 säys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa
 30 minuuttia. Lisättiin metyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-metyy-
 5 liettyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimidiini-
 karboksylaatin (esimerkki 18) (1,0 g, 2,5 mmol) liuos ve-
 dettömässä THF:ssa (10 ml) tipoittain. Sen jälkeen reak-
 tioseos lämmitettiin -60 °C:seen ja sekoitettiin 4 tuntia.
 Lisättiin NaHCO₃:n kylläistä vesiliuosta ja reaktioseos
 10 lämmitettiin ympäristön lämpötilaan. Uutettiin kolme ker-
 taa etyyliasetaatilla, minkä jälkeen yhdistetyt orgaaniset
 kerrokset pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin
 MgSO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin
 saatiin tummanruskea öljy. Pylväskromatografoinnilla
 15 (etyyliasetatti:heksaanit, 1:1) saatiin otsikon tuote,
 ruskea kiinteä aine (950 mg, saanto 85 %, R_f 0,43): sp.
 97 - 98,5 °C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,0 (s, 1H), 7,60 (s,
 1H), 7,4 - 7,2 (m, 4H, J = 6), 3,05 - 2,9 (m, 1H), 2,8 -
 2,7 (m, 1H), 2,6 (br s, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 9H): CI-HRMS,
 20 laskettu: 445,0698 (M+H). Todettu: 445,0699; Analyysi
 (C₂₀H₂₁BrN₄S): C 54,05; H 4,73; N 12,61; Br 18,02; S 7,21;
 todettu: C 53,86; H 4,66; N 12,53; Br 18,20; S 7,46.

Esimerkki 87

N-(2-bromi-4-(1-metyyliettyli)fenyyli)-N-etyyli-4-
 25 (2-imidatsolyyli)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini

Liuokseen, jonka muodosti 1-(dimetyyliaminometyy-
 li)-imidatsoli (0,63 g, 5 mmol) vedettömässä dietyylieet-
 terissä (50 ml) -78 °C:ssa typpi-atmosfäärissä, lisättiin
 n-butyylilitiumin liuos heksaaneissa (2,4 M, 2,1 ml,
 5 mmol) tipoittain ja vaaleankeltaista suspensiota sekoit-
 30 tettiin -78 °C:ssa 1 tuntia. Lisättiin metyyli-2-(N-(2-
 bromi-4-(1-metyyliettyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-6-metyy-
 li-4-pyrimidiinikarboksylaattia (esimerkki 18) (1,47 g,
 5 mmol) yhtenä eränä ja reaktioseos lämmitettiin huoneen-
 35 lämpötilaan 23 tunnin aikana. Lisättiin 1 N HCl-liuosta,

kunnes pH oli 1 (testipaperi), ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia. Lisättiin 3 N NaOH-liuosta, kunnes liuos tuli emäksiseksi (pH = 10, testipaperi). Uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla, yhdistetyt orgaaniset kerrokset

5 kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljymäinen kiinteä aine. Pylväskromatografoinnilla (kloroformi:metanoli, 9:1) saatiin otsikon tuote, keltainen lasimainen aine (900 mg, saanto 42 %, R_f 0,43): sp. 75 - 76 °C; NMR (CDCl_3 , 300 MHz):

10 12,2 - 12,1 (m, 1H), 7,7 (d, 1H, $J = 1$), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,3 - 7,2 (m, 2H), 6,55 (br s, 1H), 4,3 (sektetti, 1H, $J = 7$), 3,8 (sektetti, 1H, $J = 7$), 3,05 (septetti, 1H, $J = 7$), 2,65 (br s, 3H), 1,4 (d, 6H, $J = 7$), 1,3 (t, 3H; $J = 7$); CI-HRMS: laskettu: 428,1086 (M+H), todettu:

15 428,1089; Analyysi ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$): C 56,08; H 5,18; N 16,35; Br 18,66; todettu: C 56,20; H 5,10; N 15,88; Br 18,73.

Esimerkki 88

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(5-indolyylidikarbonyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini

20 Suspensioon, jonka muodosti kaliumhydridi (35 % öljyssä, 0,16 g, 1,4 mmol), joka oli pesty heksaaneissa ja dekantoitu kaksi kertaa, vedettömässä eetterissä (5 ml), joka oli jäähdytetty 0 °C:seen typpi-atmosfäärissä, lisättiin 5-bromi-indolin (0,27 g, 1,4 mol) liuos vedettömässä

25 eetterissä. Kun oli sekoitettu 30 minuuttia, reaktioseos jäähdytettiin -78 °C:seen ja siirrettiin kanyylin kautta esijäähdytettyyn (-78 °C) t-butyylilitiumin (1,7 M pentaanissa, 1,6 ml, 2,7 mmol) seokseen kuivassa eetterissä (5 ml). Saatua suspensiota sekoitettiin -78 °C:ssa 30 mi-

30 nuuttia ja lisättiin tipoittain liuos, jonka muodosti metyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-amino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti (esimerkki 18) (0,5 g, 1,25 mmol) vedettömässä eetterissä (5 ml). Kun reaktio oli pysäytetty kuten esimerkissä 87, reaktioseosta

35 uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla, minkä jälkeen

yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kaksi kertaa kyl-
läisellä NaHCO_3 -liuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatet-
tiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tummanruskea
öljy. Pylväskromatografinilla (etyyliasetatti:heksaanit,
5 1:4) saatiin otsikon tuote, vaaleanruskea kiinteä aine
(140 mg, saanto 24 %, R_f 0,2): sp. 77 - 79 °C; NMR ($\text{DMSO}-$
 d_6 , 400 MHz, 90 °C): 11,6 - 11,35 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H),
7,75 (dd, 1H, $J = 8,1$), 7,55 (d, 1H, $J = 1$), 7,4 - 7,35
(m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 6,60 - 6,55 (m,
10 1H), 4,1 - 3,7 (m, 2H), 2,95 - 2,8 (m, 1H), 2,4 (br s,
3H), 1,25 - 1,1 (m, 9H); Analyysi ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}$): C 62,90; H
5,28; N 11,74; Br 16,74; todettu: C 63,13; H 5,60; N
11,37; Br 16,80.

Esimerkki 89

15 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-
(4-fluorifenyyli)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini

Suspensioon, jonka muodosti N,O-dimetyylihydrok-
syyliamiinivetykloridi (1,46 g, 15 mmol) bentseenissä
(20 ml) 5 - 10 °C:ssa typpi-atmosfäärissä, lisättiin trime-
20 tyylialumiinin liuos tolueenissa (2 M, 7,5 ml, 15 mmol)
tipoittain ja sitten reaktioseosta lämmitettiin ympäristön
lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos siirrettiin lisäyssuppi-
loon ja lisättiin tipoittain metyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-
metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimi-
25 diinikarboksylaatin (esimerkki 18) (2,25 g, 5,73 mmol)
liuokseen bentseenissä (40 ml). Reaktioseosta kuumennet-
tiin palautusjäähdyttäen ja sekoitettiin 16 tuntia. Kun
seos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, se kaadettiin
5-%:iseen HCl-liuokseen (100 ml), sekoitettiin ja uutet-
30 tiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset
kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin
tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy. Pylväskromatogra-
foinnilla (etyyliasetatti:heksaanit, 1:1) saatiin N-(2-
bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(N-metyyli-

N-metoksikarboksiamido)-6-metyyli-pyrimidiiniamiini (1,0 g, saanto 41 %, R_f 0,4): CI-MS: 421, 423 (M+H).

Raakatuoteamidi liuotettiin vedettömään THF:iin (10 ml). Lisättiin tipoitain 4-fluorifenyyli-magnesiumbromidin liuos eetterissä (2 M, 1,25 ml, 2,5 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin 22 tuntia. Reaktio pysäytettiin kaatamalla 1 N NaOH-liuokseen (50 ml). Vesipitoista liuosta uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin oranssin keltainen öljy. Pylväskromatografoinnilla (etyyliasetatti:heksaanit, 1:9) saatiin otsikon tuote keltaisena kiinteänä aineena (700 mg, saanto 65 %, R_f 0,5): sp. 70 °C; NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,3 - 8,05 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, $J = 1$), 7,2 - 6,75 (m, 5H), 4,85 - 4,7 (m, 1H), 4,3 - 4,15 (m, 1H), 2,95 (septetti, 1H, $J = 7$), 2,5 (br s, 3H), 1,4 - 1,15 (m, 9H); CI-HRMS: laskettu ($C_{23}H_{23}BrFN_3O$): 456,1087 (M+H), todettu: 456,1084.

Esimerkki 90

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-karboksi-6-metyyli-pyrimidiiniamiini

Seosta, jonka muodostivat metyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti (esimerkki 18) (10 g, 25 mmol), etanoli (100 ml) ja 1 N NaOH-liuos (250 ml), sekoitettiin refluksointilämpötilassa 18 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty ympäristön lämpötilaan, se väkevöitiin kaksinkertaisesti tyhjössä ja tehtiin happamaksi väkevällä HCl-liuoksella. Uutettiin kolme kertaa kloroformilla, yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleanruskea kiinteä aine (9,0 g, saanto 95 %): sp. 102 - 104 °C; NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,55 (d, 1H, $J = 1$), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, $J = 7$), 4,30 - 4,10 (m, 1H), 3,88 - 3,7 (m, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,55 (br s,

3H), 2,30 (br s, 1H), 1,30 (d, 6H, $J = 7$), 1,20 (t, 3H, $J = 7$); CI-HRMS: laskettu ($C_{17}H_{20}BrN_3O$): 378,0817 (M+H); todettu: 378,0813.

Esimerkki 91

5 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-asetyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini

Ceriumtrikloridia (4,9 g, 19,6 mmol) kuivattiin käyttäen magneettista sekoitusta 180 °C:ssa tyhjössä 4 tuntia. Kun oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan ja pantu
10 typpi-atmosfääriin, kiinteää ainetta sekoitettiin 16 tuntia vedettömässä THF:ssa (50 ml).

Liuos, jonka muodosti N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-karboksi-6-metyylipyrimidiiniamiini (3,7 g, 9,8 mmol) vedettömässä THF:ssa (25 ml), jäähdytettiin sekoittaen -78 °C:seen typpi-atmosfäärissä. Lisättiin tipoittain metyyllilitiumin liuos eetterissä (1,4 M, 7 ml, 9,8 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti. $CeCl_3$ -suspensio siirrettiin kanyylin
15 kautta reaktioseokseen ja sekoittamista -78 °C:ssa jatkettiin 5 tuntia. Lisättiin tipoittain metyyllilitiumin liuos eetterissä (1,4 M, 7 ml, 9,8 mmol) ja sen jälkeen reaktioseos lämmitettiin vähitellen huoneenlämpötilaan 16 tunnin aikana. Kun reaktioseos oli jäähdytetty -78 °C:seen, reaktio pysäytettiin 1 N HCl-liuoksella ja
20 lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Saatua seosta uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin oranssinkeltainen öljy. Pylväskromatografoinnilla (etyyliasetaatit:heksaanit, 1:4) saatiin otsikon tuote öljynä (2,5 g, saanto 68 %, R_f 0,5):
30 NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,55 (d, 1H, $J = 1$), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,05 (m, 6H), 1,35 - 1,20 (m, 9H); CI-HRMS: laskettu: ($C_{18}H_{22}BrN_3O$): 376,1024 (M+H),
35 todettu: 376,1042.

Esimerkki 92

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(hydroksi-3-pyridyyli-metyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini (XU472)

5 Natriumboorihydridiä (0,11 g, 2,8 mmol) lisättiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(3-pyridyylikarbonyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiinin (0,6 g, 1,4 mmol) liuokseen etanolissa (5 ml). Kun oli sekoitettu 71 tuntia, reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, käsiteltiin 10 1 N NaOH-liuoksella ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin väritön öljy. Pylväs-kromatografoinnilla (kloroformi:metanoli, 9:1) saatiin 15 otsikon tuote öljynä (600 mg, saanto 96 %, R_f 0,4): NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,65 - 8,45 (m, 2H), 7,55 (br s, 2H), 7,3 - 7,1 (m, 2H), 6,25 - 6,15 (m, 1H), 5,7 - 5,5 (m, 0,5H), 5,45 - 5,3 (m, 0,5H), 5,15 - 4,95 (m, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 3,9 - 3,7 (m, 1H), 3,0 - 2,85 (m, 1H), 2,45 - 2,2 (m, 3H), 2,3 - 2,2 (m, 1H), 1,35 - 1,2 (m, 9H); CI-HRMS: laskettu ($C_{22}H_{25}BrN_4O$): 441,1290 (M+H), todettu: 20 441,1274.

Esimerkki 93

25 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(4-(metoksifenyyli)-3-pyridyylihydroksimetyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini

4-bromianisolin (0,2 g, 1,1 mmol) liuos vedettömässä THF:ssä (10 ml) jäähdytettiin sekoittaen -78 °C:seen typpi-atmosfäärissä. Lisättiin tipoittain t-butyylilitiumin liuos pentaanissa (1,7 M, 1,4 ml, 2,4 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Lisättiin tipoittain N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(3-pyridyylikarbonyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiinin (0,45 g, 1 mmol) liuos vedettömässä THF:ssä (10 ml) ja reaktioseos 35 lämmitettiin vähitellen ympäristön lämpötilaan 18 tunnin

aikana. Reaktioseos kaadettiin kylläiseen NH_4Cl -liuokseen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografoinnilla (ettyliasetaatti:heksaanit, 4:1) saatiin ot-

5 sikon tuote vaaleanruskeana lasimaisena aineena (170 mg, saanto 31 %), R_f 0,2): sp. 68 - 70 °C; NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8,6 - 8,4 (m, 2H), 7,7 - 7,5 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,25 - 7,05 (m, 6H), 6,95 - 6,75 (m, 2H), 6,25 - 6,2 (m,

10 1H), 5,85 - 5,7 (m, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 1H), 3,8 (br s, 3H), 3,95 - 3,75 (m, 1H), 3,00 - 2,8 (m, 1H), 2,45 - 2,1 (br s, 3H), 1,35 - 1,15 (m, 9H); CI-HRMS: laskettu ($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_2$): 547,1709 (M+H), todettu: 547,1709.

Esimerkki 94

15 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(3-pyratsolyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini, vetykloridi-suola

Natriumia (0,08 g, 3,5 mmol) lisättiin metanoliin (20 ml) sekoittaen. Kun natrium oli reagoanut, lisättiin

20 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-asetyyli-6-metyylipyrimidiiniamiinin (1,0 g, 2,67 mmol) liuos metanolissa (5 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 5 minuuttia. Lisättiin Goldin reagenssia ((dimetyyliaminometyleeniaminometyleenii))dimetyyliammoniumkloridia (0,66 g,

25 4 mmol) ja sekoittamista jatkettiin 19 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos pestiin kylläisellä NaHCO_3 -liuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla ja suodatettiin, liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea kiinteä aine, josta saatiin tri-

30 turoimalla heksaaneilla N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(3-dimetyyliaminopropenoyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini keltaisena kiinteänä aineena (700 mg): NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,9 - 7,65 (br s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,25 - 7,2 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,1 - 5,8 (br s, 1H),

35 4,3 - 4,15 (m, 1H), 3,9 - 3,75 (m, 1H), 3,2 - 3,0 (br s,

3H), 3,0 - 2,85 (m, 1H), 2,8 - 2,6 (br s, 3H), 2,5 - 2,3 (br s, 3H), 1,35 - 1,2 (m, 9H); CI-MS: 431, 433 (M+H).

Liuosta, jonka muodostivat edellä esitetty vinylo-
ginen amidi ja vedetön hydratsiini (0,15 g, 4,7 mmol) to-
luuenissa (15 ml), sekoitettiin refluksointilämpötilassa
typpi-atmosfäärissä 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin ve-
teen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdis-
tetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO_4 :lla, suoda-
tettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy.
Pylväskromatografoinnilla (eetteri) saatiin otsikon tuot-
teen vapaa emäs vaaleankeltaisena lasimaisena aineena
(600 mg, kokonaissaanto 59 %, R_f 0,4): NMR (CDCl_3 , 300
MHz): 7,6 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,3 - 7,2 (m, 2H), 6,8
(s, 1H), 6,75 - 6,6 (br s, 1H), 4,3 - 4,15 (m, 1H), 3,9 -
3,7 (m, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,5 - 2,2 (br s, 3H),
1,3 (d, 6H, $J = 8$), 1,25 (t, 3H, $J = 8$); CI-HRMS: lasket-
tu ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_5$): 399,1137 (M+H), todettu: 399,1140.

Vapaa emäs liuotettiin eetteriin ja käsiteltiin
ylimäärällä 1 N HCl-liuosta eetterissä. Saatu sakka otet-
tiin talteen ja pestiin runsailla määrillä eetteriä. Kui-
vattiin tyhjössä 60 °C:ssa, jolloin saatiin otsikon tuote
jauheena (500 mg, saanto 72 %), sp. 235 - 237 °C; NMR
(DMSO- d_6 , 300 MHz): 7,9 - 7,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 -
7,3 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,05 - 6,85 (m, 1H), 4,3 - 4,1
(m, 1H), 3,85 - 3,65 (m, 1H), 3,05 - 2,9 (m, 1H), 2,45 -
2,1 (br m, 3H), 1,25 (d, 6H, $J = 8$), 1,2 (t, 3H, $J = 8$);
analyysi ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{HCl}$): C 52,75; H 5,31; N 16,03; Br
18,29; Cl 8,12; todettu: C 52,53; H 5,28; N 15,93; Br
18,44; Cl 8,17.

Esimerkki 95

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(1-aminoetyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini

Seosta, jonka muodostivat N-(2-bromi-4-(1-metyyli-
etyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-asetyyli-6-metyylipyrimidiini-
amiini (0,5 g, 1,33 mmol), ammoniumasetatti (1,1 g,

14 mmol), natriumsyaaniboorihydridi (59 mg, 0,9 mmol) ja metanoli (5 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 90 tuntia. Lisättiin väkevää HCl-liuosta, kunnes liuos tuli happamaksi (pH = 2), sitten reaktioseos väkevöitiin tyh-
 5 jössä. Jäännös otettiin talteen veteen, tehtiin emäksi-
 seksi väkevällä NaOH-liuoksella ja uutettiin kolme kertaa
 eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin
 MgSO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin
 saatiin öljy. Pylväskromatografoinnilla (etyyliasetatti:
 10 heksaanit, 1:1, sitten kloroformi:metanoli:NH₄OH, 95:5:0,5)
 saatiin (1) N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyy-
 li-4-(1-aminotyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini (80 mg,
 saanto 16 %, R_f 0,34 (etyyliasetatti:heksaanit, 1:1)) ja
 (2) otsikon tuote ruskeana öljynä (180 mg, saanto 36 %, R_f
 15 0,34 (kloroformi:metanoli:NH₄OH, 95:5:0,5)): NMR (CDCl₃,
 300 MHz): 7,5 (d, 1H, J = 1), 7,2 - 7,1 (m, 2H), 6,4 (s,
 1H), 4,25 - 4,05 (m, 1H), 3,9 - 3,65 (m, 2H), 3,0 - 2,85
 (m, 1H), 2,4 - 2,2 (br m, 3H), 1,9 - 1,6 (br m, 3H), 1,3
 (d, 6H, J = 8), 1,2 (t, 3H, J = 8); CI-HRMS (C₁₈H₂₅BrN₄):
 20 377,1341 (M+H), todettu: 377,1330.

Esimerkki 96

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-
 (2-(4-tetratsolyyli)-1-metyylietyyli)-6-metyylipyrimidiini-
 25 niamiini

Seosta, jonka muodostivat N-(2-bromi-4-(1-metyyli-
 etyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(1-hydroksietyyli)-6-metyyli-
 pyrimidiiniamiini (1,1 g, 2,7 mmol), trietyyliamiini
 (1,5 ml, 11 mmol) ja dikloorimetaani (15 ml), sekoitettiin
 0 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Lisättiin tipoittain metaa-
 30 nisulfonyylikloridia (364 mg, 3,2 mmol) ja sen jälkeen
 reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia. Saatu samea liuos
 pestiin peräkkäin jääkylmällä 1 N HCl-liuoksella, kylläi-
 sellä NaHCO₃-liuoksella ja kylläisellä NaCl-liuoksella.
 Kuivatettiin MgSO₄:lola, suodatettiin ja liuotin poistettiin
 35 tyhjössä, jolloin saatiin N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-

fenyyli)-N-etyyli-4-(1-metaanisulfonyylioksietyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini kirkkaana värittömänä liuoksena (1,0 g): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,5 (d, 1H, J = 1), 7,25 - 7,1 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,3 - 4,05 (m, 1H), 3,85 - 3,6 (m, 1H), 3,0 - 2,5 (m, 4H), 2,5 - 2,05 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J = 8), 1,2 (t, 3H, J = 8); CI-MS: 456, 458 (M+H).

Raakatuotemesylaatti sekoitettiin natriumsyanidin (0,54 g, 11 mmol) kanssa N,N-dimetyyliformamidissa (DMF) (20 ml) ja sekoitettiin refluksointilämpötilassa 67 tuntia. Kun oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml), sekoitettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla kolme kertaa. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografoinnilla (etyylisasetaatti:heksaanit, 1:9) saatiin N-82-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-(1-syaanietyyli)-6-metyylipyrimidiiniamiini öljynä (440 mg, R_f 0,24): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,5 (d, 1H, J = 1), 7,25 - 7,1 (m, 2H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 4,3 - 4,05 (m, 1H), 3,9 - 3,5 (m, 2H), 3,0 - 2,85 (m, 1H), 2,55 - 2,0 (br m, 3H), 1,8 - 1,4 (br m, 3H), 1,4 - 1,1 (m, 9H); CI-MS: 387, 389 (M+H).

Seosta, jonka muodostivat raakatuotesyanidi, natriumatsidi (600 mg, 9 mmol), ammoniumkloridi (492 mg, 9 mmol) ja DMF (20 ml), sekoitettiin 100 - 105 °C:ssa 112 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, se kaadettiin veteen (200 ml), tehtiin emäksiseksi 1 N NaOH-liuoksella (pH > 10) ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Pylväskromatografialla (kloroformi:metanoli, 9:1) saatiin ruskea kiinteä aine (R_f 0,22). Uudelleenkiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin otsikon tuote valkoisena kiinteänä aineena (35 mg, kokonaissaanto 3 %): sp. 127 - 129 °C; NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,75 (s, 0,4H),

7,7 (s, 0,6H), 7,45 (d, 0,6H, $J = 8$), 7,4 (d, 0,4H, $J = 8$), 7,3 - 7,2 (m, 2H), 6,5 (s, 0,4H), 6,48 (s, 0,6H), 4,28 - 4,0 (m, 1,4H), 4,28 - 4,18 (m, 0,6H), 3,94 - 3,82 (m, 0,6H), 3,8 - 3,7 (m, 0,4H), 3,1 - 3,0 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,5 (d, 3H, $J = 8$), 1,4 - 1,3 (m, 5H), 1,3 - 1,2 (m, 4H); CI-HRMS: 430,1355 (M+H); 430,1347.

Esimerkki 97

2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)amino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiini

Seosta, jonka muodostivat 2-kloori-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiini (47,0 g, 252 mmol) ja 2-bromi-4-(2-propyyli)aniliini (54,0 g, 252 mmol) dioksaanissa (400 ml), sekoitettiin refluksointilämpötilassa 20 tuntia typpiatmosfäärissä. Reaktioseos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja väkevöitiin kiertohaihduttimella. Jäännöstä käsiteltiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin punainen öljy. Pylväskromatografiolla (etyyliasetaatti:heksaanit, 1:1) saatiin otsikon tuote raakatuoteöljynä. Uudelleenkiteytettiin eetteristä/heksaaneista, otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste kiinteänä aineena (42,8 g, saanto 47 %); sp. 75 - 76 °C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,4 (d, 1H, $J = 8$), 7,65 (br s, 1H), 7,4 (d, 1H, $J = 1$), 7,3 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H, $J = 8,1$), 4,0 (s, 3H), 2,85 (septetti, 1H, $J = 7$), 2,5 (br s, 3H), 1,25 (d, 6H, $J = 7$); Analyysi (C₁₆H₁₈BrN₃O₂): C 52,76; H 4,98; N 11,54; Br 21,94; todettu: C 52,71; H 4,99; N 11,38; Br 21,83.

Esimerkki 98

2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiini

Natriumhydridiin (60 % öljyssä, 4,8 g, 120 mmol), joka oli pesty heksaaneilla (50 ml) kaksi kertaa ja de-

kantoitu ja joka oli vedettömässä tetrahydrofuraanissa (150 ml) ympäristön lämpötilassa typpi-atmosfäärissä sekoitettiin 2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyliamino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiiniä (42,8 g, 118 mmol) annoksittain 30 minuutin aikana. Kun kaasun kehitys oli lakannut, lisättiin jodietaania (31,2 g, 16 ml, 200 mmol) yhtenä eränä ja reaktioseosta kuumennettiin varovasti palautusjäähdyttään ja sekoitettiin 24 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, reaktio pysäytettiin varovasti vedellä ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä kaksi kertaa, kuivattiin magneiumsulfaatilla ja suodatettiin. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskea öljy. Pylväskromatografoinnilla (eetteri:heksaanit, 1:1) saatiin kaksi fraktiota: (1) 2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyliamino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiini (4,6 g, saanto 11 %), $R_f = 0,8$) ja (2) otsikon tuote (20 g, $R_f = 0,7$) raakatuoteöljynä.

Otsikon tuote uudelleenkiteytettiin heksaaneista ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteä aine (18,0 g, saanto 39 %); sp. 81 - 82 °C; NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,5 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H, $J = 7$), 7,15 (d, 1H, $J = 7$), 7,1 (s, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 4,05 - 3,75 (m, 4H), 2,95 (septetti, 1H, $J = 7$), 2,3 (br s, 3H), 1,3 (d, 6H, $J = 7$), 1,25 (t, 3H, $J = 7$); CI-HRMS: laskettu: 392,0974 (M+H), todettu: 392,0960.

Esimerkki 99

2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-6-metyylipyrimidiini-4-karboksyylihappo, morfoliini-amidi

Natriumhydridiin (60 % öljyssä, 0,24 g, 6,0 mmol), joka oli pesty heksaaneilla kaksi kertaa ja dekantoitu ja suspendoitu vedettömään tetrahydrofuraaniin (10 ml), lisättiin morfoliinia (0,52 g, 6,0 mmol) ja reaktioseos lämmitettiin refluksointilämpötilaan ja sekoitettiin 1

tunti. Sen jälkeen reaktioseos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja lisättiin 2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-4-metoksikarbonyyli-6-metyylipyrimidiiniä (2,0 g, 5,1 mmol) ja sekoittamista jatkettiin 26
 5 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos kaadettiin 1 N NaOH-liuokseen, sekoitettiin ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Pylväskromatografoinnilla (eetteri) saatiin otsikon yh-
 10 diste kiinteänä aineena (900 mg, saanto 39 %): sp. 145 °C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,5 (d, 1H, J = 1), 7,2 (dd, 1H, J = 7,1), 7,1 (d, 1H, J = 7), 6,8 (br s, 1H), 4,3 - 4,15 (m, 1H), 3,9 - 3,3 (m, 11H), 3,1 - 3,0 (m, 1H), 2,9 (septetti, 1H, J = 7), 1,3 (d, 6H, J = 7), 1,15 (t, 3H, J = 7); Ana-
 15 lyysi (C₂₁H₂₇BrN₄O₂) laskettu: C 56,38; H 6,08; N 12,52; Br 17,86; todettu: C 56,07; H 6,05; N 12,29; Br 18,08.

Esimerkki 100

2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)-N-etyyliami-
 no)-4-(morfolinometyyli)-6-metyylipyrimidiini

20 Liuokseen, jonka muodosti 2-(N-(2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli)-N-etyyliamino)-6-metyylipyrimidiini-4-karboksyylihapon morfoliiniamidi (750 mg, 1,72 mmol) vedet-
 tömässä tetrahydrofuraanissa (1,4 ml) ympäristön lämpöti-
 25 lassa typpiatmosfäärissä, lisättiin boraanin liuos tetra-
 hydrofuraanissa (1 M, 3,6 ml, 3,6 mmol) tipoittain ja re-
 aktioseosta kuumennettiin refluksointilämpötilassa 20
 tuntia. Kun oli jäädytetty huoneenlämpötilaan, lisättiin
 hitaasti etikkahappoa (3,5 ml) ja seosta kuumennettiin
 palautusjäähdyttäen 30 minuuttia. Kun reaktioseos oli
 30 jäädytetty ympäristön lämpötilaan, se kaadettiin 3 N
 NaOH-liuokseen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatil-
 la. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesium-
 sulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Pyl-
 väskromatografoinnilla (etyyliasetatti) saatiin otsikon
 35 yhdiste öljynä (300 mg, saanto 39 %, R_f 0,3): NMR (CDCl₃,

300 MHz) 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, $J = 7$), 7,15 (d, 1H, $J = 7$), 6,5 (s, 1H), 4,3 - 4,1 (m, 1H), 3,8 - 3,6 (m, 7H), 3,5 - 3,3 (m, 2H), 2,9 (septetti, 1H, $J = 7$), 2,55 - 2,35 (br m, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 1,3 (d, 6H, $J = 7$), 1,2 (t, 3H, $J = 7$); CI-HRMS: laskettu: 433,1603 (M+H), todettu: 433,1586.

Esimerkki 101

9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-2-metyyli-6-klooripuriini

10 Osa A:

Savuavaa typpihappoa (40 ml) lisättiin annoksittain 4,6-dihydroksi-2-metyylipyrimidiiniin samalla, kun reaktiokolvaa jäähdytettiin jäällä. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin vielä 60 minuuttia käyttäen jäätä ja sen jälkeen vielä 60 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseos kaadettiin jäähän (60 g) ja jään annettiin sulaa. Vaaleanpunainen kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja pestiin kylmällä vedellä (50 ml). Kiinteää ainetta kuivattiin tyhjiounissa yön yli, jolloin saatiin 22,6 g tuotetta.

20 Osa B:

Osan A tuote lisättiin annoksittain fosforioksi-kloridiin (125 ml) typpi-atmosfäärissä. Lisättiin annoksittain N,N-dietyylaniliinia (25 ml) ja reaktioseosta refluksoitiin 150 minuuttia, sitten jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin jäähän (750 g) ja sekoitettiin 1 tunti. Vesipitoista kerrosta uutettiin dietyylieetterillä (4 x 400 ml) ja uutteen yhdistettiin. Uutteen pestiin suolaliuoksella (300 ml) ja orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Kuivattu orgaaninen kerros suodatettiin ja tislattiin kullanuskeaksi kiinteäksi aineeksi (21,51 g).

30 Osa C:

Osan B tuote (3,0 g) lisättiin etikkahappoon (5,5 ml) ja metanoliin (25 ml). Tämä liuos lisättiin rau-

tajauheeseen (3,0 g) ja reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia 60 - 65 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja tuote suodatettiin. Suodos puhdistettiin strippauksella ruskeaksi kiinteäksi aineeksi, jota uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin NaOH:lla (1 N, 2 x 100 ml), vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin (2,13 g) kullanruskeaa nestettä, joka muuttui kiinteäksi, kun se jäähtyi. MS (M+H)⁺ 178.

Osa D:

Osan C tuote (2,0 g), 2-bromi-4-isopropyylianiliini (2,4 g) ja di-isopropyylietyyliamiini (1,52 g) sekoitettiin ja reaktiomassa kuumennettiin 160 °C:seen 25 minutiksi. Reaktiomassa puhdistettiin flash-kromatografialla (CH₂Cl₂:MeOH, 50:1, piidioksidi), minkä jälkeen tuotetta sisältävät fraktiot puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin (1,45 g) luonnonvalkoista kiinteää ainetta. MS (M+H)⁺ 356.

Osa E:

Osan D tuote (1,32 g), trietyyliortoformaatti (10 ml) ja etikkahappoanhydridi (10 ml) sekoitettiin käyttäen typpeä suojakaasuna ja refluksoitettiin 4,5 tuntia. Reaktioseos pienennettiin öljyksi ja lisättiin vettä (50 ml). Vesipitoinen seos tehtiin emäksiseksi (pH 8) kiinteällä Na₂CO₃:lla ja uutettiin CHCl₃:lla (3 x 80 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin kullanruskea öljy (1,63 g). Puhdistettiin flash-kromatografialla (CH₂Cl₂:MeOH, 50:1, piidioksidi), jolloin saatiin vaalea kullanruskea lasimainen aine, 9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-2-metyyli-6-klooripuriini (0,94 g). Sp. 49 - 52 °C. MS (M+H)⁺ 367.

Esimerkki 102

9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-2-metyyli-6-morfolinopuriini

5 9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-2-metyyli-6-klooripuriini (1,3 g) ja morfoliini (10 ml) yhdistettiin käyttäen typpeä suojakaasuna ja refluksoitiin 6 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin kiertohaihduttimella ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla (CH_2Cl_2 :MeOH, 50:1, piidioksidi), jolloin saatiin keltainen kiinteä aine
10 (0,54 g). MS (M+H)⁺ 416, 418.

Esimerkki 103

9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-8-atsa-2-metyyli-6-klooripuriini

Osa A:

15 Savuavaa typpihappoa (40 ml) lisättiin annoksittain 4,6-dihydroksi-2-metyylipyrimidiiniin jäähdyttäen reaktiokolvaa samalla jäällä. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin vielä 60 minuuttia käyttäen jäätä ja sen jälkeen vielä 60 minuuttia huoneenlämpötilassa.
20 Sitten reaktiomassa kaadettiin jäähän (60 g) ja jään annettiin sulaa. Vaaleanpunainen kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja pestiin kylmällä vedellä (50 ml). Kiinteää ainetta kuivattiin tyhjöuunissa yön yli, jolloin saatiin 22,6 g tuotetta.

Osa B:

25 Osan A tuote lisättiin annoksittain fosforioksikloridiin (125 ml) typpi-atmosfäärissä ja lisättiin annoksittain N,N-dietyylaniliinia (25 ml). Reaktioseosta refluksoitiin 150 minuuttia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin jäähän (750 g) ja sekoitettiin 1 tunti. Vesipitoista kerrosta uutettiin dietyylieetterillä (4 x 400 ml) ja uutteen yhdistettiin. Uutteet pestiin suolaliuoksella (300 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :lla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin kullanruskea kiinteä
30 aine (21,51 g).
35

Osa C:

Osan B tuote (6,5 g) lisättiin etikkahappoon (11 ml) ja metanoliin (50 ml). Tämä liuos lisättiin rautajauheeseen (6,0 g), sekoitettiin kaksi tuntia 60 - 65 °C:ssa, jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Suodos puhdistettiin strippauksella ruskeaksi kiinteäksi aineeksi, jota uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin NaOH:lla (1 N, 2 x 100 ml), vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin (4,75 g) kullanruskeaa nestettä, joka muuttui kiinteäksi, kun se jäähtyi. MS (M+H)⁺ 178.

Osa D:

Osan C tuote (4,75 g) ja 2-bromi-4-isopropyylianiiliini (5,71 g) sekoitettiin ja reaktiomassa kuumennettiin 140 °C:seen 60 minuutiksi. Reaktiomassa suspendoitiin CH₂Cl₂:iin (300 ml) ja orgaaninen liuos pestiin NaOH:lla (1 N, 3 x 250 ml) ja suolaliuoksella (250 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla ja puhdistettiin strippauksella tummaksi nesteeksi (9,28 g). Neste puhdistettiin flash-kromatografialla (CH₂Cl₂:MeOH, 50:1, piidioksidi), jolloin saatiin (6,27 g) vaalean punaista kiinteää ainetta. MS (M+H)⁺ 356.

Osa E:

Osan D tuote (2,0 g) lisättiin etikkahappoon (50 %, 20 ml) ja lisättiin natriumnitriittiä (0,407 g) vedessä (2,0 ml) tipoittain huoneenlämpötilassa. 4,25 tunnin kuluessa reaktioseos suodatettiin ja talteen otettu kiinteä aine puhdistettiin flash-kromatografialla (CH₂Cl₂:MeOH, 50:1, piidioksidi, jolloin saatiin oranssi öljy, 9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-8-atsa-2-metyyli-6-klooripuriini (0,75 g). MS (M+H)⁺ 368.

Esimerkki 104**9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-8-atsa-2-metyyli-6-morfolinopuriini**

5 9-[2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli]-8-atsa-2-metyyli-6-klooripuriini (1,34 g) ja morfoliini (10 ml) yhdistettiin käyttäen typpeä suojakaasuna ja refluksoitiin 2,5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin CH_2Cl_2 :a (200 ml) ja saatu liuos pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4 :lla, väkevöitiin kiertohaihduttimella ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla (CH_2Cl_2 , piidioksidi), jolloin saatiin keltainen kiinteä aine (0,62 g). Sp. 145 - 148 °C. MS (M+H)⁺ 417, 419.

Esimerkki 105

15 2-(N-(2,4-dimetoksimidimidin-5-yyli)-N-etyyliamiino)-4,6-dimetyylipirimidiini

Osa A:

20 5-nitrourasilialia (25 g) lisättiin fosforioksidikloridiin (130 ml) ja N,N-dietyyliamiiniin (32 ml) ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 70 minuuttia käyttäen typpeä suojakaasuna. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, se kaadettiin jäähän (600 g) ja seosta sekoitettiin, kunnes se saavutti huoneenlämpötilan (60 minuuttia). Vesipitoista kerrosta uutettiin dietyyli-

25 eetterillä (4 x 300 ml). Uutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (200 ml) ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Sen jälkeen orgaaninen kerros puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin oranssinpunainen neste (17,69 g).

Osa B:

30 Osan A tuote (17,69 g), joka oli 60 ml:ssa metanolia, lisättiin tipoittain natriummetoksidiliuokseen (30 paino-%, 38 ml) jäähdyttään samalla kolvia jäähauteessa. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa ja sitten refluksoitiin 4 tuntia.

35 Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, se

kaadettiin jäähän (500 g) ja muodostunut valkoinen sakka (10,38 g) otettiin talteen suodattamalla.

Osa C:

Osan B tuote (4,1 g) ja Pd/C (10 paino-%, 0,15 g) lisättiin etanoliin (70 ml), metanoliin (70 ml) ja veteen (1 ml) Parr-reaktorissa. Reaktiomassaa käsiteltiin vedyllä, kunnes TLC-analyysi osoitti, ettei lähtöainetta ollut. Reaktiomassa suodatettiin celiten läpi ja suodos puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin kullanruskea kiinteä aine (3,32 g).

Osa D:

Osan C tuote (1,086 g) ja 2-kloori-4,6-dimetyyli-pyrimidiini (1,0 g) liuotettiin THF:iin (50 ml) käyttäen typpeä suojakaasuna. Lisättiin annoksittain natriumhydridiä (0,336 g, 60-paino-%:inen dispersio öljyssä). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta refluksoitiin 5,5 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kiinteä aine poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin ja puhdistettiin flash-kromatografialla (CH_2Cl_2 :MeOH, 90:10, piidioksidi), jolloin saatiin kiinteä aine (0,52 g). MS (M+H)⁺ 262.

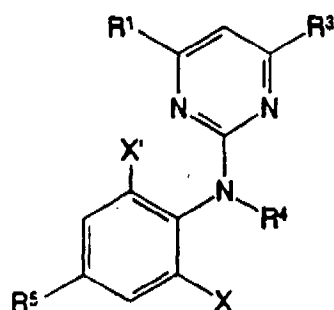
Osa E:

Osan D tuote (2,0 g) ja jodietaani (1,49 g) liuotettiin dimetyyliformamidiin (20 ml) käyttäen typpeä suojakaasuna. Lisättiin annoksittain natriumhydridiä (0,383 g, 60-painoprosenttinen dispersio öljyssä). Lisäyksen jälkeen sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 22 tuntia. Lisättiin vettä (200 ml) ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :lla, suodatettiin ja puhdistettiin strippauksella, jolloin saatiin kullanruskea neste, 2-(N-(2,4-dimetyyli-oksipyrimidin-5-yyli)-N-etyyliamino)-4,6-dimetyyllipyrimidiini (2,68 g). MS (M+H)⁺ 290.

Monet edellä kuvatut yhdisteet voidaan muuttaa suoloikseen lisäämällä vastaavaa happoa yhdisteen liuok-

5 sessa orgaanisessa liuottimessa. Edellä kuvatun additio-
suolan valinnan ei tarkoiteta rajoittavan keksintöä, ja
sen tarkoitetaan valaisevan kuvattujen synteesien yleis-
luonteisuutta. Edellä kuvattuja menetelmiä käyttäen syn-
10 tetisoitavien esimerkkiyhdisteiden fysikaaliset ominai-
suudet on esitetty taulukoissa alla (taulukko 1 - tauluk-
ko 17). Taulukkojen sarake, jonka otsikkona on "Synt.
esim.", viittaa synteesiesimerkkeihin 1 - 105 edellä.
Merkinnät "MS" ja "HRMS" viittaavat pienen ja vastaavasti
10 suuren erotuskyvyn omaavien massaspektrien tuloksiin.

Taulukko 1



Esim.	Synt. esim.	R¹	R³	R⁴	X, X'	R⁵	Sp., °C
1*	1	CH₃	CH₃	CH₃	Br.H	CH₃	120-121
2		CH₃	CH₃	CH₃	CH₃O.H	CH₃O	112-113
3*		CH₃	CH₃	allyyli	Br.H	H	127-129
4*	2	CH₃	CH₃	CH₃	Br.H	iC₃H₇	163-164
5		CH₃	CH₃	C₂H₅	Br.H	H	94-95
6		CH₃	morfolino	CH₃	Br.H	CH₃	40-42
7		CH₃	CH₃	C₂H₅	CH₃O.H	CH₃O	120-121
8		CH₃	CH₃	CH₃	Br.H	Br	101-103
9*	3	CH₃	CH₃	CH₃	Br.H	C₂H₅	126-127
10*		CH₃	CH₃	C₂H₅	Br.H	iC₃H₇	191-193
11*		CH₃	CH₃	CH₃	Br.H	iC₃H₇	193-195
12		CH₃	CH₃	CH₃	Br.H	CF₃	106-107
13*		CH₃	CH₃	C₂H₅	Br.H	CF₃	125-130
14		CH₃	CH₃	CH₃	CH₃O. CH₃O	CH₃O	145-146
15		CH₃	CH₃	C₂H₅	CH₃O. CH₃O	CH₃O	115-116
16*	4	CH₃	morfolino	C₂H₅	Br.H	iC₃H₇	219-222
17*		CH₃	morfolino	allyl	Br.H	iC₃H₇	208-211
18*		CH₃	CH₃	allyl	Br.H	nC₄H₉	116-118
19*		CH₃	CH₃	C₂H₅	Br.H	nC₄H₉	124-126
20		CH₃	CH₃	nC₃H₇	Br.H	nC₄H₉	49-50
21*	5	CH₃	CH₃	C₂H₅	Br.H	iC₃H₇	151-153

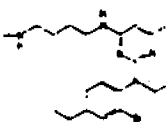
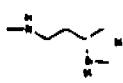
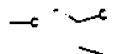
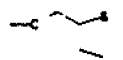
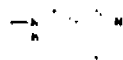
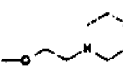
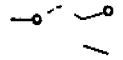
Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ³	Sp. °C
5	22 ^a		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	<i>n</i> C ₄ H ₉	170-172
	23 ^a		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	120-121
	24 ^a		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br.H	<i>n</i> C ₄ H ₉	116-118
	25		CH ₃	4-CHO- piperatsino	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	61-63
	26 ^a		CH ₃	CH ₃	allyl	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	141-142
10	27 ^a		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	149-150
	28		CH ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	neste
	29 ^a	6	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	C ₂ H ₅ - OCH ₃	117-119
	30	-	CH ₃	4-morfolino	C ₂ H ₅	I.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	96-98
	31 ^a	8	CH ₃	2-tiofeno	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	95-97
15	32		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CN	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	
	33 ^a	9	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -syklopropyyli	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	146-148
	34	10	CH ₃	CH ₃	propargyyli	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	MS
	35	11	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	C ₂ H ₅ - OCH ₃	
	36		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	CH ₂ -OCH ₃	
20	37 ^a		CH ₃	4-allyylioksi- piperidin-1-yyli	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	
	38		CH ₃	morfolinoi	C ₂ H ₅	I.H	CH ₂ -OCH ₃	
	39		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	CH ₂ -OCH ₃	
	40		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N. H	CH ₂ -OCH ₃	
25	41		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	
	42		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N. H	<i>i</i> C ₃ H ₇	
	43		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	CH ₃ S	
	44		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	CH ₂ -SCH ₃	
30	45		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.Br	<i>i</i> C ₃ H ₇	
	46		CH ₃	tiomorfolino	C ₂ H ₅	Br.Br	<i>i</i> C ₃ H ₇	
	47		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	I	
	48		CH ₃	morfolino	C ₂ H ₅	I.H	I	
	49 ^a	12	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	145-147
35	50	13	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ OH	C ₂ H ₅	Br.H	<i>i</i> C ₃ H ₇	HRMS
	51 ^a		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ O. CH ₃ C	CH ₃	

Taulukko 1 (jatkoa)

5	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
	52*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H,H	I	175-177
	53*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	I,H	H	164-166
	54*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃ ,H	H	
	55*		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Br,H	C ₂ H ₅ - OCH ₂ CH ₃	127-129
10	56	14	CH ₃	tiomorfolino- s-oksidi	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	52-55
	57*	15	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	O-iC ₃ H ₇	MS
	58	16	CH ₃	C(=O)-4- morfolino	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	145
	59	17	CH ₃	CH ₂ -4- morfolino	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	nestä
15	60		CH ₃	C(=O)-1- piperidinyyli	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	107-108
	61	18	CH ₃	C(=O)OCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	81-82
	62		CH ₃	C(=O)NH- sykloheksyyli	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	115
	63	19	CH ₃	C(=O)-(4-metyyli)- 1-piperat-sinyyli	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	81-82
20	64*	20	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	CH ₂ - CH ₂ OH	58-60
	65*	21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃ ,H	CH ₃	
	66*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H,H	iC ₃ H ₇	
	67		CF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
25	68*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H,H	I	175-177
	69*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃ ,H	H	
	70*		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CN	Br,H	iC ₃ H ₇	
	71*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	H	
	72*		CH ₃	(2-metoksimetyyli)- 1-pyrrolyyli	CH ₃	Br,H	H	
30	73	22	CH ₃	4-tiomorfolino	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	51-53
	73*	22	CH ₃	4-tiomorfolino morpholino	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	234-236
	74		CH ₃	4-hydroksi-1- piperidinyyli	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	61-63
35	138	24	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	81jy MS
	139	25	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	81jy MS
	140	26	CH ₃	SCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	81jy MS
	141		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O,C	CH ₃ O	99-102

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
5	142		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	78-81
10	143*		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	131-135
	144*		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	98-102
	145		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O.Cl	CH ₃ O	170-173
	146*		CH ₃	NHNH ₂	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	117-121
15	147		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	148		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	oil. MS
	149		CH ₃	OCH ₂ Pr.	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	150		CH ₃	O(CH ₂) ₃ SCH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
20	152		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	153		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	154		CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	155		CH ₃	NH ₂	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
25	156		CH ₃	O(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	157		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	158		CH ₃		C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	159	27	CH ₃	SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
30	160	28	CH ₃	SOCH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	161*		CH ₃	O(CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	143-146
	162		CH ₃	O(CH ₂) ₃ SOCH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS
	163		CH ₃	NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	81j MS

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
5	164		CH ₃	NH(CH ₂) ₄ NH ₂	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	öljy 15
	165	31	CH ₃	morfolino	allyl	I.H	iC ₃ H ₇	109-112
	166	34	CH ₃	tiomorfolino	H	Br.Br	iC ₃ H ₇	194-195
	167	32	CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	I.H	iC ₃ H ₇	neste
	168	35	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	iC ₃ H ₇	64-66
	169	37	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S(O)CH ₃ . H	iC ₃ H ₇	144-146
10	170*	36	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	iC ₃ H ₇	141-142
	171	38	CH ₃	tiatsolidino	C ₂ H ₅	I.H	iC ₃ H ₇	neste
	172	39	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	CH ₃ OCH ₃	liquid
	173*	40	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S-.H	iC ₃ H ₇	157-159
	174	41	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S(O)CH ₃ . H	iC ₃ H ₇	174-176
15	175*	42	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SC ₂ H ₅ .H	iC ₃ H ₇	128-130
	176	43	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SC ₂ H ₅ .H	CH ₃ CNO- CH ₃	77-78
	177	44	CH ₃	N-metyyliprolinoli pyrrolidino	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	iC ₃ H ₇	101-103
	178	45	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	CH ₃ CNO- CH ₃	106-108
20	179	46	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S(O)CH ₃ . H	CH ₃ CNO- CH ₃	151-154
	180	47	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	Br	91-93
	181	48	CH ₃	CH ₃	iC ₃ H ₇	SCH ₃ .H	C ₂ H ₅	85-87
25	182*	49	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	C ₂ H ₅	140-141
	183	50	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	CH ₃ NCO- CH ₃	158-160
	184	51	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	CO ₂ C ₂ H ₅	99-100
	185	52	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	OCH ₃	128-130
	186	53	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	CN	99-100
30	187	54	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	COCH ₃	125-126
	188	55	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	COC ₂ H ₅	139-141
	189	56	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	CH(OCH ₃) CH ₃	liquid
	190	57	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	NHCH ₃	141-142
35	191		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ .H	N(CH ₃) ₂	119-120
	192		CH ₃	pyrrolidino	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	106-107
	193		CH ₃	pyrrolidino	CH ₃	Br.H	iC ₃ H ₇	119-120
	194		CH ₃	pyrrolidino	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	211-212

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
5	195		CH ₃	piperidino	CH ₃	Br.H	iC ₃ H ₇	186-187
	196		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	150-151
	197		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	159-160
	198		CH ₃	CH ₃	N,N- dimetyyli- asetamidino	Br.H	iC ₃ H ₇	101-102
10	199		CH ₃	CH ₃	N,N- dimetyyliaminoetyyli	Br.H	iC ₃ H ₇	65-66
	200		CH ₃	CH ₃	N,N- dietyyliamino- etyyli	Br.H	iC ₃ H ₇	118-120
	201		CH ₃	CH ₃	Et	Br.H	OEi	HRMS
15	202		CH ₃	CH ₃	Et	Br.OMe	OMe	113-115
	203		CH ₃	CH ₃	H	Br.OMe	OMe	177-179
	204		CH ₃	CH ₃	H	Br.H	OMe	118-119
	205		CH ₃	CH ₃	Allyyli	Br.OMe	OMe	88-90
	206		CH ₃	CH ₃	Et	Br.H	OMe	HRMS
20	207		CH ₃	CH ₂ OCH ₃	Et	I.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	208		CH ₃	CH ₂ O(4- metoksaifenyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	209		CH ₃	CH ₂ OPh	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	210		CH ₃	CH ₂ O-(2-pyridyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
25	211		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ -(4-metyyli- bentsoaatti)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	212		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ -(3,4,5- trimetoksaife- nyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	213		CH ₃	CH ₂ O(2- pyrimidinyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	214		CH ₃	CH ₂ O(3,4,5- trimetoksaifenyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
30	215		CH ₃	CH ₂ O(3-(N,N- dimetyyli)anilino)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	216		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ (3- pyridyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	217		CH ₃	CH ₂ O(4- metyylibentsoaatti)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	136-139
35	218		CH ₃	CH ₂ O(4-(1- imidatsoli)fenyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS

Taulukko 1 (jatkoa)

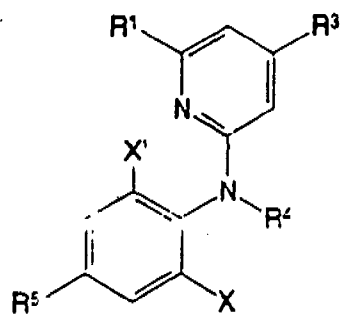
	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ³	X, X'	R ⁴	Sp. °C
5	219		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ -(4-pyridyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	220		CH ₃	CH ₂ OCH ₃	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	
	221		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ -(2-furyyli)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
10	222	58	CH ₃	CHO	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	223		CH ₃	CH ₃	H	Br.Br	OMe	175-177
	224	63	CH ₃	CH ₃	Et	Br.Br	OEt	107-108
	225	59	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	226		CH ₃	CH ₃	Et	Br.Br	OMe	101-103
	227		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
15	228		CH ₃	CH ₃	H	Br.Br	OEt	165-167
	229		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CO-(4-morfolino)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	230	64	CH ₃	CH ₃	Et	Br.OH	OMe	157-160
	231		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -(4-morfolino)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	HRMS
	268		CH ₃	(4-(2-metoksaifenyyli) piperat-sinyyli)karbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	57-60
25	269		CH ₃	(1,2,3,4-tetrahydrokinolinyyli)karbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	143-145
	270		CH ₃	(2-furyylimetyyli)aminokarbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	87-88
	271		CH ₃	MeNHCO	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	oil, MS
30	272		CH ₃	(4-(pyratsinyyli) piperatsino)karbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	51-53
	273		CH ₃	(4-(2-pyrimidyyli) piperatsino)karbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	114-116
	274		CH ₃	(4-(2-pyridyyli) piperatsino)karbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	oil, MS
35	275		CH ₃	(4-(2-metoksaifenyyli) piperatsinyyli)metyyli-HCl-suola, sal:	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	102-104

Taulukko 1 (jatkoa)

	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ³	X, X'	R ⁴	Sp. °C
5	276		CH ₃	N-(2-furyylimetyyli)- N-metyyliminometyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	oil. MS
	277		CH ₃	(1,2,3,4-tetrahydrokino- linyyli)metyyli, HCl-suola	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	88-90
	278		CH ₃	(4-pyratsinyylipiperat- sino)metyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	oil. MS
10	279		CH ₃	dimetyyliminometyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	oil. MS
	280		CH ₃	(4-(2-pyridi- pyridiyl)piperatsino)- metyyli, HCl-suola	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	117-119
	281		CH ₃	(4-(2-pyridi- piperatsino)metyyli, HCl-suola	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	125-127
15	282		CH ₃	Me ₂ NCO	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	80-82
	283		CH ₃	3-indolylikarbonyyli, HCl-suola	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	105-107
	284		CH ₃	3-pyridiylkarbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	165-167
20	285		CH ₃	3-fenylikarbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	oil. MS
	286		CH ₃	3-pyratsolyli karbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	171-173
	287		CH ₃	4-metoksifenyyli karbonyyli (H ₂ O)	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	104-106
25	288		CH ₃	2-furylikarbonyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	136-138
	289		CH ₃	bis-(4-metoksifenyyli)- hydroksimetyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	63-65
	290		CH ₃	bis-(2-furyyli)- hydroksimetyyli	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	97-99
30	291		CH ₃	(2-furyyli)- hydroksimetyyli	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	oil. MS
	292		CH ₃	(4-metoksifenyyli)- hydroksime-	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	oil. MS
	293		CH ₃	difenyylihydroks- imetyyli	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	56-58
35	294		CH ₃	bis-(4-pyridi- hydroksimetyyli	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	68-70
	295		CH ₃	(1-hydroksi-1- metyyli)etyyli	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	öljy MS
	296		CH ₃	1-hydroksimetyyli	Et	Br. H	iC ₃ H ₇	oil. MS

*Vetykloridisuola

Taulukko 2



10

15

20

25

30

35

Esim.	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
75	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br.H	CH ₃	
76	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O.H	CH ₃ O	
77	CH ₃	CH ₃	allyl	Br.H	H	
78*	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br.H	iC ₄ H ₉	178-179
79	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	H	
80	CH ₃	morfolino	CH ₃	Br.H	CH ₃	
81	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O.H	CH ₃ O	
82	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br.H	Br	
83	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br.H	C ₂ H ₅	
84	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₄ H ₉	
85	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br.H	iC ₄ H ₉	
86	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br.H	CF ₃	
87	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	CF ₃	
88	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O. CH ₃ O	CH ₃ O	

Taulukko 2 (jatkoa)

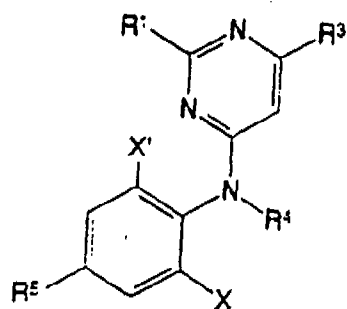
	Esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
5	89	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O. CH ₃ O	CH ₃ O	
	90	CH ₃	morfolino	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	
	91	CH ₃	morfolino	allyl	Br.H	iC ₃ H ₇	
	92	CH ₃	CH ₃	allyl	Br.H	nC ₄ H ₉	
	93	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	nC ₄ H ₉	
10	94	CH ₃	CH ₃	nC ₄ H ₉	Br.H	nC ₄ H ₉	
	95*	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	194-196
	96	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	cC ₄ H ₉	
	97	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	
	98	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br.H	nC ₄ H ₉	
	99	CH ₃	4-CHO- piperatsino	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	
15	100	CH ₃	CH ₃	allyl	Br.H	iC ₃ H ₇	
	101	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	iC ₃ H ₇	
	102	CH ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	
	103	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.H	C ₂ H ₅ -OCH ₃	
	104	CH ₃	morfolino	C ₂ H ₅	I.H	iC ₃ H ₇	
20	105	CH ₃	2-tiomorfolino	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	
	106	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CN	Br.H	iC ₃ H ₇	
	107	CH ₃	CH ₃	CH-syklo- propyyli	Br.H	iC ₃ H ₇	
	108	CH ₃	CH ₃	propargyl	Br.H	iC ₃ H ₇	
	109	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	C ₂ H ₅ -OCH ₃	
25	110	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	CH ₂ -OCH ₃	
	111	CH ₃	morfolino	C ₂ H ₅	I.H	C ₂ H ₅ -OCH ₃	
	112	CH ₃	morfolino	C ₂ H ₅	I.H	CH ₂ -OCH ₃	
	113	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	CH ₂ -OCH ₃	
	114	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N. H	CH ₂ -OCH ₃	
30	115	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	iC ₃ H ₇	
	116	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N. H	iC ₃ H ₇	
	117	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	CH ₃ S	
	118	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S.H	CH ₂ -SCH ₃	
	119	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br.Br	iC ₃ H ₇	
35	120	CH ₃	tiomorfolino	C ₂ H ₅	Br.Br	iC ₃ H ₇	
	121	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I.H	I	

Taulukko 2 (jatkoa)

	Esim.	R ¹	R ²	R ³	X, X'	R ⁴	Sp. °C
5	122	CH ₃	morfolino	C ₂ H ₅	I, H	I	
	123	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	iC ₃ H ₇	
	124	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ OH	C ₂ H ₅	Br, H	iC ₃ H ₇	
	125	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ O, CH ₃ O	CH ₃	
10	126	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H, H	I	
	127	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I, H	H	
	128	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃ , H	H	
	129*	H	H	CH ₂ CH ₃	Br, H	iC ₃ H ₇	

*Vetykloridisuola

Taulukko 3



5

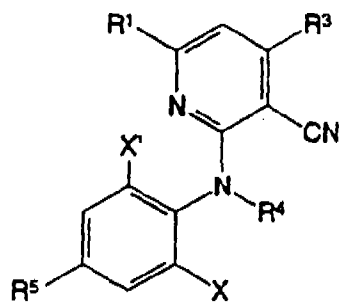
10

esim.	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
130*	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₂ CH ₃	Br, H	iC ₃ H ₇	104-106

*Vetykloridisuolo

15

Taulukko 4



20

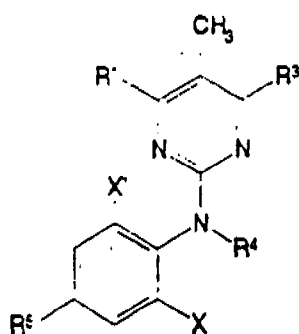
25

esim.	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
131*	CH ₃	CH ₃	H	Br, H	iC ₃ H ₇	124-125

*Vetykloridisuolo

30

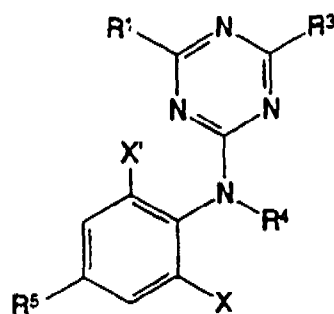
Taulukko 5



Esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
132*	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Br.H	iC ₃ H ₇	144-145

*Vetykloridisuola

Taulukko 6



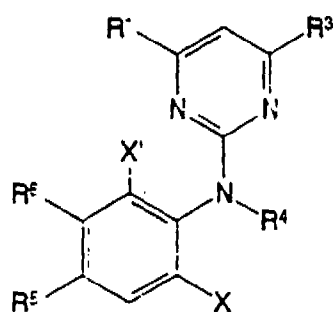
Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
133		CH ₃	CH ₃	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
134	23	CH ₃	morfolino	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
134*		CH ₃	morfolino	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	59-65
135		CH ₃	tiomorfolino	Et	I.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
136		CH ₃	morfolino	Et	I.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
137		CH ₃	piperidinyyli	Et	I.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
232		CH ₃	N,N-dietyyli	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
233		Cl	Cl	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
234		OCH ₃	OCH ₃	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
235		Cl	Cl	Et	I.H	iC ₃ H ₇	81jy MS
236		CH ₃	imidatsolino	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	>200
237		CH ₃	morfolino	Et	Br.CH ₃ O	CH ₃ O	90-95
238		CH ₃	N(CH ₃) ₂	Et	Br.CH ₃ O	CH ₃ O	65-68
239		CH ₃	morfolino	Et	CH ₃ O. CH ₃ O	CH ₃ O	81jy MS
240		CH ₃	N(CH ₃) ₂	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	72-75
241		CH ₃	tiatsolidino	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	70-72
242*	29	CH ₃	bentsyylioksi	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	89-90
243		CH ₃	fenyylioksi	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	140-142
244		CH ₃	4-etyylikerhoksipiperi ritsiini	Et	Br.CH ₃ O	CH ₃ O	65-70

Taulukko 6 (jatkoa)

		Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X, X'	R ⁵	Sp. °C
5	Esim.							
	245		CH ₃	4-karboksi piperitsiini	Et	Br.CH ₂ O	CH ₃ O	95-100
	246		CH ₃	HC(CO ₂ Et) ₂	Et	Br.H	iC ₃ H ₇	öljy MS
	247		CH ₃	PhCHCN	Et	Br.CH ₂ O	CH ₃ O	50-52
	248		CH ₃	morfolino	iC ₃ H ₇ O	Br.CH ₂ O	CH ₃ O	öljy MS
10	249*	30	- Cl	Cl	Et	I.H	CH(CH ₃) ₂ OH	öljy MS
	250		CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	Br.H	iC ₃ H ₇	öljy MS

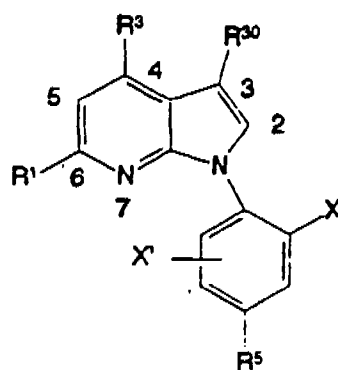
*Vetykloridisuola

Taulukko 7



		Synt. esim.	R ¹	R ²	R ⁴	X', X	R ⁵	R ⁶	Sp. °C
30	Esim.								
	251	62	CH ₃	CH ₃	Et	Br.OMe	OMe	Br	133-138
	252		CH ₃	CH ₃	H	H.OMe	OMe	Br	179-181
	253	61	CH ₃	CH ₃	Et	H.OMe	OMe	Br	143-145

Taulukko 8



10

15

20

25

30

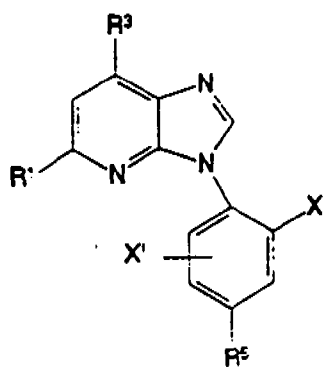
35

Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵	sp. °C
254	64	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr	105.8
313		CH ₃	CH ₃	CN	I	H	i-Pr	
314		CH ₃	CH ₃	CN	Br	6-CH ₃	i-Pr	
315		CH ₃	-morfolino	CN	I	6-CH ₃	i-Pr	
316		CH ₃	Cl	CN	I	H	1-metoksi- etyyli	
317		CH ₃	Ph	CN	I	H	1-metoksi- etyyli	
318		CH ₃	CH ₃	CN	Cl	H	1-metoksi- etyyli	
319		CH ₃	CH ₃	CN	I	H	1-metoksi- etyyli	
320		CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	1-metoksi- etyyli	
321		CH ₃	-morfolino	CN	I	CH ₃	OCH ₃	
255	74	CH ₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr	179.2
256	66	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr	oil
322		CH ₃	Ph	CN	-SCH ₃	H	i-Pr	
323		CH ₃	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	i-Pr	
257	65	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr	MS 343.08
324		CH ₃	CH ₃	H	-SCH ₃	H	i-Pr	
258	65	CH ₃	CH ₃	CN	Br	OCH ₃	OCH ₃	MS 388.0
325		CH ₃	-morfolino	H	I	6-OCH ₃	i-Pr	
259	75	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr	MS 363.0

Taulukko 8 (jatkoa)

	5		Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ³⁰	X	X'	R ^f	Sp. °C
			326		CH ₃	Ph	H	I	H	1-metoksi- etyyli	
			260	69	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃	MS 360.9
			327		CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-metoksi- etyyli	
	10		328		CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-metoksi- etyyli	
			329		CH ₃	morfolino	H	I	6-CH ₃	OCH ₃	
			330		CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr	
			261	67	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr	MS 405.1
			331		CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr	
	15		332		CH ₃	-NHC(=O) CH ₃	H	Br	H	i-Pr	
			333		CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr	
			334		CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr	
			335		CH ₃	CH ₂ OPr	H	Br	H	i-Pr	
			336		CH ₃	2-tiofenyyli- metoksi	H	Br	H	i-Pr	
	20		337		CH ₃	-OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr	
			338		CH ₃	n-propyksi	H	Br	H	i-Pr	
			339		CH ₃	-C(=O)N (Me ₂)	H	Br	H	i-Pr	
			340		CH ₃	-NHCH ₂ Pr	H	Br	H	i-Pr	
	25		262	70	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr	123.8
			341		N- Me ₂	CH ₃	H	Br	H	i-Pr	
			342		CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr	
			263	71	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr	MS 363.0
			343		CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr	
	30		344		CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr	

Taulukko 9



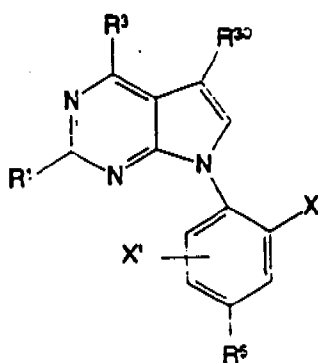
5

10

Esim.	R¹	R³	R⁵	X	X'	R²
345	CH₃	CH₃		Br	H	i-Pr
346	CH₃	CH₃		I	H	i-Pr
347	CH₃	CH₃		Br	6-OCH₃	OCH₃
348	CH₃	-morfolino		I	6-CH₃	i-Pr
349	CH₃	Ph		Br	H	i-Pr
350	CH₃	CH₃		SMc	H	i-Pr

15

Taulukko 10



20

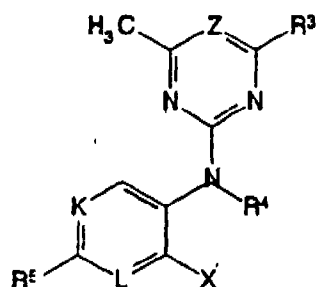
25

Esim.	R¹	R³	R³⁰	X	X'	R²
351	CH₃	CH₃	H	Br	H	i-Pr
352	CH₃	CH₃	H	I	H	i-Pr
353	CH₃	morfolino	CN	Br	H	i-Pr
354	CH₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
355	CH₃	CH₃	H	SMc	H	i-Pr

30

35

Taulukko 11

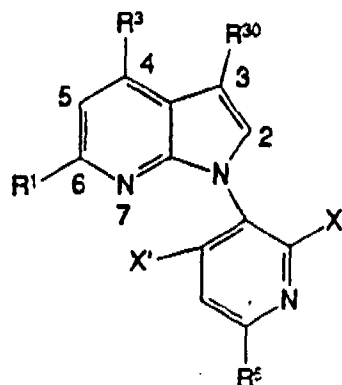


Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ⁴	R ³	X	Z	K	L	Sp. (m+H)
264*		CH ₃	etyyli	CH ₃	Br	CH	CH	CH	321
265*		OCH ₃	etyyli	CH ₃	Br	CH	CH	N	337
266*		OCH ₃	etyyli	CH ₃	H	CH	CH	N	259
267*		OCH ₃	etyyli	CH ₃	Br	N	CH	N	409
356		i-Pr	etyyli	CH ₃	Br	N	N	N	
357		i-Pr	allyyli	CH ₃	Br	N	N	N	
358		i-Pr	allyyli	CH ₃	Br	CH	N	N	
359		i-Pr	etyyli	CH ₃	Br	CH	N	N	
360		i-Pr	etyyli	morfoliini	Br	N	N	N	
361		i-Pr	allyyli	morfoliini	Br	N	N	N	
362		i-Pr	allyyli	morfoliini	Br	CH	N	N	
363		i-Pr	etyyli	morfoliini	Br	CH	N	N	
364		OCH ₃	etyyli	CH ₃	Br	N	N	N	
365		OCH ₃	allyyli	CH ₃	Br	N	N	N	
366		OCH ₃	allyyli	CH ₃	Br	CH	N	N	
367		OCH ₃	etyyli	CH ₃	Br	CH	N	N	
368		OCH ₃	etyyli	morfoliini	Br	N	N	N	
369		OCH ₃	allyyli	morfoliini	Br	N	N	N	
370		OCH ₃	allyyli	morfoliini	Br	CH	N	N	
371		OCH ₃	etyyli	morfoliini	Br	CH	N	N	

Taulukko 11 (jatkoa)

									Sp. (m+H)
5	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	R ³	X	Z	K	L
	372		OCH ₃	etyyli	CH ₃	OCH ₃	N	N	N
	373		OCH ₃	allyyli	CH ₃	OCH ₃	N	N	N
	374	105	OCH ₃	allyyli	CH ₃	OCH ₃	CH	N	N
	375		OCH ₃	etyyli	CH ₃	OCH ₃	CH	N	N
	376		OCH ₃	etyyli	morfoliini	OCH ₃	N	N	N
10	377		OCH ₃	allyyli	morfoliini	OCH ₃	N	N	N
	378		OCH ₃	allyyli	morfoliini	OCH ₃	CH	N	N
	379		OCH ₃	etyyli	morfoliini	OCH ₃	CH	N	N
	380		OCH ₃	etyyli	OCH ₃	OCH ₃	N	N	N
	381		OCH ₃	allyyli	OCH ₃	OCH ₃	N	N	N
15	382		OCH ₃	allyyli	OCH ₃	OCH ₃	CH	N	N
	383		OCH ₃	etyyli	OCH ₃	OCH ₃	CH	N	N
	384		OCH ₃	etyyli	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	N	N	N
	385		OCH ₃	allyyli	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	N	N	N
	386		OCH ₃	allyyli	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH	N	N
	387		OCH ₃	etyyli	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH	N	N

Taulukko 12



Esim.	R¹	R³	R³⁰	X	X'	R²
384	CH₃	CH₃	CN	Br	H	i-Pr
385	CH₃	CH₃	CN	I	H	i-Pr
390	CH₃	CH₃	CN	Br	6-CH₃	i-Pr
391	CH₃	morfolinoi	CN	I	6-CH₃	i-Pr
392	CH₃	Cl	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
393	CH₃	Ph	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
394	CH₃	CH₃	CN	Cl	H	1-metoksi- etyyli
395	CH₃	CH₃	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
396	CH₃	CH₃	CN	Br	H	1-metoksi- etyyli
397	CH₃	morfolinoi	CN	I	CH₃	OCH₃
398	CH₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr
399	CH₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
400	CH₃	Ph	CN	-SCH₃	H	i-Pr
401	CH₃	CH₃	H	Cl	OCH₃	i-Pr
402	CH₃	CH₃	H	Br	H	i-Pr
403	CH₃	CH₃	H	-SCH₃	H	i-Pr
404	CH₃	CH₃	CN	Br	OCH₃	OCH₃
405	CH₃	morfolinoi	H	I	6-OCH₃	i-Pr

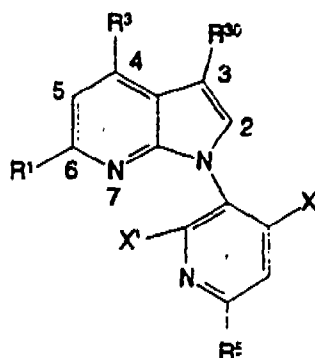
Taulukko 12 (jatkoa)

5	Esim.	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
	406	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr
	407	CH ₃	Ph	H	I	H	1-metoksi- etyyli
	408	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃
	409	CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-metoksi- etyyli
10	410	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-metoksi- etyyli
	411	CH ₃	morfolino	H	I	6-CH ₃	OCH ₃
	412	CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr
	413	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr
	414	CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr
15	415	CH ₃	-NHC(=O)CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	416	CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
	417	CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
	418	CH ₃	CH ₂ OPh	H	Br	H	i-Pr
	419	CH ₃	2-tiofenyyli- metoksi	H	Br	H	i-Pr
20	420	CH ₃	OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr
	421	CH ₃	-n-propoksi	H	Br	H	i-Pr
	422	CH ₃	-C(=O)N(Me) ₂	H	Br	H	i-Pr
	423	CH ₃	-NHCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
	424	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
25	425	N-Me	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	426	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
	427	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	428	CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr
	429	CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr

30

35

Taulukko 13

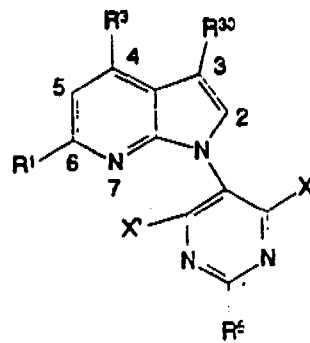


Esim.	R¹	R³	R³⁰	X	X'	R⁵
430	CH₃	CH₃	CN	Br	H	i-Pr
431	CH₃	CH₃	CN	I	H	i-Pr
432	CH₃	CH₃	CN	Br	6-CH₃	i-Pr
433	CH₃	-morfolino	CN	I	6-CH₃	i-Pr
434	CH₃	Cl	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
435	CH₃	Ph	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
436	CH₃	CH₃	CN	Cl	H	1-metoksi- etyyli
437	CH₃	CH₃	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
438	CH₃	CH₃	CN	Br	H	1-metoksi- etyyli
439	CH₃	-morfolino	CN	I	CH₃	OCH₃
440	CH₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr
441	CH₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
442	CH₃	Ph	CN	-SCH₃	H	i-Pr
443	CH₃	CH₃	H	Cl	OCH₃	i-Pr
444	CH₃	CH₃	H	Br	H	i-Pr
445	CH₃	CH₃	H	-SCH₃	H	i-Pr
446	CH₃	CH₃	CN	Br	OCH₃	OCH₃
447	CH	-morfolino	H	I	6-OCH₃	i-Pr

Taulukko 13 (jatkoa)

5	Esim.	R ¹	R ²	R ³⁰	X	X'	R ⁵
	448	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr
	449	CH ₃	Ph	H	I	H	1-metoksi- etyyli
	450	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃
10	451	CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-metoksi- etyyli
	452	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-metoksi- etyyli
	453	CH ₃	morfolino	H	I	6-CH ₃	OCH ₃
	454	CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr
	455	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr
15	456	CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr
	457	CH ₃	-NHC(=O)CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	458	CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
	459	CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
	460	CH ₃	CH ₂ OPh	H	Br	H	i-Pr
20	461	CH ₃	2-tiofenyyli- metoksi	H	Br	H	i-Pr
	462	CH ₃	OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr
	463	CH ₃	-n-propoksi	H	Br	H	i-Pr
	464	CH ₃	-C(=O)N(Me) ₂	H	Br	H	i-Pr
	465	CH ₃	-NHCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
25	466	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
	467	N-Me ₂	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	468	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
	469	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	470	CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr
30	471	CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr

Taulukko 14

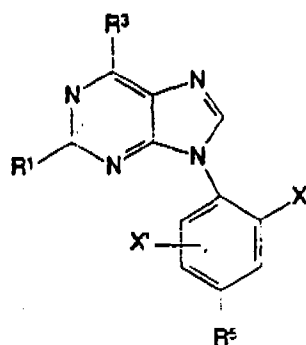


Esim.	R ¹	R ²	R ³⁰	X	X'	R ⁵
470	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
471	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	i-Pr
472	CH ₃	CH ₃	CN	Br	6-CH ₃	i-Pr
473	CH ₃	-morfolin	CN	I	6-CH ₃	i-Pr
474	CH ₃	Cl	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
475	CH ₃	Ph	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
476	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	H	1-metoksi- etyyli
477	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	1-metoksi- etyyli
478	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	1-metoksi- etyyli
479	CH ₃	CH ₃	CN	I	CH ₃	OCH ₃
480	CH ₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr
481	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
482	CH ₃	Ph	CN	-SCH ₃	H	i-Pr
483	CH ₃	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	i-Pr
484	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
485	CH ₃	CH ₃	H	-SCH ₃	H	i-Pr
486	CH ₃	CH ₃	CN	Br	OCH ₃	OCH ₃
487	CH ₃	-morfolino	H	I	6-OCH ₃	i-Pr

Taulukko 14 (jatkoa)

5	Esim.	R ¹	R ²	R ³⁰	X	X'	R ⁵
	490	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr
	491	CH ₃	Ph	H	I	H	1-metoksi- etyyli
	492	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃
10	493	CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-metoksi- etyyli
	494	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-metoksi- etyyli
	495	CH ₃	morfolino	H	I	6-CH ₃	OCH ₃
	496	CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr
	497	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr
15	498	CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr
	499	CH ₃	-NHC(=O)CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	500	CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
	501	CH ₃	-OCH ₂ Pr	H	Br	H	i-Pr
	502	CH ₃	CH ₂ OPr	H	Br	H	i-Pr
20	503	CH ₃	2-tiofenyyli- metoksi	H	Br	H	i-Pr
	504	CH ₃	OCH(OH)Pr	H	Br	H	i-Pr
	505	CH ₃	-n-propoksi	H	Br	H	i-Pr
	506	CH ₃	C(=O)N(Me) ₂	H	Br	H	i-Pr
	507	CH ₃	-NHCH ₂ Pr	H	Br	H	i-Pr
25	508	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
	509	N-Me ₂	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	510	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
	511	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
	512	CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr
30	513	CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr

Taulukko 15

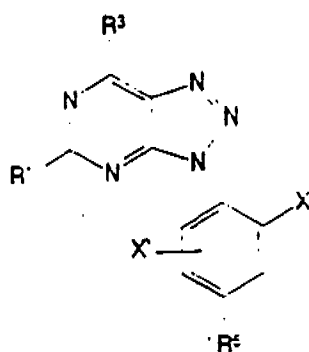


	Esim.	Synt., esim.	R ¹	R ³	X	X'	R ⁵	Sp. (°C)
15	514		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
	515		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
	516		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
	517		CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
	518		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
20	519		CH ₃	CH ₃	SMc	H	i-Pr	
	520	101	CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	49-52
	521		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
	522		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
	523		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
25	524		CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
	525		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
	526		CH ₃	CH ₃	SMc	H	i-Pr	
	527	102	CH ₃	-morfolino	Br	H	i-Pr	132-135
	528		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
30	529		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
	530		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
	531		CH ₂ CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
	532		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
	533		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMc	H	i-Pr	
35	534		CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	
	535		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
	536		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	

Taulukko 15 (jatkoa)

5	Esim.	Synt.. esim.	R ¹	R ²	X	X'	R ³	Sp. (°C)
	537		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
	538		CH ₂ CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
	539		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
	540		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SM ₂	H	i-Pr	
10	541		CH ₂ CH ₃	-morfolino	Br	H	i-Pr	

Taulukko 16



10

15

20

Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	X	X'	R ⁵	Sp. (°C)
542		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
543		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
544		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
545		CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
546		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
547		CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
548	103	CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	MS 368
549		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
550		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
551		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
552		CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	

Taulukko 16 (jatkoa)

	Esim.	Synt. esim.	R ¹	R ²	X	X'	R ³	Sp. (°C)
5	553		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
	554		CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
	555	104	CH ₃	-morfolino	Br	H	i-Pr	145-148
	556		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
	557		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
10	558		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
	559		CH ₂ CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
	560		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
	561		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
15	562		CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	
	563		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
	564		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
	565		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
	566		CH ₂ CH ₃	-morfolino	I	6-CH ₃	i-Pr	
20	567		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
	568		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
	569		CH ₂ CH ₃	-morfolino	Br	H	i-Pr	

In vitro -reseptorisitoutumisanalyysi:

25 Kudoksen valmistus:

Koiraspuoliset Sprague Dawley -rotat (180 - 200 g) tapettiin katkaisemalla kaula ja korteksi leikattiin jäässä, jäädytettiin kokonaisena nestemäisessä typessä ja varastoitiin -70 °C:ssa käyttöön asti. Analyysipäivänä jäädytetty kudokse punnittiin ja homogenisoitiin 20 tilavuudessa jääkylmää puskuria, joka sisälsi 50 mM Tris:ä, 10 mM MgCl₂:a, 2 mM EGTA:a, pH 7,0 22 °C:ssa, käyttäen Polytronia (Brinkmann Instruments, Westbury, NY; asetus 6) 20 s. Homogenaattia sentrifugoitiin 48 000 x g:llä 10 minuuttia 4 °C:ssa. Supernatantti heitettiin pois ja pel-

35

letti homogenisoitiin uudelleen samassa tilavuudessa puskuria ja sentrifugoitiin 48 000 x g:llä 10 minuuttia 4 °C:ssa. Saatu pelletti suspendoitiin uudelleen edellä mainittuun puskuriin lopulliseen pitoisuuteen 20 - 40 mg alkuperäisestä märkäpainosta ml:aa kohti ja käytettiin jäljempänä kuvatuissa analyyseissä. Proteiininimäaritykset suoritettiin Lowryn menetelmän mukaisesti (Lowry et al., J. Biol. Chem. 193: 265 (1951)) käyttäen naudan seerumin albumiinia standardina.

10 CRF-reseptorisitoutuminen:

Reseptorisitoutumisanalyysit toteutettiin oleellisesti kuten julkaisussa E.B. De Souza, J. Neurosci. 7: 88 (1987) on kuvattu.

Kyllästyskäyräanalyysi

15 Kyllästyskokeissa 100 µl ¹²⁵I-lammas-CRF:ä (50 pM - 10 nM lopullinen pitoisuus), 100 µl analyysipuskuria (jossa oli tai ei ollut 1 mM r/hCRF lopullinen pitoisuus ei-spesifisen sitoutumisen määrittämistä varten) ja 100 µl membraanisuspensiota (kuten edellä on kuvattu) lisättiin
20 peräkkäin 1,5 ml:n polypropyleenimikrofugiputkiin 300 µl:n lopulliseen tilavuuteen. Kaikki analyysit toteutettiin tasapainotilassa 2 tunnin aikana 22 °C:ssa, kuten julkaisussa E.B. De Souza, J. Neurosci. 7: 88 (1987) on kuvattu. Reaktio lopetettiin sentrifugoimalla putkia Beckman-mikro-
25 fugissa 5 minuuttia 12 000 x g:llä. Supernatanttierät otettiin talteen "vapaan" radioligandipitoisuuden määrittämistä varten. Jäljelle jäänyttä supernatanttia aspiroitiin ja pelletit pestiin varovasti jääkylmällä PBS:llä, jossa oli 0,01 % Triton X-100:a, sentrifugoitiin jälleen
30 ja tarkkailtiin sitoutuneen radioaktiivisuuden suhteen, kuten edellä on kuvattu. Kyllästyskäyrien tulokset analysoitiin käyttäen ei-lineaarista pienimmän neliön käyräsovellutusohjelmaa LIGAND (P.J. Munson ja D. Rodbard, Anal. Biochem. 107: 220 (1980)). Tällä ohjelmalla on se selvä
35 etu, että se sovittaa raakakoetulokset transformoimatto-

maan koordinaattijärjestelmään, jossa virheet ovat mitä todennäköisimmin normaalisti jakautuneina ja riippumattoman muuttujan kanssa korreloimattomia. LIGAND ei edellytä ei-spesifisen sitoutumisen olevan tutkijan mielivaltaisesti määrittämä, vaan se arvioi arvon riippumattomana muuttujana koko tulossarjasta. Parametrit affiniteettivakioille (K_D) ja reseptoritiheyksille (B_{max}) saadaan myös tilastojen kanssa arvioitujen parametrien yleiselle "sopevuudelle" raakatuloksiin. Tämä ohjelma on myös sikäli monipuolinen, että se analysoi monia käyriä samanaikaisesti parantaen siten tulosanalyysin luotettavuutta ja siten lopullisten arvioitujen parametrien oikeellisuutta minkä tahansa kyllästyskokeen kyseessä ollessa.

Kilpailukäyräanalyysi

Kilpailukokeissa 100 μ l [125 I]-lammas-CRF:ä ([125 IoCRF; lopullinen pitoisuus 200 - 300 pM) inkuboitiin 100 μ l:n kanssa puskuria (niin, että läsnä oli vaihtelevia pitoisuuksia kilpailevia ligandeja, tavallisesti 1 pM - 10 mM) ja 100 μ l:n kanssa edellä valmistettua membraanisuspensiota, jolloin saatiin 300 μ l:n kokonaisreaktiotilavuus. Reaktio aloitettiin lisäämällä membraanihomogenaatteja, annettiin jatkua tasapainotilassa 2 tuntia 22 °C:ssa ja lopetettiin sentrifugoimalla (12 000 x g) Beckman-mikrofugissa sitoutuneen radioligandin erottamiseksi vapaasta radioligandista. Saadut pelletit pintapestiin kaksi kertaa sentrifugoimalla 1 ml:n kanssa jääkylmää fosfaattipuskuroidua suolaliuosta, jossa oli 0,01 % Triton X-100:ta, supernatantit heitettiin pois ja pellettejä tarkkailtiin radioaktiivisuuden suhteen suunnilleen 80 %:n teholla. Eiuspesifisen sitoutumisen taso määritettiin niin, että läsnä oli 1 mM leimaamatonta rotta/ihmis-CRF:ä (r/hCRF). Kilpailukäyrien tulokset analysoitiin LIGAND-ohjelmalla. Kullekin kilpailukäyrälle saatiin arviot radioleimatun ligandin affiniteetille CRF-reseptoria ([125 ICRF) kohtaan riippumattomissa kyllästyskokeissa ja nämä arviot pidettiin samoina

näennäisten inhibitiiovakioiden (K_i) analyysin aikana tutkituille peptideille. Tulokset analysoitiin mekaanisesti käyttäen yksi- tai kaksipaikkaista mallia, joka vertaa "sopivuuden hyvyttä" mallien välillä K_i :n määrittämiseksi tarkasti. LIGAND:lla saadut tilastoanalyysit mahdollistivat sen määrittämisen, pitäisikö käyttää yksipaikkaista tai monipaikkaista mallia. Molemmille peptideille (α -kier-
teinen CRF₉₋₄₁ ja d-PheCRF₁₂₋₄₁) sekä kaikille tämän keksinnön mukaisille yhdisteille tulokset sopivat merkittävästi yksipaikkaiseen malliin; kaksipaikkainen malli joko ei ollut mahdollinen tai se ei merkittävästi parantanut arvioitujen parametrien sopivuutta tuloksiin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden in vitro -kokeiden tulokset on esitetty taulukossa 17. Edustavalle määrälle keksinnön mukaisia yhdisteitä todettiin, että yhdisteen kumpi tahansa muoto, olipa se vapaa emäs tai vetykloridisuola, aikaansai oleellisesti saman inhibitioarvon sitoutumisanalyysissä.

Yhdisteen katsotaan olevan aktiivinen, jos sen K_i -arvo on alle noin 10 000 nM CRF:n inhibitiolle. Taulukossa 17 K_i -arvot määritettiin käyttäen edellä kuvattuja analyysiolosuhteita. K_i -arvot on ilmoitettu seuraavasti: +++ = < 500 nM; ++ = 501 - 2 000 nM; + = 2 001 - 10 000 nM.

Taulukko 17

Esimerkki nro	Synt. esim.	Inhibitio K_i (nM)
1	1	++
2		++
3		++
4	2	+++
5		++
6		++
7		+++
8		+++
9	3	+++
10		+++
11		+++
12		++
13		+++
14		++
15		+++
16	4	+++

	Esimerkki nro	Synt. nro	Inhibitio K_i (nM)
5	17		+++
	18		+++
	19		+++
	20		+++
	21	5	+++
10	22		++
	23		+++
	24		++
	25		+++
	26		+++
	27		+++
	28		+++
	29	6	+++
15	30	7	+++
	31	8	+++
	32		+++
	33	9	+++
	34	10	+++
20	37		+++
	49	12	+
	50	13	+++
	51		++
	52		+
	53		+
25	54		-
	55		+++
	56	14	+++
	57	15	+++
	58	16	+++
30	59	17	+++
	60		++
	61	18	+++
	62		++
	63	19	+
35	64	20	+
	65	21	+
	66		+
	68		+
	69		+

	Esimerkki nro	Synt. esim.	Inhibitio K _i (nM)
5	70		+
	71		+
	72		+
	73	22	+++
	74		+++
	78		+
10	95		++
	130		++
	131		+
	132		+
	133		++
	134	23	++-
15	135		+++
	136		+++
	137		+++
	138	24	+++
	139	25	+++
	140	26	---
20	141		+++
	142		+++
	143		+++
	145		+
	146		+
	147		++-
25	148		+++
	149		+++
	150		+++
	151		+++
	152		+++
	153		++-
30	154		+++
	155		+++
	156		+++
	157		+++
	158		+++
	159	27	+++
35	160	28	+++
	161		+++
	162		+++

	Esimerkki nro	Synt. esim.	Inhibitio K _i (nM)
	163		++
	165	31	+++
	166	34	+++
5	167	32	+++
	168	35	+++
	170	36	+++
	171	38	+++
	172	39	+++
	173	40	++
10	174	41	+++
	175	42	++
	176	43	+++
	177	33	++
	178	44	+++
	179	45	+
15	180	46	+++
	181	47	+++
	182	48	+++
	183	49	+
	184		++
	185	51	+++
20	186	52	+++
	187		+++
	188	54	+++
	189	55	+++
	190	56	+++
25	191	57	+++
	192		+++
	193		+++
	194		+++
	195		+++
	196		+++
	197		++
30	201		+++
	203		++
	204		+
	205		+++
	206		+++
35	207		+++

	Esimerkki nro	Synt.. esim.	Inhibitio K _i (nM)
5	208		+++
	209		+++
	210		++
	211		+++
	212		+++
10	213		+++
	214		++
	215		++
	216		+++
	217		+++
15	218		+++
	219		+++
	221		+++
	222	58	++
	223		++
20	224	63	+++
	225	59	+++
	226		+++
	227		+++
	228		++
25	229		+
	230	60	+++
	231		+
	232		+++
	236		+++
30	237		+++
	238		+++
	239		+++
	240		+++
	241		+++
35	242	29	++
	243		+
	244		+
	245		+
	246		+++
	247		+++
	248		+++
	249	30	+
	250		++

	Esimerkki nro	Synt, esim.	Inhibitio K _i (nM)
5	251	62	++
	252		+
	253	61	++
	254	64	+++
	255	74	++
10	256	66	+++
	257	65	+++
	258	68	+++
	259	75	+++
	260	69	+++
	261	67	+++
	262	70	+++
15	263	71	+++
	264	77	+
	265	76	+++
	266	78	++
	267	79	---
	268		+++
20	269		+++
	270		+
	271		+++
	272		+
	273		++
	274		+
	275		+++
25	276		+++
	277		+++
	278		+++
	279		+++
	280		+++
30	281		+++
	282		+++
	283		+
	284		+++
	285		+++
35	286		+++
	287		++
	288		+++
	289		+++

	Esimerkki nro	Synt., esim.	Inhibitio K _i (nM)
5	290		+++
	291		+++
	292		+++
	293		+++
	294		+++
	295		+++
10	296		+++
	297	80	+++
	298	82	+++
	299	83	+++
	300	84	+++
	301	85	++-
15	302	86	+++
	303	87	+++
	304	88	+++
	305	89	+++
	307	91	+++
	308	92	---
20	309	93	+++
	310	94	++
	311	95	+++
	312	96	+++

25

CRF-stimuloidun adenylaattisyklaasiaktiivisuuden inhibitio

30 CRF-stimuloidun adenylaattisyklaasiaktiivisuuden inhibiointi suoritettiin kuten julkaisussa G. Battaglia et al., Synapse 1: 572 (1987) on kuvattu. Lyhyesti sanottuna analyysit toteutettiin 37 °C:ssa 10 minuutin aikana 200 ml:ssa puskuria, joka sisälsi 100 mM Tris-HCl:a (pH 7,4 37 °C:ssa), 10 mM MgCl₂:a, 0,4 mM EGTA:a, 0,1 % BSA:ta,

35 1 mM isobutyylimetyylikksantiinia (IBMX), 250 yksikköä/ml

fosfokreatiinikinaasia, 5 mM kreatiinifosfaattia, 100 mM guanosiini-5'-trifosfaattia, 100 nM oCRF:ä, antagonistipeptidejä (pitoisuusalue 10^{-9} - 10^{-6} m) ja 0,8 mg alkuperäistä märkäpainokudosta (suunnilleen 40 - 60 mg proteiinia).

5 Reaktiot aloitettiin lisäämällä 1 mM ATP/ 32 P]ATP:tä (suunnilleen 2 - 4 mCi/putki) ja lopetettiin lisäämällä 100 ml 50 mM Tris-HCl, 45 mM ATP:tä ja 2 % natriumdodekyylisulfaattia. cAMP:n takaisin saannin tarkkailemiseksi kuhunkin putkeen lisättiin 1 μ l [3 H]cAMP:tä (suunnilleen 40 000 dpm)

10 ennen erotusta. [32 P]cAMP:n erottaminen [32 P]ATP:stä suoritettiin peräkkäisellä eluoinnilla käyttäen Dowex- ja alumiinioksidikolonnejä. Takaisin saatu määrä oli aina yli 80 %.

Tämän keksinnön mukaiset esimerkkiyhdisteet todettiin aktiivisiksi tässä analyysissä. $IC_{50} \leq 10\ 000$ nanomolaarinen.

15

In vivo -biologinen analyysi

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden in vivo -aktiivisuus voidaan arvioida käyttäen mitä tahansa biologisista analyyseistä, joita on käytettävissä ja jotka ovat alalla hyväksyttyjä. Esimerkkejä näistä kokeista ovat mm. akustinen säilytysanalyysi, porraskiipeilykoe ja kroonisen antamisen analyysi. Nämä ja muita malleja, jotka ovat käyttökelpoisia tutkittaessa tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, on esitetty julkaisussa C.W. Berridge ja A.J. Dunn, Brain Research Reviews 15: 71 (1990).

20

25

Yhdisteet voidaan tutkia missä tahansa jyrsijä- tai pienissä nisäkäslajeissa. Tämän analyysien selostuksen ei tarkoiteta rajoittavan keksinnön mahdolliseksi tekemistä.

30 Edellä esitetyt koetulokset osoittavat, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kortikotropiinia vapauttavan tekijän poikkeaviin tasoihin liittyvien tasapainottomuuksien hoidossa potilaassa, joka kärsii masennuksesta, affektiivisista häiriöistä ja/tai tuskaisuudesta. Edellä esitetyt kokeet osoittavat myös,

35

että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kohdun supistushäiriöiden hoidossa.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa mainittujen poikkeavuuksien hoitoon keinoilla, joilla aikaansaadaan aktiivisen aineen kontakti aineen vaikutuskohdan kanssa nisäkkään kehossa. Yhdisteet voidaan antaa millä tahansa tavanomaisilla keinoilla, joita on saatavissa farmaseuttisten aineiden yhteydessä käyttöä varten joko yksittäisinä terapeuttisina aineita tai terapeuttisten aineiden yhdistelmänä. Ne voidaan antaa yksinään, mutta yleensä ne annetaan farmaseuttisen kantajan kanssa, joka on valittu valitun antotavan ja tavanomaisen farmaseuttisen käytännön perusteella.

Annettava annostus vaihtelee riippuen käytöstä ja tunnetuista tekijöistä, kuten kyseessä olevan aineen farmakodynaamisesta luonteesta ja sen antomuodosta ja -tavasta; saajan iästä, painosta ja terveydentilasta; oireiden luonteesta ja laajuudesta; samanaikaisen hoidon laadusta; hoidon taajuudesta; ja halutusta vaikutuksesta. Mainittujen sairauksien tai tilojen hoidossa käyttöä varten tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti päivittäin aktiivisen aineosan annostuksella 0,002 - 200 mg/kg kehon painosta. Tavallisesti annos, joka on 0,01 - 10 mg/kg jaettuna annoksiksi 1 - 4 kertaa vuorokaudessa, tai jatkuvan vapautumisen formulaatio on tehokas halutun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamisessa.

Antamiseen sopivat annostusmuodot (koostumukset) sisältävät noin 1 mg - noin 100 mg aktiivista aineosaa yksikköä kohti. Näissä farmaseuttisissa koostumuksissa aktiivista aineosaa on tavallisesti läsnä määränä noin 0,5 - 95 paino-% koostumuksen kokonaispainosta.

Aktiivinen aineosa voidaan antaa oraalisesti kiinteissä annostusmuodoissa, kuten kapseleina, tabletteina ja jauheina; tai nestemäisissä muodoissa, kuten eliksiireinä,

siirappeina ja/tai suspensioina. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan myös antaa parenteraalisesti steriileinä nestemäisinä annosformulaatioina.

5 Gelatiinikapseleita voidaan käyttää sisältämään aktiivista aineosaa ja sopivaa kantajaa, kuten näihin
 10 kuitenkin rajoittumatta laktoosia, tärkkelystä, magnesiumstearaattia, steariinihappoa tai selluloosajohdannaisia. Samanlaisia laimentimia voidaan käyttää puristettujen tablettien valmistukseen. Sekä tabletit että kapselit
 15 voidaan valmistaa jatkuvan vapautumisen tuotteiksi, jolloin saadaan lääkkeen jatkuva vapautuminen tietyllä aikajaksolla. Puristetut tabletit voivat olla sokerilla päällystettyjä tai kalvolla päällystettyjä mahdollisen epämiellyttävän maun peittämiseksi, tai niitä voidaan käyttää
 20 aktiivisten aineosien suojaamiseksi atmosfääriltä tai tabletin selektiivisen hajoamisen mahdollistamiseksi gastrointestinaalisella alueella.

20 Oraaliseen antamiseen tarkoitetut nestemäiset annosmuodot voivat sisältää väri- tai aromiaineita, jotta ne olisivat potilaalle miellyttävämpiä.

25 Yleensä vesi, farmaseuttisesti hyväksyttävät öljyt, suolaliuos, vesipitoinen dekstroosi (glukoosi) ja sen kaltaiset sokeriliuokset ja glykolit, kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykoli, ovat sopivia kantajia parenteraalisia liuoksia varten. Parenteraaliseen antamiseen tarkoitett
 30 etut liuokset sisältävät edullisesti aktiivisen aineosan vesiliukoista suolaa, sopivia stabilointiaineita ja tarvittaessa puskuriaineita. Hapettumisenestoaineet, kuten natriumbisulfiitti, natriumsulfiitti tai askorbiinihappo, joko yksinään tai yhdistelmänä, ovat sopivia stabilointiaineita. Myös sitruunahappoa ja sen suoloja ja EDTA:a käytetään. Lisäksi parenteraaliset liuokset voivat sisältää säilöntäaineita, kuten bentsalkoniumkloridia, metyyli- tai propyyliparabeeniä ja klooributanolia.

Sopivia farmaseuttisia kantajia on kuvattu julkaisussa "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, alan standardiviitteessä.

5 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteen antamiseen tarkoitettuja käyttökelpoisia farmaseuttisia annostusmuotoja voidaan valaista seuraavasti:

Kapselit

10 Suuri määrä yksikköjä, jotka ovat kapselien muodossa, valmistetaan täyttämällä kaksiosaiset standardikova-gelatiinikapselit kukin 100 mg:lla jauhemaista aktiivista aineosaa, 150 mg:lla laktoosia, 50 mg:lla selluloosaa ja 6 mg:lla magnesiumstearaattia.

Pehmeägelatiinikapselit

15 Valmistetaan seos, jonka muodostaa aktiivinen aineosa digestoituvassa öljyssä, kuten soijapapuöljyssä, puuvillansiemenöljyssä tai oliiviöljyssä, ja se injektoidaan positiivisen syrjäyttämisen avulla gelatiiniin, jolloin muodostuu pehmeägelatiinikapseleita, jotka sisältävät 100 mg aktiivista aineosaa. Kapselit pestään ja kuivataan.

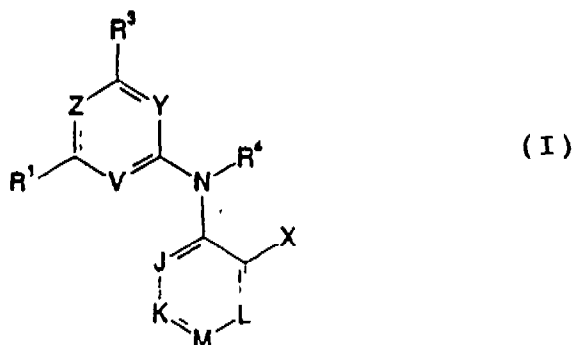
Tabletit

25 Suuri määrä tabletteja valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä niin, että annostusyksikkö käsittää 100 mg aktiivista aineosaa, 0,2 mg kolloidista piidioksidia, 5 mg magnesiumstearaattia, 275 mg mikrokiteistä selluloosaa, 11 mg tärkkelystä ja 98,8 mg laktoosia. Sopivia päällysteitä voidaan käyttää maistuvuuden tai viivytetyn adsorption lisäämiseksi.

30 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää reagensseina tai standardeina neurologisen toiminnan, toimintahäiriön ja sairauden biokemiallisessa tutkimuksessa.

Patenttivaatimukset

1. Ainekoostumus, joka sisältää yhdistettä, jolla on kaava (I):



15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai lääke-
esiastetta, jossa kaavassa Y on CR^{3a}, N tai CR²⁹;

kun Y on CR^{3a} tai N:

R¹ on toisista riippumatta valittu kussakin tapauksessa
ryhmästä, jonka muodostavat C₁₋₄-alkyyli, C₂₋₄-alkenyyli,
C₂₋₄-alkynyyli, halogeeni, C₁₋₂-halogeenialkyyli, NR⁶R⁷, OR⁸
ja S(O)_nR⁸;

20

R³ on C₁₋₄-alkyyli, aryyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₁₋₂-halogeeni-
alkyyli, halogeeni, nitro, NR⁶R⁷, OR⁸, S(O)_nR⁸, C(=O)R⁹,
C(=O)NR⁶R⁷, C(=S)NR⁶R⁷, -(CHR¹⁶)_kNR⁶R⁷, (CH₂)_kOR⁸, C(=O)NR¹⁰CH-
(R¹¹)CO₂R¹², -C(OH)(R²⁵)(R^{25a}), -(CH₂)_pS(O)_n-alkyyli, -(CHR¹⁶)-
R²⁵, -C(CN)(R²⁵)(R¹⁶), edellyttäen, että R²⁵ ei ole -NH:-n
sisältävä rengas, -C(=O)R²⁵, -CH(CO₂R¹⁶)₂, NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)-
NR¹⁰R¹², NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹²; substituoitu C₁₋₄-alkyyli, substitu-
oituu C₂₋₄-alkenyyli, substituoitu C₂₋₄-alkynyyli, substitu-
oituu C₁₋₄-alkoksi, aryyli(substituoitu C₁₋₄-alkyyli), aryyli-
30 (substituoitu C₁₋₄-alkoksi), substituoitu C₃₋₆-sykloalkyyli,
amino-(substituoitu C₁₋₄-alkyyli), substituoitu C₁₋₄-alkyyli-
amino, jolloin R²⁷-substituutiota voi esiintyä missä tahan-
sa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli,
imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-
pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyy-

35

- li-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atsosinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenoksatiinyyli, fenoksatsinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, B-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; tai 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat N, CH ja CX';
- M on CR^5 tai N;
- V on CR^{1a} tai N;
- Z on CR^2 tai N;
- R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, halogeenimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja syaani;

R^4 on $(CH_2)_mOR^{16}$, C_{1-4} -alkyyli, allyyli, propargyyli, $(CH_2)_mR^{13}$ tai $-(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;

X on halogeeni, aryyli, heteroaryyli, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halogeenimetyyli, $-(CH_2)_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NO-R^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

X' on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, aryyli, heteroaryyli, $S(O)_nR^8$, halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NO-R^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ ja $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{2-10} -alkyyli, tio- C_{2-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ aryyli, heteroaryyli, $-S(O)_2$ -aryyli ja $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, ami-

- no, $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$, $\text{NH}-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, nitro, karboksi, $\text{CO}_2-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani ja $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$; tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(\text{CH}_2)_q\text{A}(\text{CH}_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli}$, hydroksi ja $\text{C}_{1-6}\text{-alkoksi}$;
- 10 A on CH_2 , O, NR^{25} , $\text{C}(=\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17})$, $\text{N}(\text{R}^{19})$, $\text{C}(\text{H})-(\text{NR}^{14}\text{R}^{15})$, $\text{C}(\text{H})(\text{OR}^{20})$, $\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21})$ tai $\text{N}(\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{21})$;
 R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety; $\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli}$; $-\text{C}_{4-12}\text{-sykloalkyyli}$; $(\text{CH}_2)_t\text{R}^{22}$; $\text{C}_{3-10}\text{-sykloalkyyli}$; $-\text{NR}^6\text{R}^7$; aryyli; heteroaryyli; $-\text{NR}^{16}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$; $-(\text{CH}_2)_k\text{R}^{25}$; ja $(\text{CH}_2)_t\text{-heteroaryyli}$ ja $(\text{CH}_2)_t\text{-aryyli}$, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkoksi}$, amino, $\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$, $\text{NH}-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, nitro, karboksi, $\text{CO}_2-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani ja $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})$;
- 20 R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$, $\text{C}_{3-6}\text{-sykloalkyyli}$, $\text{C}_{2-4}\text{-alkenyli}$, aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla, ja $-(\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli})\text{aryyli}$, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
 R^{10} , R^{16} , R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja $\text{C}_{1-4}\text{-alkyyli}$;
- 30 R^{11} on $\text{C}_{1-4}\text{-alkyyli}$, joka on substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat: keto, amino, sulfhydryyli, hydroksyyli, guanidinyyli, p-hydroksifenyyli, imidatsolyyli, fenyyli, indolyyli ja indolinyyli, tai se muodostaa yhdessä viereisen R^{10} :n kanssa ryhmän $(\text{CH}_2)_t$;
- 35

R^{12} on vety tai sopiva amiinityypen suojaryhmä tai sopiva karboksyylihapon karboksyylin suojaryhmä;

R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CN, OR^{19} , SR^{19} ja C_{3-6} -sykloalkyyli;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja R^{19} ;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$ ja C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi;

R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, C_{1-4} -alkoksi, $C(=O)R^{24}$ ja syaani;

R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_wR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , $C(=O)R^{31}$ ja C_{2-4} -alkenylyli;

R^{21} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, $NR^{23}R^{24}$ ja hydroksyyli;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolylyli,

imidatsolylyli, 2-metyyli-3-pyridinylyli, 4-metyyli-3-pyridinylyli, furanylyli, 5-metyyli-2-furanylyli, 2,5-dimetyyli-3-furanylyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinylyli, 4-pyratsinylyli, atsetidinylyli, 1H-indatsolylyli, 2-pyrrolidonylyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinylyli, 2H-pyrrolylyli, 3H-indolylyli, 4-piperidonylyli, 4aH-karbatsolylyli, 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyly-

- li, akridinyyli, atsosinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenotiatsinyyli, fenoksa-
- 5 tiinyyli, fenoksatsinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyrat-
- 10 solidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karboli-
- 15 nyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; ja 1-
- tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmäl-
- 20 lla, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3
- R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauk-
- 25 sessa ryhmästä, jonka muodostavat H ja R^{25} ;
- R^{27} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
- ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-3} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli,
- C_{2-4} -alkynyyli, C_{2-4} -alkoksi, aryyli, nitro, syaani, halogee-
- ni, aryylioksi ja heterosykli, joka on mahdollisesti liit-
- tynyt O:n kautta;
- R^{31} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
- 30 ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli,
- C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja aryyli- C_{1-4} -alkyyli;
- k, m ja r on valittu toisistaan riippumatta kussakin ta-
- pauksessa väliltä 1 - 4;
- n on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
- 35 väliltä 0 - 2;

p, q ja z on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 3;

t ja w on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 6;

5 edellyttäen, että kun J on CX' ja K ja L merkitsevät kumpikin CH:ta ja M on CR⁵, niin

(A) kun V ja Y merkitsevät N:ä ja Z on CH ja R¹ ja R³ merkitsevät metyyliä

(1) ja R⁴ on metyyli, niin

10 (a) R⁵ ei voi olla metyyli, kun X on OH ja X' on H;

(b) R⁵ ei voi olla -NHCH₃ tai -N(CH₃)₂, kun X ja X' merkitsevät -OCH₃:a; ja

(c) R⁵ ei voi olla -N(CH₃)₂, kun X ja X' merkitsevät -OCH₂CH₃:a;

15 (2) ja R⁴ on etyyli, niin

(a) R⁵ ei voi olla metyyliamiini, kun X ja X' merkitsevät -OCH₃:a;

(b) R⁵ ei voi olla OH, kun X on Br ja X' on OH; ja

20 (c) R⁵ ei voi olla -CH₂OH tai -CH₂N(CH₃)₂, kun X on -SCH₃ ja X' on H;

(B) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CH, R⁴ on etyyli, R⁵ on isopropyyli, X on Br, X' on H ja

(1) R¹ on CH₃, niin

25 (a) R³ ei voi olla OH, piperatsin-1-yyli, -CH₂-piperidin-1-yyli, -CH₂-(N-4-metyylipiperatsin-1-yyli), -C(O)NH-fenyyli, -CO₂H, -CH₂O-(4-pyridyyli), -C(O)NH₂, 2-indolyyli, -CH₂O-(4-karboksifenyyli), -N(CH₂CH₃)-(2-bromi-4-isopropyyli-fenyyli);

(2) R¹ on -CH₂CH₂CH₃, niin R³ ei voi olla -CH₂CH₂CH₃;

30 (C) kun V, Y ja Z merkitsevät N:ä, R⁴ on etyyli ja

(1) R⁵ on isopropyyli, X on bromi ja X' on H, niin

(a) R³ ei voi olla OH tai -OCH₂CN, kun R¹ on CH₃; ja

(b) R³ ei voi olla -N(CH₃)₂, kun R¹ on -N(CH₃)₂;

35 (2) R⁵ on -OCH₃, X on -OCH₃ ja X' on H, niin R³ ja R¹ eivät voi kumpikin merkitä klooria;

edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta ja M on CR⁵, niin

(D) ainakin yhden radikaaleista V, Y ja Z täytyy olla N;

(E) kun V on CR^{1a}, Z ja Y eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

5 (F) kun Y on CR^{3a}, Z ja V eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

(G) kun Z on CR², V:n ja Y:n täytyy molempien merkitä N:ä;

(H) Z voi olla N vain, kun sekä V että Y on N tai kun V on CR^{1a} ja Y on CR^{3a};

10 (I) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CR² ja R² on H tai C₁₋₃-alkyyli ja R⁴ on C₁₋₃-alkyyli, R³ ei voi olla 2-pyridinyyli, indolyyli, indolinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli tai 4-pyratsinyyli;

15 (J) kun V ja Y merkitsevät N:ä; Z on CR²; R² on H tai C₁₋₃-alkyyli; R⁴ on C₁₋₄-alkyyli; R⁵, X ja/tai X' merkitsevät OH:a, halogeenia, CF₃:a, C₁₋₄-alkyyliä, C₁₋₄-alkoksia, C₁₋₄-alkyyliä, syaania, aminoa, karbamoyyliä tai C₁₋₄-alkano-
20 yyliä; ja R¹ on C₁₋₄-alkyyli, niin R³ ei voi olla -NH-(substituoitu fenyyli) tai -N-(C₁₋₄-alkyyli)(substituoitu fenyyli);

ja jolloin, kun Y on CR²⁹:

25 J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵ ja R²⁷ ovat edellä määritellyt ja R^{25a} voi olla edellä määritellyn lisäksi myös C₁₋₄-alkyyli, mutta

V on N:

30 R¹ on C₁₋₂-alkyyli, C₂₋₄-alkenyli, C₂₋₄-alkynyli, C₂₋₄-alkoksi, halogeeni, amino, metyyliamino, dimetyyliamino, aminometyyli tai N-metyyliaminometyyli;

R² on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, C₁₋₃-alkyyli, nitro, amino ja -CO₂R¹⁰;

R^4 muodostaa yhdessä R^{29} :n kanssa 5-jäsenen renkaan ja on $-C(R^{28})=$ tai $-N=$, kun R^{29} on $-C(R^{30})=$ tai $-N=$, tai $-CH(R^{28})-$, kun R^{29} on $-CH(R^{30})-$;

5 X on Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyylili, C_{2-10} -alkynyylili, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

10 X' on vety, Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, halogeenimetyyli, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyylili, C_{2-10} -alkynyylili, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{2-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{2-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $C(=O)NR^8R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

15 R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenyylili, C_{2-10} -alkynyylili, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{1-10} -alkyyli, tio- C_{1-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^8R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

25 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, heteroaryyli, aryyli, $-S(O)_2$ -aryyli ja $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substitu-
30 oitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)_2, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli) ja syaani; tai ne voivat
35

- yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-6} -alkoksi;
- 5 R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$, C_{3-10} -sykloalkyyli, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli; heteroaryyli, $-NR^{16}$, $-N(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)₂, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli) ja syaani;
- 10 R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenylyli ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
- 15 R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
- 20 R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} ja $NR^{23}R^{24}$;
- 25 R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} ja $C(=O)R^{31}$;
- 30 R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;
- R^{26} on vety tai halogeeni;
- R^{28} on C_{1-2} -alkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, C_{2-4} -alkynylyli, vety, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni tai C_{2-4} -alkyyliamino;

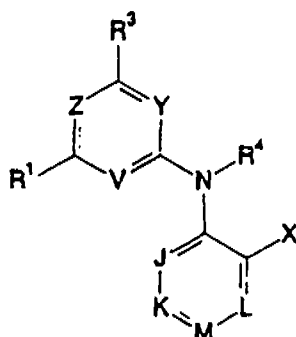
R^{29} muodostaa yhdessä R^4 :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja on:

$-\text{CH}(R^{30})-$, kun R^4 on $-\text{CH}(R^{28})-$,

$-\text{C}(R^{30})=$ tai $-\text{N}=$, kun R^4 on $-\text{C}(R^{28})=$ tai $-\text{N}=$;

- 5 R^{30} on vety, syaani, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni, C_{1-2} -alkenyylili, nitro, amido, karboksi tai amino;
 R^{31} on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli tai aryyli- C_{1-4} -alkyyli; edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on CH, R^3 on CH_3 , R^{28} on H, R^5 on isopropyylili, X on Br, X' on H ja R^1 on CH_3 , niin, R^{30} ei voi olla H, $-\text{CO}_2\text{H}$ tai $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;
- 10 ja edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on N ja
- (A) R^{29} on $-\text{C}(R^{30})=$, niin toinen radikaaleista R^{28} ja R^{30} on
- 15 vety;
- (B) R^{29} on N; niin R^3 ei ole halogeeni, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2 -alkyyli, alkyyli, asyyli, alkoksi, OH tai $-(\text{CH}_2)_m\text{O}$ -alkyyli;
- (C) R^{29} on N; niin R^{28} ei ole metyyli, jos X tai X' merkitsee bromia tai metyyliä ja R^5 on nitro; tai
- 20 (D) R^{29} on N ja R^1 on CH_3 ja R^3 on amino; niin R^5 ei ole halogeeni tai metyyli.

2. Ainekoostumus, joka sisältää yhdistettä, jolla on kaava (I):



(I)

35 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai lääke-

esiastetta, jossa kaavassa

Y on CR^{3a} tai N;

R^1 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, C_{2-4} -alkynylyli, halgoeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, NR^6R^7 , OR^8 ja $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$;

R^3 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{1-2} -halogeenialkyyli, halogeeni, nitro, NR^6R^7 , OR^8 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CHR}^{16})_k\text{NR}^6\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_k\text{OR}^8$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{CH}(\text{R}^{11})\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^{25})(\text{R}^{25a})$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_n\text{-alkyyli}$, $-(\text{CHR}^{16})\text{-R}^{25}$, $-\text{C}(\text{CN})(\text{R}^{25})(\text{R}^{16})$, edellyttäen, että R^{25} ei ole $-\text{NH}-$:n sisältävä rengas, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^{16})_2$, $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^{11})\text{NR}^{10}\text{-R}^{12}$, $\text{NR}^{10}\text{CH}(\text{R}^{11})\text{CO}_2\text{R}^{12}$; substituoitu C_{1-4} -alkyyli, substituoitu C_{2-4} -alkenylyli, substituoitu C_{2-4} -alkynylyli, substituoitu C_{1-4} -alkoksi, aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkoksi), substituoitu C_{3-6} -sykloalkyyli, ami-

no(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), substituoitu C_{1-4} -alkyyliami-
no, jolloin R^{27} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atso-

sinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenokstiinyyli, fenoksatsi-

nyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atso-

sinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenokstiinyyli, fenoksatsi-

nyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atso-

sinyyli, atsepinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenokstiinyyli, fenoksatsi-

nyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atso-

- nyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyrat-solinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli,
- 5 kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, 8-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi
- 10 tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli; J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat N, CH ja CX';
- M on CR^5 tai N;
- 15 V on CR^{1a} tai N;
- Z on CR^2 tai N;
- R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, halogeenimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja syaani;
- 20 R^4 on $(CH_2)_mOR^{16}$, C_{1-4} -alkyyli, allyyli, propargyyli, $(CH_2)_mR^{13}$ tai $-(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;
- X on halogeeni, aryyli, heteroaryyli, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halogeenimetyyli, $-(CH_2)_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NO-R^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{1a} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;
- 25
- 30 X' on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, aryyli, heteroaryyli, $S(O)_nR^8$, halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)-R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli,
- 35

$-C(=NOR^{16})H$ ja $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

5 R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenylyli, C_{2-10} -alkynylyli, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{2-10} -alkyyli, tio- C_{2-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

10 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, 15 $-(CH_2)_kR^{13}$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, heteroaryyli, $-S(O)_z$ -aryyli ja $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, 20 amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)_2, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli), syaani ja $S(O)_z-(C_{1-6}$ -alkyyli); tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kum- 25 paankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-6} -alkoksi;

30 A on CH_2 , O , NR^{25} , $C(=O)$, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(NR^{14}R^{15})$, $C(H)(OR^{20})$, $C(H)(C(=O)R^{21})$ tai $N(S(O)_nR^{21})$;

R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyyli; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^6R^7$; aryyli; heteroaryyli; $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -hetero- 35 aryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mah-

dollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$,
 5 syaani ja $S(O)_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$;

R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenylyli, aryyli, joka on substitu-
 10 oitu 0 - 3 R^{18} :lla, ja $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ aryyli, joka on substitu-
 oitu 0 - 3 R^{18} :lla;

R^{10} , R^{16} , R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{11} on C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu 0 - 3 ryhmällä,
 15 jotka on valittu seuraavasta joukosta, jonka muodostavat: keto, amino, sulfhydriyli, hydroksyyli, guanidinyyli, p-hydroksifenyyli, imidatsolyyli, fenyyli, indolyyli ja indolinyyli, tai se muodostaa yhdessä viereisen R^{10} :n kanssa ryhmän $(CH_2)_t$;

20 R^{12} on vety tai sopiva amiinityypen suojaryhmä tai sopiva karboksyylihapon karboksyylin suojaryhmä;

R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CN, OR^{19} , SR^{19} ja C_{3-6} -sykloalkyyli;

25 R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja R^{19} ;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$ ja C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi;

30 R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, C_{1-4} -alkoksi, $C(=O)R^{24}$ ja syaani;

R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_n R^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa

5 ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , $C(=O)R^{31}$ ja C_{2-4} -alkenylyli;

R^{21} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, $NR^{23}R^{24}$ ja hydroksyyli;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa

10 ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_n R^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolylyli, imidatsolylyli,

15 2-metyyli-3-pyridinylyli, 4-metyyli-3-pyridinylyli, furanylyli, 5-metyyli-2-furanylyli, 2,5-dimetyyli-3-furanylyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinylyli, 4-pyratsinylyli, atsetidinylyli, 1H-indatsolylyli, 2-pyrrolidonylyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinylyli, 2H-pyrrolylyli, 3H-indolylyli, 4-piperidonylyli, 4aH-karbatsolylyli, 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinylyli, akridinylyli, atsosinylyli, atsepinylyli, bentsofuranylyli, bentsotiofenyyli, karbatsolylyli, kromanylyli, kromenylyli, kinnolinylyli, dekahydrokinolinylyli, furatsanylyli, indolinylyli, indolitsinylyli, indolylyli, isobentsofuranylyli, isokromanylyli, isoindolinylyli, isoindolylyli, isokinolinylyli, bentsimidatsolylyli, isotiatsolylyli, isoksatsolylyli, morfolinylyli, naftyridinylyli, oktahydroisokinolinylyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, fenantridinylyli, fenantrolinylyli, fenatsinylyli, fenotiatsinylyli, fenoksatiinylyli, fenoksatsinylyli, ftalatsinylyli, piperatsinylyli, piperidinylyli, pteridinylyli, purinylyli, pyransylyli, pyratsolidinylyli, pyridatsinylyli, pyridyyli, pyrimidinylyli, pyrrolidinylyli, pyrrolinylyli, pyrrolylyli, kinatsolinylyli, kinolinylyli, kinoksalinylyli, kinuklidinylyli, 8-karbolinylyli, tetrahydrofuranylyli,

20 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinylyli, akridinylyli, atsosinylyli, atsepinylyli, bentsofuranylyli, bentsotiofenyyli, karbatsolylyli, kromanylyli, kromenylyli, kinnolinylyli, dekahydrokinolinylyli, furatsanylyli, indolinylyli, indolitsinylyli, indolylyli, isobentsofuranylyli, isokromanylyli, isoindolinylyli, isoindolylyli, isokinolinylyli, bentsimidatsolylyli, isotiatsolylyli, isoksatsolylyli, morfolinylyli, naftyridinylyli, oktahydroisokinolinylyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, fenantridinylyli, fenantrolinylyli, fenatsinylyli, fenotiatsinylyli, fenoksatiinylyli, fenoksatsinylyli, ftalatsinylyli, piperatsinylyli, piperidinylyli, pteridinylyli, purinylyli, pyransylyli, pyratsolidinylyli, pyridatsinylyli, pyridyyli, pyrimidinylyli, pyrrolidinylyli, pyrrolinylyli, pyrrolylyli, kinatsolinylyli, kinolinylyli, kinoksalinylyli, kinuklidinylyli, 8-karbolinylyli, tetrahydrofuranylyli,

25 2-metyyli-3-pyridinylyli, 4-metyyli-3-pyridinylyli, furanylyli, 5-metyyli-2-furanylyli, 2,5-dimetyyli-3-furanylyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinylyli, 4-pyratsinylyli, atsetidinylyli, 1H-indatsolylyli, 2-pyrrolidonylyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinylyli, 2H-pyrrolylyli, 3H-indolylyli, 4-piperidonylyli, 4aH-karbatsolylyli, 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinylyli, akridinylyli, atsosinylyli, atsepinylyli, bentsofuranylyli, bentsotiofenyyli, karbatsolylyli, kromanylyli, kromenylyli, kinnolinylyli, dekahydrokinolinylyli, furatsanylyli, indolinylyli, indolitsinylyli, indolylyli, isobentsofuranylyli, isokromanylyli, isoindolinylyli, isoindolylyli, isokinolinylyli, bentsimidatsolylyli, isotiatsolylyli, isoksatsolylyli, morfolinylyli, naftyridinylyli, oktahydroisokinolinylyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, fenantridinylyli, fenantrolinylyli, fenatsinylyli, fenotiatsinylyli, fenoksatiinylyli, fenoksatsinylyli, ftalatsinylyli, piperatsinylyli, piperidinylyli, pteridinylyli, purinylyli, pyransylyli, pyratsolidinylyli, pyridatsinylyli, pyridyyli, pyrimidinylyli, pyrrolidinylyli, pyrrolinylyli, pyrrolylyli, kinatsolinylyli, kinolinylyli, kinoksalinylyli, kinuklidinylyli, 8-karbolinylyli, tetrahydrofuranylyli,

30 2-metyyli-3-pyridinylyli, 4-metyyli-3-pyridinylyli, furanylyli, 5-metyyli-2-furanylyli, 2,5-dimetyyli-3-furanylyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinylyli, 4-pyratsinylyli, atsetidinylyli, 1H-indatsolylyli, 2-pyrrolidonylyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinylyli, 2H-pyrrolylyli, 3H-indolylyli, 4-piperidonylyli, 4aH-karbatsolylyli, 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinylyli, akridinylyli, atsosinylyli, atsepinylyli, bentsofuranylyli, bentsotiofenyyli, karbatsolylyli, kromanylyli, kromenylyli, kinnolinylyli, dekahydrokinolinylyli, furatsanylyli, indolinylyli, indolitsinylyli, indolylyli, isobentsofuranylyli, isokromanylyli, isoindolinylyli, isoindolylyli, isokinolinylyli, bentsimidatsolylyli, isotiatsolylyli, isoksatsolylyli, morfolinylyli, naftyridinylyli, oktahydroisokinolinylyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, fenantridinylyli, fenantrolinylyli, fenatsinylyli, fenotiatsinylyli, fenoksatiinylyli, fenoksatsinylyli, ftalatsinylyli, piperatsinylyli, piperidinylyli, pteridinylyli, purinylyli, pyransylyli, pyratsolidinylyli, pyridatsinylyli, pyridyyli, pyrimidinylyli, pyrrolidinylyli, pyrrolinylyli, pyrrolylyli, kinatsolinylyli, kinolinylyli, kinoksalinylyli, kinuklidinylyli, 8-karbolinylyli, tetrahydrofuranylyli,

35 2-metyyli-3-pyridinylyli, 4-metyyli-3-pyridinylyli, furanylyli, 5-metyyli-2-furanylyli, 2,5-dimetyyli-3-furanylyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinylyli, 4-pyratsinylyli, atsetidinylyli, 1H-indatsolylyli, 2-pyrrolidonylyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinylyli, 2H-pyrrolylyli, 3H-indolylyli, 4-piperidonylyli, 4aH-karbatsolylyli, 4H-kinolitsinylyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinylyli, akridinylyli, atsosinylyli, atsepinylyli, bentsofuranylyli, bentsotiofenyyli, karbatsolylyli, kromanylyli, kromenylyli, kinnolinylyli, dekahydrokinolinylyli, furatsanylyli, indolinylyli, indolitsinylyli, indolylyli, isobentsofuranylyli, isokromanylyli, isoindolinylyli, isoindolylyli, isokinolinylyli, bentsimidatsolylyli, isotiatsolylyli, isoksatsolylyli, morfolinylyli, naftyridinylyli, oktahydroisokinolinylyli, oksatsolidinylyli, oksatsolylyli, fenantridinylyli, fenantrolinylyli, fenatsinylyli, fenotiatsinylyli, fenoksatiinylyli, fenoksatsinylyli, ftalatsinylyli, piperatsinylyli, piperidinylyli, pteridinylyli, purinylyli, pyransylyli, pyratsolidinylyli, pyridatsinylyli, pyridyyli, pyrimidinylyli, pyrrolidinylyli, pyrrolinylyli, pyrrolylyli, kinatsolinylyli, kinolinylyli, kinoksalinylyli, kinuklidinylyli, 8-karbolinylyli, tetrahydrofuranylyli,

tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta,

5 jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H ja R^{25} ;

10 R^{27} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-3} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, C_{2-4} -alkynyyli, C_{2-4} -alkoksi, aryyli, nitro, syaani, halogeeni, aryylioksi ja heterosykli, joka on mahdollisesti liittynyt O:n kautta;

15 R^{31} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli ja aryyli- C_{1-4} -alkyyli;

k, m ja r on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 4;

20 n on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 2;

p, q ja z on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 3;

t ja w on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 6;

25 edellyttäen, että kun J on CX' ja K ja L merkitsevät kumpikin CH:ta ja M on CR^5 , niin

(A) kun V ja Y merkitsevät N:ä ja Z on CH ja R^1 ja R^3 merkitsevät metyyliä

(1) ja R^4 on metyyli, niin

30 (a) R^5 ei voi olla metyyli, kun X on OH ja X' on H;

(b) R^5 ei voi olla $-NHCH_3$ tai $-N(CH_3)_2$, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_3$:a; ja

(c) R^5 ei voi olla $-N(CH_3)_2$, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_2CH_3$:a;

35 (2) ja R^4 on etyyli, niin

(a) R^5 ei voi olla metyyliamiini, kun X ja X' merkitsevät $-OCH_3$:a;

(b) R^5 ei voi olla OH, kun X on Br ja X' on OH; ja

(c) R^5 ei voi olla $-CH_2OH$ tai $-CH_2N(CH_3)_2$, kun X on $-SCH_3$ ja X' on H;

(B) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CH, R^4 on etyyli, R^5 on isopropyyli, X on Br, X' on H ja

(1) R^1 on CH_3 , niin

(a) R^3 ei voi olla OH, piperatsin-1-yyli, $-CH_2$ -piperidin-1-yyli, $-CH_2$ -(N-4-metyylipiperatsin-1-yyli), $-C(O)NH$ -fenyyli, $-CO_2H$, $-CH_2O$ -(4-pyridyyli), $-C(O)NH_2$, 2-indolyyli, $-CH_2O$ -(4-karboksifenyyli), $-N(CH_2CH_3)$ -(2-bromi-4-isopropyyllifenyyli);

(2) R^1 on $-CH_2CH_2CH_3$, niin R^3 ei voi olla $-CH_2CH_2CH_3$;

(C) kun V, Y ja Z merkitsevät N:ä, R^4 on etyyli ja

(1) R^5 on isopropyyli, X on bromi ja X' on H, niin

(a) R^3 ei voi olla OH tai $-OCH_2CN$, kun R^1 on CH_3 ; ja

(b) R^3 ei voi olla $-N(CH_3)_2$, kun R^1 on $-N(CH_3)_2$;

(2) R^5 on $-OCH_3$, X on $-OCH_3$ ja X' on H, niin R^3 ja R^1 eivät voi kumpikin merkitä klooria;

edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta ja M on CR^5 , niin

(D) ainakin yhden radikaaleista V, Y ja Z täytyy olla N;

(E) kun V on CR^{1a} , Z ja Y eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

(F) kun Y on CR^{3a} , Z ja V eivät voi kumpikin merkitä N:ä;

(G) kun Z on CR^2 , V:n ja Y:n täytyy molempien merkitä N:ä;

(H) Z voi olla N vain, kun sekä V että Y on N tai kun V on CR^{1a} ja Y on CR^{3a} ;

(I) kun V ja Y merkitsevät N:ä, Z on CR^2 ja R^2 on H tai C_{1-3} -alkyyli ja R^4 on C_{1-3} -alkyyli, R^3 ei voi olla 2-pyridinyyli, indolyyli, indolinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimeetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli tai 4-pyratsinyyli;

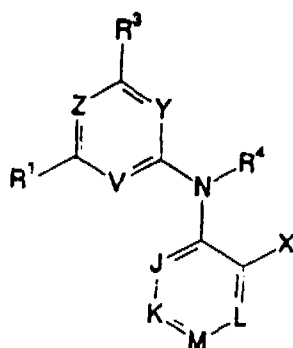
(J) kun V ja Y merkitsevät N:ä; Z on CR²; R² on H tai C₁₋₃-alkyyli; R⁴ on C₁₋₄-alkyyli; R⁵, X ja/tai X' merkitsevät OH:a, halogeenia, CF₃:a, C₁₋₄-alkyyliä, C₁₋₄-alkoksia, C₁₋₄-alkyyliä, syaania, aminoa, karbamoyyliä tai C₁₋₄-alkano-

5

yyliä; ja R¹ on C₁₋₄-alkyyli, niin R³ ei voi olla -NH-(substituoitu fenyyli) tai -N-(C₁₋₄-alkyyli)(substituoitu fenyyli).

3. Ainekoostumus, joka sisältää yhdistettä, jolla on kaava (I):

10



(I)

15

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai lääke-

esiastetta, jossa kaavassa

20

Y on CR²⁹;

R¹ on C₁₋₂-alkyyli, C₂₋₄-alkenylyli, C₂₋₄-alkynylyli, C₂₋₄-alkoksi, halogeeni, amino, metyyliamino, dimetyyliamino, aminometyyli tai N-metyyliaminometyyli;

25

R³ on C₁₋₄-alkyyli, aryyli, C₁₋₂-halogeenialkyyli, halogeeni, nitro, NR⁶R⁷, OR⁸, S(O)_nR⁸, C(=O)R⁹, C(=O)NR⁶R⁷, C(=S)NR⁶R⁷, (CHR¹⁶)_kNR⁶R⁷, (CH₂)_kOR⁸, C(=O)NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹², -C(OH)(R²⁵)-(R^{25a}), -(CH₂)_pS(O)_n-alkyyli, -(CHR¹⁶)R²⁵, -C(CN)(R²⁵)(R¹⁶),

edellyttäen, että R²⁵ ei ole -NH-:n sisältävä rengas, -C(=O)R²⁵, -CH(CO₂R¹⁶)₂, NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)NR¹⁰R¹², NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂-

30

R¹², substituoitu C₁₋₄-alkyyli, substituoitu C₂₋₄-alkenylyli, substituoitu C₂₋₄-alkynylyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, substituoitu C₁₋₄-alkoksi, aryyli(substituoitu C₁₋₄-alkyyli), aryyli(substituoitu C₁₋₄-alkoksi), substituoitu C₃₋₆-sykloalkyyli, amino(substituoitu C₁₋₄-alkyyli), substituoitu C₁₋₄-alkyyliami-

35

- no, jolloin R^{27} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli, indolyyli, indolinyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, fenyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbat-solyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akri-dinyyli, atsepinyyli, atsosinyyli, bentsofuranyyli, bent-sotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kin-nolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsoli-dinyyli, indolitsinyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyy-li, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsi-midatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyy-li, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidi-nyyli, oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenarsatsinyyli, fenatsinyyli, fenoksatiinyyli, fenoksat-sinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, py-ratsolinyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyy-li, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kindatsolinyyli, kinolinyy-li, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetra-hydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; tai 1-tetrahydroki-nolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli; J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin ta-pauksessa ryhmästä, jonka muodostavat N, CH ja CX';
- M on CR^5 tai N;
V on N;
Z on CR^2 tai N;

R^2 on toisista riippumatta valittu kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-3} -alkyyli, nitro, amino ja $-CO_2R^{10}$;

R^4 muodostaa yhdessä R^{29} :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja on $-C(R^{28})=$ tai $-N=$, kun R^{29} on $-C(R^{30})=$ tai $-N=$, tai $-CH(R^{28})-$, kun R^{29} on $-CH(R^{30})-$;

X on Cl, Br, I, $S(O)_2R^8$, OR^8 , halogeenimetyyli, $-(CHR^{16})_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16}NR^{14}R^{15})$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

X' on vety, Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, halogeenimetyyli, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{2-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{2-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $C(=O)NR^8R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{1-10} -alkyyli, tio- C_{1-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $C(=O)NR^8R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{4-12} -sykloalkyylialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $-(C_{1-6}$ -alkyyli)aryyli, heteroaryyli, $-S(O)_z$ -aryyli ja $-(C_{1-6}$ -alkyyli)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat

- vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-$ (C_{1-6} -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)₂, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli) ja syaani, tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti
- 5 substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, hydroksi ja C_{1-6} -alkoksi;
- 10 A on CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(NR^{14}R^{15})$, $C(H)(OR^{20})$, $C(H)(C(=O)R^{21})$ tai $N(S(O)_nR^{21})$; R^6 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$, C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^{16}$, $-N-$
- 15 $(CH_2)_nNR^{6R^7}$, $-(CH_2)_kR^{25}$, $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-6}$ -alkyyli), $NH-(C_{1-6}$ -alkyyli), $N-(C_{1-6}$ -alkyyli)₂, nitro, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}$ -alkyyli) ja syaani;
- 20 R^9 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-4} -alkenyli ja ariyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
- 25 R^{10} , R^{16} , R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-4} -alkyyli;
- R^{11} on C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat keto, amino, sulphydryyli, hydroksyyli, guanidinyyli, p-hydroksifenyyli, imidatsolyyli, fenyyli, indolyli, indolinyyli, tai se muodostaa yhdessä viereisen R^{10} :n kanssa ryhmän $(CH_2)_t$;
- 30 R^{12} on vety tai sopiva amiinityypen suojaryhmä tai sopiva karboksyylihapon karboksyylin suojaryhmä;
- 35

R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CN, OR^{19} , SR^{19} , $NR^{23}R^{24}$ ja C_{3-6} -sykloalkyyli;

5 R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja R^{19} ;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, OR^{23} , SR^{23} ja $NR^{23}R^{24}$;

10 R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , hydroksi, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, C_{1-4} -alkoksi, $C(=O)R^{24}$ ja syaani;

R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_wR^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;

15 R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} ja $C(=O)R^{31}$;

R^{21} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} , C_{1-4} -alkoksi, $NR^{23}R^{24}$ ja hydroksyyli;

20 R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä,

25 määstä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, atsetidinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, akridinyyli, atsepinyyli, atsosinyyli, bentsofuranyyli, bentsofiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolit-

30

35

dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolit-

- sinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidat-solyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli,
- 5 oksatsolyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenotiatsinyyli, fenoksatiinyyli, fenoksatsinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli,
- 10 li, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiantrenyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli, ksantenyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla
- 15 substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
 R^{25a} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat R^{10} ja R^{25} ;
- 20 R^{26} on vety tai halogeeni;
 R^{27} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-3} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, C_{2-4} -alkynyyli, C_{2-4} -alkoksi, aryyli, nitro, syaani, halogeeni, aryylioksi ja heterosykli, joka on mahdollisesti liittynyt O:n kautta;
- 25 R^{28} on C_{1-2} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, C_{2-4} -alkynyyli, H, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni tai C_{2-4} -alkyyliamino;
 R^{29} muodostaa yhdessä R^4 :n kanssa viisijäsenen renkaan ja on:
- 30 $-CH(R^{30})-$, kun R^4 on $-CH(R^{28})-$,
 $-C(R^{30})=$ tai $-N=$, kun R^4 on $-C(R^{28})=$ tai $-N=$;
 R^{30} on vety, syaani, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni, C_{1-2} -alkenyyli, nitro tai amino;
 R^{31} on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli tai aryyli- C_{1-4} -alkyyli;

k, m ja r on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 4;

n on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 2;

5 p ja q on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 0 - 3;

t ja w on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 6;

10 edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta, M on CR^5 , Z on CH, R^3 on CH_3 , R^{28} on H, R^5 on isopropyyli, X on Br, X' on H ja R^1 on CH_3 , niin R^{30} ei voi olla H, $-CO_2H$ tai $-CH_2NH_2$;

ja edelleen edellyttäen, että kun J, K ja L merkitsevät kaikki CH:ta; M on CR^5 ; Z on N; ja

15 (A) R^{29} on $-C(R^{30})=$, niin toinen radikaaleista R^{28} ja R^{30} on vety;

(B) R^{29} on N, niin R^3 ei ole halogeeni, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2 -alkyyli, alkyyli, asyyli, alkoksi, OH tai $-(CH_2)_mO$ -alkyyli;

20 (C) R^{29} on N, niin R^{28} ei ole metyyli, jos X tai X' on bromi tai metyyli ja R^5 on nitro; tai

(D) R^{29} on N, R^1 on CH_3 ja R^3 on amino, niin R^5 ei ole halogeeni tai metyyli.

25 4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, jossa:

R^3 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, halogeeni, C_{1-2} -halogeenialkyyli, nitro, NR^6R^7 , OR^8 , SR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $C(=S)NR^6R^7$, $(CH_2)_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$, $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$,

30 edellyttäen, että R^{25} ei ole $-NH-$:n sisältävä rengas, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2R^{16})_2$, $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$; substituoitu

C_{1-4} -alkyyli, substituoitu C_{2-4} -alkenyli, substituoitu C_{2-4} -alkynyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, substituoitu C_{1-4} -alkoksi, aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkoksi), substituoitu C_{3-6} -sykloalkyyli, amino(substituoitu

35

- C_{1-4} -alkyyli), substituoitu C_{1-4} -alkyyliamino, jolloin R^{27} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa; 2-pyridinyyli, indolinyyli, indolyyli, pyratsoyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli tai 5-metyyli-2-tienyyli, atsetidinyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, atsepiinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, B-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu
- 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;
- J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CH ja CX';
- M on CR^5 ;
- R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, metyyli ja syaani;
- X on halogeeni, aryyli, heteroaryyli, $S(O)_2R^8$, SR^8 , halogeenimetyyli, $(CH_2)_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyli, C_{2-10} -alkynyli, C_{1-10} -alkoksi,

aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;

- 5 X' on vety, halogeeni, aryyli, heteroaryyli, $S(O)_nR^8$, halogeenimetyyli, $(CH_2)_pOR^8$, syaani, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyyli, C_{1-10} -alkoksi, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, nitro, tio- C_{1-10} -alkyyli, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, $-C(=NOR^{16})H$ tai $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;
- 10 R^5 on halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, C_{2-10} -alkynyyli, aryyli- C_{2-10} -alkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkoksi, syaani, C_{3-6} -sykloalkoksi, nitro, amino- C_{2-10} -alkyyli, tio- C_{2-10} -alkyyli, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ tai $C(=O)NR^{14}R^{15}$, jolloin R^{18} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;
- 15 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{1-6} -alkoksi, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ aryyli, aryyli, heteroaryyli, $-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$ heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3
- 25 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $NHC(=O)-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $NH-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, $N-(C_{1-6}\text{-alkyyli})_2$, karboksi, $CO_2-(C_{1-6}\text{-alkyyli})$, syaani, tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_4A(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä; tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi ja C_{1-6} -alkoksi;
- 30
- 35

- R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyyli; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyyli; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyyli; $-NR^6R^7$; aryyli; heteroaryyli; $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, $NHC(=O)-(C_{1-6}-alkyyli)$, $NH-(C_{1-6}-alkyyli)$, $N-(C_{1-6}-alkyyli)_2$, karboksi ja $CO_2-(C_{1-6}-alkyyli)$;
- 10 R^{10} on vety;
- R^{13} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat OR^{19} , SR^{19} ja C_{3-6} -sykloalkyyli; R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli,
- 15 C_{3-6} -sykloalkyyli ja C_{4-10} -sykloalkyylialkyyli;
- R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi ja C_{1-6} -alkyyli- C_{1-4} -alkoksi;
- R^{19} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa
- 20 ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 3 R^{18} :lla;
- R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat syaani, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_{3-6} -sykloalkyyli, $-S(O)_nR^{31}$ ja $-C(=O)R^{25}$;
- 25 R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, bentsofuranyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli,
- 30
- 35 li, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indo-

litsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyransyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli; R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H, fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyransyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, tiofenyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli

tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

t on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 3; ja

w on 1 - 3.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, jossa:

R^1 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -halogeenialkyyli, NR^6R^7 ja OR^8 ;

R^3 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{1-2} -halogeenialkyyli, NR^6R^7 , OR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $(CH_2)_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$,

- $C(CN)(R^{25})(R^{16})$, edellyttäen, että R^{25} ei ole -NH-:n sisältävä rengas, - $C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, - $(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, - $C(=O)-R^{25}$,

- $CH(CO_2R^{16})_2$, 2-pyridinyyli, indolinyyli, indolyyli, pyratsoyyli, imidatsolyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tie-

nyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 1H-indatsolyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4H-indolitsinyyli, bentsofuranyyli, karbatsolyyli, kromenyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, 8-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinoli-

nyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{1a} , R^2 ja R^{3a} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, metyyli ja syaani;

X on Cl, Br, I, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{16}$ tai $(CHR^{16})NR^{14}R^{15}$;

X' on vety, Cl, Br, I, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{16}$ tai $(CHR^{16})NR^{14}R^{15}$;

10 R^5 on halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-3} -halogeenialkoksi, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ tai C_{3-6} -sykloalkyyli,

R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, $(CHR^{16})_pOR^8$, C_{1-6} -alkoksi ja $-(CH_2)_kR^{13}$, tai ne voivat muodostaa yhdessä

15 ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu $-CH_2OCH_3$:lla;

A on CH_2 , O, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(OR^{20})$, NR^{25} tai $C(=O)$;

20 R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_tR^{22}$, $-NR^6R^7$, $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$ ja $-(CH_2)_kR^{25}$;

R^9 on C_{1-4} -alkyyli;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli,

25 C_{3-6} -sykloalkyyli ja C_{4-6} -sykloalkyylialkyyli;

R^{16} on vety;

R^{19} on C_{1-3} -alkyyli;

R^{20} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli ja C_{2-3} -alkenyli;

30 R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat OR^{24} , $-S(O)_nR^{19}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{23} ja R^{24} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli;

35

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidonyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli (bentsimidatsolyyli), isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli;

R^{25a} , joka voi olla mahdollisesti substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H, fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidonyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bensimidatsolyyli, isotiatsolyyli, iso-

ksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, 8-karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli; k on 1 - 3; p ja q ovat 0 - 2; ja r on 1 - 2.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen koostumus, jossa:

Z on CR^2 ;
 R^1 on C_{1-2} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyyli, C_{2-4} -alkynyli, amino, kloori tai metyyliamino;
 R^2 on vety;
 R^3 on C_{1-4} -alkyyli, aryyli, halogeeni, nitro, NR^6R^7 , OR^8 , SR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6R^7$, $(CH_2)_kNR^6R^7$, $(CH_2)_kOR^8$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_pS(O)_n$ -alkyyli, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2R^{16})_2$; substituoitu C_{1-4} -alkyyli, substituoitu C_{2-4} -alkenyyli, substituoitu C_{2-4} -alkynyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, substituoitu C_{1-4} -alkoksi, aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), aryyli(substituoitu C_{1-4} -alkoksi), substituoitu C_{3-6} -sykloalkyyli, amino(substituoitu C_{1-4} -alkyyli), substituoitu C_{1-4} -alkyyliamino, tai se on N-liittynyt piperidinyyli, piperatsinyyli, morfolino, tiomorfolino, imidatsolyyli, 2-pyridinyyli, 3-pyridinyyli tai 4-pyridinyyli, jolloin R^{27} -substituutiota voi esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;
J, K ja L on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat CH ja CX' ;
M on CR^5 ;

R^4 muodostaa yhdessä R^{29} :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja on $-CH=$;

X on Br, I, $S(O)_2R^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, R^{18} -substituoitu alkyylili tai amino- C_{1-2} -alkyylili;

5 X' on vety, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, R^{18} -substituoitu alkyylili tai amino- C_{1-2} -alkyylili;

R^5 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, $-C(=NOR^{16})-C_{1-4}$ -alkyylili, C_{1-6} -alkyylili, C_{1-6} -alkoksi, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-NR^{14}R^{15}$,
10 $(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_{3-6} -sykloalkyylili, $C(=O)R^8$ ja $C(=O)NR^8R^{15}$;

R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyylili, C_{3-6} -sykloalkyylili, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_{3-6} -sykloalkyylili- C_{1-6} -alkyylili,
15 $-(C_{1-6}$ -alkyylili)aryyli, heteroaryyli, $-(C_{1-6}$ -alkyylili)heteroaryyli ja aryyli, jolloin aryyli- tai heteroaryyliryhmät on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyylili, C_{1-2} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-2}$ -alkyylili), $NH-(C_{1-2}$ -alkyylili) ja
20 $N-(C_{1-2}$ -alkyylili) $_2$, tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, joka on mahdollisesti substituoitu 0 - 2 R^{17} :llä, tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnittyneen typen kanssa heterosyklin, jolloin mainitun heterosyklin hiili on substituoitu 1 - 2 ryhmällä, jotka
25 on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-3} -alkyylili, hydroksi ja C_{1-3} -alkoksi;

A on CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$ tai $S(O)_n$;

R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety; C_{1-6} -alkyylili; $-C_{4-12}$ -sykloalkyylialkyylili; $(CH_2)_tR^{22}$; C_{3-10} -sykloalkyylili; $-NR^6R^7$; aryyli;
30 $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$; $-(CH_2)_kR^{25}$; ja $(CH_2)_t$ -heteroaryyli ja $(CH_2)_t$ -aryyli, joista kumpi tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyylili, C_{1-2} -alkoksi, amino, $NHC(=O)-(C_{1-2}$ -alkyylili), $NH-(C_{1-2}$ -alkyylili), $N-(C_{1-2}$ -alkyylili) $_2$, R^9 on
35

hydroksi, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi tai C_{3-6} -sykloalkyyli, joka on substituoitu 0 - 2 R^{18} :lla;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, $(CH_2)_4R^{22}$ ja aryyli, joka on substituoitu 0 - 2 R^{18} :lla;

R^{16} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli;

R^{17} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni ja $NR^{23}R^{24}$;

R^{18} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, halogeeni ja $NR^{23}R^{24}$;

R^{22} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$ ja $-C(=O)R^{25}$;

R^{23} ja R^{24} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli;

R^{25} , joka voi mahdollisesti olla substituoitu 0 - 3 R^{17} :llä, on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 4-metyyli-3-pyridinyyli, furanyyli, 5-metyyli-2-furanyyli, 2,5-dimetyyli-3-furanyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 5-metyyli-2-tienyyli, 2-fenotiatsinyyli, 4-pyratsinyyli, 1H-indatsolyyli, 2-pyrrolidinyyli, 2H-pyrrolyyli, 3H-indolyyli, 4-piperidinyyli, 4aH-karbatsolyyli, 4H-kinolitsinyyli, atsosinyyli, bentsofuranyyli, karbatsolyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, furatsanyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyli, oksatsolyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsolidinyyli, pyridatsinyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrro-

- linyyli, pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, β -karbolinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetratsolyyli, tiatsolyyli, triatsinyyli; ja 1-tetrahydrokinolinyyli tai 2-tetrahydroisokinolinyyli, joista
- 5 kumpi tahansa voi olla substituoitu 0 - 3 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat keto ja C_{1-4} -alkyyli; R^{25a} on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat H ja C_{1-4} -alkyyli; R^{29} muodostaa yhdessä R^4 :n kanssa viisijäsenisen renkaan ja
- 10 on $-C(R^{30})=$;
 R^{30} on vety, syaani, C_{1-2} -alkyyli tai halogeeni;
 k on 1 - 3;
 p on 0 - 2;
 q ja r ovat 2; ja
- 15 t ja w on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa väliltä 1 - 2.

7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen koostumus, jossa:

- R^1 on metyyli;
- 20 R^3 on C_{1-2} -alkyyli, NR^6R^7 , OR^8 , SR^8 , C_{1-2} -alkyyli tai aryyli, joka on substituoitu R^{27} :llä, halogeenilla tai se on N-liittynyt piperidinyyli, piperatsinyyli, morfolino, tio-morfolino, imidatsolyyli, tai se on 2-pyridinyyli, 3-pyridinyyli, 4-pyridinyyli, jolloin R^{27} -substituutiota voi
- 25 esiintyä missä tahansa hiiltä sisältävässä substituentissa;
- X on Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$ tai alkyyli, joka on substituoitu R^5 :llä;
- X' on vety, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$ tai alkyyli, joka on
- 30 substituoitu R^5 :llä;
- R^5 on halogeeni, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi tai $-NR^{14}R^{15}$;
 R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli, tai ne voivat muodostaa yhdessä niihin kumpaankin kiinnitty-

neen typen kanssa piperidiinin, piperatsiinin, morfoliinin tai tiomorfoliinin;

R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli ja aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 2 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat vety, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi, $NHC(=O)-(C_{1-2}-alkyyli)$, $NH-(C_{1-2}-alkyyli)$ ja $N(C_{1-2}-alkyyli)_2$;

R^{14} ja R^{15} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-2} -alkyyli; ja

R^{30} on vety tai syaani.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:

N-(2,4-dimetoksifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromifenyyli)-N-allyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-metyylifenyyli)-N-metyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dibromifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-etyylifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-tert-butyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-tert-butyylifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

- N-(2-bromi-4-trifluorimetyyli-fenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-trifluorimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 5 N-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-N-metyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 10 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-allyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-allyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 15 N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-propyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 20 N-(2-bromi-4-sykloheksyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 25 N-(2-bromi-4-n-butyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4-(4-formyylipiperatsino)-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-allyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- 30 N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;
- N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)-fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-trifluorimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-metoksietyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(2-tiofeno)-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-syaanimetyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

10 N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-syklopropyylime-
tyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-propargyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4-tiomorfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

15 N-(2-jodi-4-metoksietyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-metoksimetyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

20 N-(2-jodi-4-metoksimetyylifenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-metoksimetyylifenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyyllitio-4-metoksifenyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

25 N-(2-dimetyylliamino-4-metoksimetyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyyllitio-4-metoksimetyylifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

30 N-(2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-dimetyylliamino)-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dimetyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyyllitio-4-metyyllitiometyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,6-dibromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-(2,6-dibromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-tiomorfolino-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,4-dijodifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

10 N-(2,4-dijodifenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-4-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(N-metyyli-2-hydroksietyyliamino)-2-pyrimidiiniamiini;

15 N-(2,6-dimetoksi-4-metyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

4,6-dimetyyli-2-(N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyliamino)pyridiini;

20 N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-2,4-dimetoksi-6-pyrimidiiniamiini;

2,6-dimetyyli-4-(N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-amino)pyridiini;

25 N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(4-morfolinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(morfolinyylimetyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(1-piperidinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

30 Metyyli-2-((2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)etyyliamino)-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksylaatti;

2-((2-bromi-4-(1-metyyllietyyli)fennyli)etyyliamino)-N-sykloheksyyli-6-metyyli-4-pyrimidiinikarboksiamidi;

N-(2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli)-N-etyyli-6-metyyli-4-(4-metyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-etyyli-N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-metyyli-6-(4-tiomorfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

10 N-etyyli-N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-etyyli-N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-metyyli-6-(1-piperidinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

15 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-3-syaani-4-fenyyli-6-metyyli-7-atsaindoli;

20 1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-4-fenyyli-6-metyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

25 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-N,N-dietyyliamino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini;

30 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-imidatsolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

35 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;

- N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-N,N-dimetyyliamino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-(2,4,6-trimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-morfolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 5 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-N,N-dimetyyliamino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-tiotsoolidino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-bentsyylioksi-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 10 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-fenyylioksi-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-{4-(etyylipiperitsinoaatti)}-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 15 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-{4-(piperitsiinihappo)}-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{3-(malon-2-yyliidietyyliesteri)}-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 20 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4-(1-syaani-1-fenyyli-metyyli)-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-(2-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-1-metyylietyyli-4-morfolino-6-metyyli-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-(2-jodi-4-dimetyylihydroksimetyyli-fenyyli)-N-etyyli-4,6-
- 25 dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(tiometyyli)-2-pyrimidiiniamiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(metyylisulfinyyli)-2-pyrimidiiniamiini;
- 30 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-(metyylisulfonyyli)-2-pyrimidiiniamiini;
 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-metyyli-6-bentsyylioksi-1,3,5-triatsin-2-amiini;
 N-(2-jodi-4-dimetyylihydroksimetyyli)-N-etyyli-4,6-dikloori-1,3,5-triatsin-2-amiini;
- 35

N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-allyyli-4-morfoli-
no-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-kloori-
6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-{2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4(S)-
(N-metyyli-2'-pyrrolidinometoksi)-6-metyyli-2-pyrimidiini-
amiini;

N-{2,6-dibromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-4-tiomorfoli-
no-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

10 N-{2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-
dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-metyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-
dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

15 N-{2-metyyllisulfonyyli-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyy-
li-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-jodi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-tiatso-
lidino-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-jodi-4-metoksimetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyy-
li-2-pyrimidiiniamiini;

20 N-(4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamino)-2,3,4,5-tetrahydro-
4-(1-metyylietyyli)-1,5-bentsotiatsepiini;

N-{2-metyyllisulfonyyli-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyy-
li-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

25 N-{2-etyyllitio-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4,6-
dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-etyyllitio-4-metoksi-iminoetyyllifenyyli)-N-etyyli-4,6-
dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2-metyyllitio-4-metoksi-iminoetyyllifenyyli)-N-etyyli-
4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

30 N-(2-metyyllisulfonyyli-4-metoksi-iminoetyyllifenyyli)-N-
etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(4-bromi-2-metyyllitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-
pyrimidiiniamiini;

35 N-(4-etyyli-2-metyyllitiofenyyli)-N-(1-metyylietyyli)-4,6-
dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(4-etyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-metyylitio-4-(N-asetyyli-N-metyyliamino)fenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

5 N-(4-etoksikarbonyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(4-metoksi-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

10 N-(4-syaani-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(4-asetyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(4-propionyyli-2-metyylitiofenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

15 N-{4-(1-metoksietyyli)-2-metyylitiofenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{4-(N-metyyliamino)-2-metyylitiofenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

20 N-{4-(N,N-dimetyyliamino)-2-metyylitiofenyyli}-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-formyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-hydroksietoksimetyyli-6-metyyli-2-pyrimidiiniamiini;

25 N-(2-bromi-6-hydroksi-4-metoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(3-bromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

30 N-(2,3-dibromi-4,6-dimetoksifenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(2,6-dibromi-4-(etoksi)fenyyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenyyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-3-syaani-6-metyyli-4-fenylyli-7-atsaindoli;

5 1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-6-metyyli-4-fenylyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenylyli)-3-syaani-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

10 1-(2-bromi-4,6-dimetoksifenylyli)-4,6-dimetyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-6-kloori-3-syaani-4-metyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-6-kloori-4-metyyli-7-atsaindoli;

15 1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-4-kloori-3-syaani-6-metyyli-7-atsaindoli;

1-(2-bromi-4-isopropyylifenylyli)-4-kloori-6-metyyli-7-atsaindoli;

20 N-(2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(3-bromi-5-metyylipyridin-2-yyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

N-(6-metoksipyridin-3-yyli)-N-etyyli-4,6-dimetyyli-2-pyrimidiiniamiini;

25 N-(2-bromi-6-metoksipyridin-3-yyli)-N-etyyli-4-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-1,3,5-triatsin-2-amiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-{N-(2-furyylimetyyli)-N-metyyliamino}karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini;

30 N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-[(4,4-etyleenidioksipiperidino)karbonyyli]-6-metyylipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenylyli}-N-etyyli-4-(4-okso-piperidino)karbonyyli-6-metyylipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(4-ok-sopiperidino)metyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini, vetyklo-ridisuola;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(imidat-sol-1-yyli)metyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{3-(me-toksifenyyli)metoksimetyyli}-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(2-ti-atsolyyli)karbonyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(2-imidatsolyyli)karbonyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(5-in-dolylikarbonyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(4-fluo-rifenyyli)karbonyyli-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-karbok-si-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-asetyy-li-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(hydrok-si-3-pyridyyli-metyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{4-(me-toksifenyyli)-3-pyridyylihydroksimetyyli}-6-metyyllipyri-midiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(3-py-ratsolyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini, vetykloridisuola;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-(1-ami-noetyyli)-6-metyyllipyrimidiiniamiini;

N-{2-bromi-4-(1-metyylietyyli)fenyyli}-N-etyyli-4-{2-(4-tetratsolyyli)-1-metyylietyyli}-6-metyyllipyrimidiiniami-i-ni;

2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}amino)-4-metoksikar-bonyyli-6-metyyllipyrimidiini;

2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-N-etyyliamino)-4-me-toksikarbonyyli-6-metyyllipyrimidiini;

9-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-2-metyyli-6-morfolino-
puriini;

9-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-2-metyyli-6-morfolino-
8-atsapuriini;

5 1-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-6-metyyli-4-morfolino-
5,7-diatsaindatsoli;

2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-N-etyyliamino)-6-
metyylipyrimidiini-4-morfolinokarbonyyli; ja

10 2-(N-{2-bromi-4-(2-propyyli)fenyyli}-N-etyyliamino)-4-
(morfolinometyyli)-6-metyylipyrimidiini.

9. Menetelmä affektiivisten häiriötilojen, tuskai-
suuden, masennuksen, vammaanjälkeisten stressihäiriöiden,
syömishäiriöiden, supranukleaarisen halvauksen, ärsytys-
suolioireyhtymän, immunosuppression, Alzheimerin taudin,
15 gastrointestinaalisten sairauksien, anorexia nervosan,
lääke- ja alkoholivieroitusoireiden, lääkeriippuvuuden,
tulehdussairauksien tai hedelmällisyysongelmien hoitami-
seksi tällaisen hoidon tarpeessa olevissa nisäkkäissä,
joka menetelmä käsittää jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8
20 mukaisen koostumuksen omaavan yhdisteen terapeuttisesti
tehokkaan määrän antamisen nisäkkäälle.

10. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farma-
seuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja terapeuttisesti te-
hokkaan määrän jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukai-
25 sen koostumuksen omaavaa yhdistettä.